

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tivdak 40 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține tisotumab vedotin 40 mg.

După reconstituire, fiecare ml de soluție perfuzabilă conține tisotumab vedotin 10 mg.

Tisotumab vedotin este alcătuit dintr-un anticorp complet uman IgG1-kappa conjugat cu monometil auristatin E (MMAE) prin intermediul legăturii vc (valine citrulline) care se desface prin protează.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere sau un conglomerat liofilizat de culoare albă până la alb-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tivdak este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer cervical recidivat sau metastazat cu progresie a bolii sau după tratament sistemic (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Tivdak trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Înainte de prima perfuzie și după cum este indicat clinic, un medic specialist oftalmolog trebuie să efectueze o examinare oftalmologică, incluzând acuitatea vizuală și examinarea cu lampa cu fantă (vezi „Îngrijirea ochilor” la finalul acestui punct și la pct. 4.4).

Doze

Doza recomandată de Tivdak este de 2 mg/kg (până la un maxim de 200 mg pentru pacienții ≥ 100 kg) la fiecare 3 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Modificări ale dozei

Schema recomandată de reducere a dozei de Tivdak este prezentată în Tabelul 1. Tivdak trebuie întrerupt permanent la pacienții care nu pot tolera 0,9 mg/kg.

Tabelul 1: Schema de reducere a dozei

	Nivelul dozei
Doza de inițiere	2 mg/kg (până la un maxim de 200 mg)
Prima reducere a dozei	1,3 mg/kg (până la un maxim de 130 mg)
A doua reducere a dozei	0,9 mg/kg (până la un maxim de 90 mg)

Recomandările de modificări ale dozei pentru reacții adverse sunt prezentate în Tabelul 2. Pacienții trebuie trimiși la un specialist oftalmolog cât mai curând posibil pentru o evaluare a simptomelor oculare noi sau agravate (vezi pct. 4.4).

Tabelul 2: Modificări ale dozei

Reacție adversă	Gravitate*	Apariție	Modificarea dozei
Keratită	Gradul 1	Oricare	Întrerupeți doza până la stabilitate clinică, apoi reluați tratamentul la aceeași doză.
	Gradul 2	Prima apariție	Întrerupeți doza până la gradul ≤ 1 , apoi reluați tratamentul la următoarea concentrație mai redusă a dozei.
		A doua apariție	Întrerupeți doza până la gradul ≤ 1 , apoi reluați tratamentul la următoarea concentrație mai redusă a dozei. Dacă nu apare remisie la gradul ≤ 1 , întrerupeți permanent.
		A treia apariție	Întrerupeți permanent.
	Gradul 3 sau 4	Oricare	Întrerupeți permanent.
Ulceratie conjunctivală	Gradul 1 sau 2	Prima apariție	Întrerupeți doza până la stabilitate clinică, apoi reluați tratamentul la următoarea concentrație mai redusă a dozei.
		A doua apariție sau mai mult	Întrerupeți doza până la stabilitate clinică, apoi reluați tratamentul la următoarea concentrație mai redusă a dozei. Dacă nu apare stabilizare sau ameliorare, întrerupeți permanent.
	Gradul 3 sau 4	Oricare	Întrerupeți permanent.
Cicatrizare conjunctivală sau corneană sau simblefaron	Orice grad	Oricare	Întrerupeți permanent.

Reacție adversă	Gravitate*	Apariție	Modificarea dozei
Conjunctivită și alte reacții oculare	Gradul 1	Oricare	Întrerupeți doza până la stabilitate clinică, apoi reluați tratamentul la aceeași doză.
	Gradul 2	Prima apariție	Întrerupeți doza până la gradul ≤ 1 , apoi reluați tratamentul la aceeași doză.
		A doua apariție	Întrerupeți doza până la gradul ≤ 1 , apoi reluați tratamentul la următoarea concentrație mai redusă a dozei. Dacă nu apare remisie la gradul ≤ 1 , întrerupeți permanent.
		A treia apariție	Întrerupeți permanent.
	Gradul 3 sau 4	Oricare	Întrerupeți permanent.
Neuropatie periferică	Gradul 2 sau 3	Oricare (inițial sau agravare a unei afecțiuni pre-existente)	Întrerupeți doza până la gradul ≤ 1 , apoi reluați tratamentul la următoarea concentrație mai redusă a dozei.
	Gradul 4	Oricare	Întrerupeți permanent.
Reacții adverse cutanate severe [inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ)]	Suspectat (orice grad)	Oricare	Întrerupeți imediat doza și consultați un specialist pentru a confirma diagnosticul.
	Gradul 3 sau 4 confirmat	Oricare	Întrerupeți permanent.

* Gradele de toxicitate se bazează pe Criteriile Terminologice Comune privind Evenimentele Adverse ale Institutului Național de Cancer Versiunea 5.0 (NCI-CTCAE v5.0), unde gradul 1 este ușor, gradul 2 este moderat, gradul 3 este sever și gradul 4 pune viața în pericol.

Doze omise

Dacă o doză planificată de Tivdak este omisă, trebuie administrată cât mai curând posibil. Schema de administrare trebuie ajustată pentru a menține intervalul corespunzător între doze.

Îngrijirea ochilor

Pacienții trebuie să respecte următoarele recomandări pentru a reduce riscul de reacții adverse oculare (vezi pct. 4.4).

Evaluarea oculară de către furnizorul de îngrijiri de sănătate curant

Înainte de fiecare perfuzie, profesionistul din domeniul sănătății care tratează pacientul trebuie să inspecteze ochii pacientului, incluzând controlul mișcărilor normale ale ochiului, și să întrebe despre orice semne și simptome oculare. Pacientul trebuie trimis către un medic specialist oftalmolog pentru orice semne și simptome oculare (vezi pct. 4.4).

Picături oftalmice topice cu corticosteroizi, fără conservanți (de exemplu, dexametazonă 0,1%, de 3 ori pe zi sau echivalentul, așa cum este prescris)

Pacienții trebuie instruiți să administreze 1 picătură în fiecare ochi de 3 ori pe zi începând cu 1 zi înainte de fiecare perfuzie și să continue administrarea așa cum este prescris timp de 3 zile după fiecare perfuzie.

Picături oftalmice topice cu vasoconstrictor, fără conservanți (de exemplu, brimonidină tartrat 0,2%, 3 picături în fiecare ochi sau echivalentul, așa cum este prescris)

Picăturile trebuie administrate în fiecare ochi imediat înainte de fiecare perfuzie.

Împachetări reci

După administrarea picăturilor oftalmice, trebuie aplicate tamponare oculare de răcire înainte de începerea perfuziei, și utilizate în timpul acesteia și timp de 30 de minute după perfuzie.

Picături oftalmice topice lubrifiante, fără conservanți

Pacienții trebuie instruiți să administreze picături oftalmice lubrifiante de mai multe ori în fiecare zi pe parcursul tratamentului și timp de 30 de zile după ultima doză de Tivdak.

Lentile de contact

Pacienții trebuie instruiți să evite purtarea lentilelor de contact pe întreaga durată a tratamentului, cu excepția situației în care li se recomandă altfel de către medicul specialist oftalmolog.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară [clearance-ul creatininei (ClCr) $> 60 - 90$ ml/min], moderată (ClCr $30 - 60$ ml/min). Tisotumab vedotin nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr $15 - < 30$ ml/min) sau insuficiență renală în stadiu terminal (ClCr < 15 ml/min) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală de > 1 până la $1,5 \times$ limita superioară a normalului (LSN) și orice valoare a aspartat aminotransferazei (AST) sau bilirubină totală $\leq$ LSN și AST $>$ LSN, așa cum sunt definite folosind criteriile pentru insuficiență hepatică ale Institutului Național al Cancerului). Cu toate acestea, deoarece este de așteptat ca expunerea să crească la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, se recomandă prudență atunci când se tratează pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Tisotumab vedotin nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tivdak la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Tivdak este indicat pentru administrare intravenoasă. Doza recomandată trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute. Tisotumab vedotin nu trebuie administrat ca injecție intravenoasă rapidă sau bolus intravenos.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții adverse oculare

Reacțiile adverse oculare au apărut la pacienții tratați cu tisotumab vedotin în cadrul studiilor clinice la pacienții cu cancer cervical (vezi pct. 4.8). Cele mai frecvente reacții adverse oculare au fost conjunctivita, xeroftalmia, keratita și blefarita.

Înainte de prima perfuzie și după cum este indicat clinic, pacienții trebuie trimiși la un medic specialist oftalmolog pentru o examinare oftalmologică completă (inclusiv acuitatea vizuală și examinarea cu lampa cu fantă). Înainte de fiecare perfuzie, profesionistul din domeniul sănătății care tratează pacientul trebuie să inspecteze ochii pacientului, incluzând controlul mișcărilor normale ale ochiului, și să întrebe despre orice semne și simptome oculare. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome oculare noi sau agravate și trimiși cât mai curând posibil la un medic specialist oftalmolog dacă este justificat. Pacienții trebuie instruiți să raporteze prompt orice semne și simptome oculare noi sau agravate. Tivdak trebuie întrerupt, doza redusă, sau întrerupt permanent pe baza severității reacției adverse (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie să respecte recomandările de la subpunctul „Îngrijirea ochilor” de la pct. 4.2, pentru a reduce riscul de reacții adverse oculare (vezi pct. 4.2).

Neuropatie periferică

Neuropatia periferică a apărut în timpul administrării tisotumab vedotin, inclusiv evenimente de gradul 3 (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome generale de neuropatie, cum sunt parestezie, furnicăături sau o senzație de arsură, durere neuropată, slăbiciune musculară sau disestezie. Pacienții care prezintă neuropatie periferică nouă sau agravată pot necesita întreruperea dozei, reducerea dozei sau întreruperea permanentă a Tivdak (vezi pct. 4.2).

Reacții adverse cutanate severe

La pacienții cărora li se administrează tisotumab vedotin pot apărea reacții adverse cutanate severe, inclusiv evenimente de SSJ letale sau care pun viața în pericol. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne sau simptome de reacții adverse cutanate severe, care includ leziuni țintă, reacții cutanate agravate, formarea de vezicule sau descuamarea pielii, ulcerații dureroase în gură, gât sau zona genitală, febră sau simptome de tip gripal și ganglioni limfatici măriți în volum. Dacă apar semne sau simptome de reacții adverse cutanate severe, Tivdak trebuie întrerupt imediat până când este stabilită etiologia reacției. Se recomandă consultarea precoce a unui specialist pentru a asigura o mai mare acuratețe a diagnosticului și abordarea terapeutică corespunzătoare. Tivdak trebuie întrerupt permanent pentru reacții adverse cutanate severe confirmate de gradul 3 sau 4, inclusiv SSJ (vezi pct. 4.2).

Toxicitate embrio-fetală

Pe baza informațiilor despre mecanismul său de acțiune și a constatărilor din studiile efectuate la animale, tisotumab vedotin poate provoca vătămare fetală atunci când este administrat unei femei gravide, inclusiv toxicitate embrio-fetală și malformații structurale (vezi pct. 4.6 și 5.3). Trebuie verificată starea de graviditate a femeilor aflate la vârsta fertilă înainte de inițierea tratamentului cu Tivdak. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Tivdak și timp de 2 luni după ultima doză (vezi pct. 4.6).

Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice: boală oculară activă semnificativă clinic, orice episod anterior de conjunctivită cicatriceală sau SSJ ocular, neuropatie periferică de grad ≥ 2 , probleme sau riscuri de sângerare semnificative clinic sau riscuri cardiovasculare (vezi pct. 5.1). În absența datelor disponibile, tisotumab vedotin trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc la nivel individual.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii formale de interacțiuni medicamentoase cu tisotumab vedotin.

Inhibitori, substraturi și inductori ai CYP3A4

Studii de interacțiuni medicamentoase

Studii clinice

Inhibitori puternici ai CYP3A4: ketoconazolul (un inhibitor puternic al CYP3A4), administrat concomitent cu un alt conjugat anticorp-medicament (CAM) care conține MMAE, a determinat creșterea expunerii la MMAE, fără nicio modificare a expunerii la CAM. Utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 cu tisotumab vedotin are probabilitatea de a duce la efecte similare asupra MMAE și CAM neconjugate. Se recomandă precauție în cazul tratamentului cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Pacienții trebuie să fie monitorizați atent pentru reacții adverse atunci când tisotumab vedotin este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol).

Inductori puternici ai CYP3A4: rifampicina (un inductor puternic al CYP3A4), administrată concomitent cu un alt CAM care conține MMAE, a scăzut expunerea la MMAE, fără nicio modificare a expunerii la CAM. Utilizarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 cu tisotumab vedotin are probabilitatea de a duce la efecte similare asupra MMAE și CAM neconjugate.

Substraturi sensibile ale CYP3A4: un alt CAM care conține MMAE, administrat concomitent cu midazolam (un substrat sensibil al CYP3A4), nu a afectat expunerea la midazolam. În mod similar, nu este de așteptat ca tisotumab vedotin să modifice expunerea la medicamentele care sunt metabolizate de enzimele CYP3A4.

Studii in vitro

Sisteme de transportori: MMAE este un substrat al glicoproteinei P (P-gp), dar nu un inhibitor al P-gp.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei și bărbați

Trebuie verificată starea de graviditate a femeilor aflate la vârsta fertilă înainte de inițierea tratamentului cu Tivdak. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 de luni după oprirea tratamentului.

Bărbații cu partenere femei aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuiți să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de Tivdak.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea tisotumab vedotin la femeile gravide sunt inexistente.

Pe baza informațiilor despre mecanismul său de acțiune și a constatărilor din studiile efectuate la animale, tisotumab vedotin ar putea provoca vătămare embrio-fetală atunci când este administrat unei

femei gravide, inclusiv toxicitate embrio-fetală și malformații structurale (vezi pct. 5.3).

Tivdak nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția situației în care stare clinică a femeii necesită tratament cu tisotumab vedotin.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tisotumab vedotin se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari alăptați. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Tivdak și timp de cel puțin 3 săptămâni după ultima doză.

Fertilitatea

Pe baza constatărilor din studiile efectuate la animale, tisotumab vedotin poate afecta fertilitatea masculină și feminină (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tisotumab vedotin are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Din cauza reacțiilor adverse potențiale cum sunt reacții adverse oculare și neuropatie periferică (vezi pct. 4.4 și 4.8), pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până când sunt siguri că Tivdak nu îi afectează negativ. Starea clinică a pacientului trebuie avută în vedere atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a realiza sarcini care necesită judecată, abilități motorii sau cognitive.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice, exceptând situația în care se precizează altfel, frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse de orice cauză identificate la 425 de pacienți expuși la cel puțin o doză de tisotumab vedotin 2 mg/kg intravenos în timpul unei durate cu o mediană de 3,7 luni.

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 25\%$) au fost neuropatia periferică (39%), greața (37%), epistaxisul (33%), conjunctivita (32%), alopecia (31%), anemia (27) și diareea (25%).

Reacțiile adverse grave (gradul ≥ 3) au apărut la 56% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse severe ($\geq 2\%$) au fost anemia (10%), neuropatia periferică (6%), fatigabilitatea (5%), durerea abdominală (3%), neutropenia (3%), vărsăturile (2%), astenia (2%) și diareea (2%).

Reacțiile adverse grave au apărut la 37% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse grave ($\geq 2\%$) au fost durerea abdominală (2%), constipația (2%), pirexia (2%), neuropatia periferică (2%) și vărsăturile (2%). Reacții adverse fatale au apărut la 2% dintre pacienți.

Reacțiile adverse care au dus la întreruperea tratamentului au apărut la 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat tisotumab vedotin; cele mai frecvente reacții adverse care conduc la întreruperea tratamentului ($\geq 2\%$) au fost neuropatia periferică (7%), conjunctivita (2%) și keratita (2%).

Reacțiile adverse care au dus la întreruperea dozei au apărut la 37% dintre pacienți; cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea dozei ($\geq 2\%$) au fost conjunctivita (6%), neuropatia periferică (6%) și keratita (3%).

Reacțiile adverse care au dus la reducerea dozei au apărut la 25% dintre pacienți; cele mai frecvente reacții adverse care au dus la reducerea dozei ($\geq 2\%$) au fost neuropatia periferică (6%), conjunctivita (5%) și keratita (3%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice pentru tisotumab vedotin sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe MedDRA și de termenii preferați (vezi Tabelul 3). În cadrul fiecărei clasificări pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței.

Tabelul 3: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Categorie de frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	anemie
	Frecvente	neutropenie
	Mai puțin frecvente	neutropenie febrilă
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	scăderea apetitului alimentar
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	neuropatie periferică ¹
Tulburări oculare	Foarte frecvente	conjunctivită, ochi uscați ² , keratită
	Frecvente	iritație oculară ³ , blefarită, keratită punctată, keratită ulcerativă, prurit ocular, hiperemie oculară, ulcer conjunctival, entropion, hiperemie conjunctivală, episclerită, meibomianită
	Mai puțin frecvente	eroziune corneană, trichiază, prezența petelor corneene de colorație vitală, cicatrice conjunctivală, keratopatie, tulburare conjunctivală, eroziune conjunctivală, edem palpebral, madaroză, disfuncția glandelor meibomiene, edem periorbital, simblefaron, șalazion, abraziune conjunctivală, edem conjunctival, degenerare corneană, iritație corneană, opacitate corneană, cicatrice corneană, subțiere corneană, eritem palpebral, cruste ale marginii palpebrale, conjunctivită non-infecțioasă, umflarea pleoapei
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	greață ⁴ , diaree ⁵ , constipație, durere abdominală ⁶ , vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	alopecie, erupție cutanată tranzitorie ⁷ , prurit
	Mai puțin frecvente	eritem polimorf, dermatită buloasă, sindrom Stevens-Johnson
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	fatigabilitate, pirexie, astenie

¹Neuropatia periferică include neuropatie periferică senzitivă, neuropatie periferică, parestezie, neuropatie periferică senzitivo-motorie, slăbiciune musculară, neuropatie periferică motorie, hipoestezie, tulburări de mers, nevralgie, senzație de arsură, polineuropatie demielinizantă, neurotoxicitate, polineuropatie, pierdere de sensibilitate și senzație de arsură cutanată

²Ochi uscați include ochi uscați și lacrimație crescută

³Iritația oculară include scurgeri oculare, durere oculară, iritație oculară și edem ocular

⁴Greața include greață și vărsături

⁵Diareea include diaree și gastroenterită

⁶Durerea abdominală include durere abdominală, durere în partea superioară a abdomenului, disconfort abdominal, durere în partea inferioară a abdomenului și sensibilitate abdominală

⁷Erupție cutanată tranzitorie include erupție cutanată tranzitorie, erupție maculo-papulară, eritem, eczemă, erupție maculară, dermatită acneiformă, erupție pustulară, urticarie, dermatită, dermatită alergică, erupție eritematoasă, iritație cutanată și toxicitate cutanată

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse oculare

Reacțiile adverse oculare au apărut la 55% dintre cei 425 de pacienți cu cancer cervical tratați cu tisotumab vedotin în cadrul studiilor clinice. Cele mai frecvente reacții adverse oculare au fost conjunctivita (32%), ochii uscați (17%), keratita (12%) și blefarita (5%). Reacțiile adverse oculare de gradul 3 au apărut la 3% dintre pacienți. Cazurile de keratită ulcerativă de gradul 3 au fost raportate la 1,2% dintre pacienți. Reacțiile adverse oculare de gradul 4 au apărut la 0,2% dintre pacienți, inclusiv keratită ulcerativă.

Mediana timpului până la apariția primului eveniment de reacții adverse oculare de orice grad a fost de 1,2 luni (interval: 0 până la 17,1). Reacțiile adverse oculare au condus la întreruperea tratamentului la 6% dintre pacienți, la întreruperea dozei la 13% și la reducerea dozei la 12%. Dintre pacienții care au prezentat reacții adverse oculare, 59% au avut o remitere completă și 31% au avut o ameliorare parțială la ultimul control. Dintre pacienții cu reacții adverse oculare în curs la ultimul control, 28% dintre pacienți au avut maximum gradul 1, 10% au avut maximum gradul 2 și 3% au avut maximum gradul 3. Pentru pacienții la care evenimentele s-au rezolvat, mediana timpului până la remitere a fost de 0,59 luni (interval: 0 până la 12,6) (vezi pct. 4.4).

Neuropatie periferică

Neuropatia periferică au apărut la 39% din cei 425 de pacienți cu cancer cervical tratați cu tisotumab vedotin în cadrul studiilor clinice; 6% au fost de gradul 3. Cele mai frecvente evenimente de neuropatie periferică de toate gradele au fost neuropatia senzitivă (23%), neuropatia periferică (5%), parestezia (4%), neuropatia periferică senzitivo-motorie (3%) și slăbiciunea musculară (3%).

Mediana timpului până la apariția primului eveniment de neuropatie periferică de orice grad a fost de 2,4 luni (interval: 0 până la 11,3). Dintre pacienții care au prezentat neuropatie periferică, 18% au avut o remitere completă și 21% au avut o ameliorare parțială la ultimul control. Dintre pacienții cu neuropatie periferică în curs la ultimul control, 45% dintre pacienți au avut maximum gradul 1, 27% au avut maximum gradul 2 și 10% au avut maximum gradul 3. Pentru pacienții la care evenimentele s-au rezolvat, mediana timpului până la remitere a fost de 0,72 luni (interval: 0 până la 20,7) (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse cutanate severe

Reacțiile adverse cutanate severe au apărut la 1,6% din cei 425 de pacienți cu cancer cervical tratați cu tisotumab vedotin în cadrul studiilor clinice, inclusiv eritem polimorf (0,7%), dermatită buloasă (0,5%) și SSJ (0,5%). Reacțiile adverse cutanate severe de gradul ≥ 3 au apărut la 0,5% dintre pacienți, inclusiv 1 pacient care a avut un rezultat letal.

Mediana timpului până la apariția primului eveniment de reacții adverse cutanate severe a fost de 0,2 luni (interval: 0,1 până la 0,9). Dintre pacienții care au prezentat reacții adverse cutanate severe, 43% au avut o remisie completă la ultimul control. Pentru pacienții la care evenimentele s-au rezolvat, mediana timpului până la remitere a fost de 0,79 luni (interval: 0,5 până la 2,3).

Reacții adverse gastro-intestinale

Greața, diareea, constipația, durerea abdominală și vărsăturile au fost cele mai frecvente tulburări gastro-intestinale de orice grad raportate la cei 425 de pacienți cu cancer cervical tratați cu tisotumab vedotin. Greața a apărut la 37% dintre pacienți și a fost de gradul ≥ 3 la 1% dintre pacienți. Diareea a apărut la 25% dintre pacienți și a fost de gradul ≥ 3 la 2% dintre pacienți. Constipația a apărut la 24% dintre pacienți și a fost de gradul ≥ 3 la 1% dintre pacienți. Durerea abdominală a apărut la 22% dintre

pacienți și a fost de gradul ≥ 3 la 3% dintre pacienți. Vărsăturile au apărut la 20% dintre pacienți și au fost de gradul ≥ 3 la 2% dintre pacienți.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Dintre cei 425 de pacienți cu cancer cervical tratați cu tisotumab vedotin în cadrul studiilor clinice, 60 (14%) au fost cu vârsta ≥ 65 ani. Reacțiile adverse de grad ≥ 3 au apărut la 60% dintre pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și la 55% dintre pacienții cu vârsta < 65 ani. Reacțiile adverse de grave au apărut la 35% dintre pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și la 38% dintre pacienții cu vârsta < 65 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu tisotumab vedotin. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat atent pentru reacții adverse și trebuie administrat tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alți anticorpi monoclonali și conjugate anticorp- medicament, codul ATC: L01FX23

Mecanism de acțiune

Tisotumab vedotin este un conjugat anticorp-medicament (CAM) îndreptat către factorul tisular (FT), o proteină celulară de suprafață exprimată în concentrații crescute în cazul unei varietăți de tumori solide comparativ cu țesutul normal. Molecula mică, MMAE, este un agent disruptiv al microtubulilor, atașat de anticorp printr-o legătură care se desface prin protează. Tisotumab vedotin se leagă de celulele tumorale care exprimă FT, complexul CAM-FT este internalizat și eliberarea locală a MMAE apare prin clivaj proteolitic. MMAE descompune rețeaua de microtubuli a celulelor care se divid activ, conducând la oprirea ciclului celular și la moartea celulară apoptotică.

Citotoxicitatea directă în celulele care exprimă FT, citotoxicitatea martor, citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi, fagocitoza celulară dependentă de anticorpi și moartea celulară imunogenă au fost demonstrate *in vitro* cu tisotumab și/sau tisotumab vedotin.

Imunogenitate

Anticorpul antimedicament (AAM) au fost frecvent detectați (5% în cadrul studiilor clinice). Nu au fost observate dovezi ale impactului AAM asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței; totuși datele sunt limitate.

Electrofiziologie cardiacă

Efectul tisotumab vedotin (2 mg/kg la fiecare 3 săptămâni) asupra intervalului QTc a fost evaluat la 153 de pacienți. La doza de 2 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, tisotumab vedotin nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra prelungirii intervalului QTc.

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer cervical

SGNTV-003

Eficacitatea tisotumab vedotin a fost evaluată într-un studiu multicentric randomizat, în regim deschis de fază 3 (SGNTV-003) la 502 pacienți cu cancer cervical recurent sau metastatic care au primit unul sau două regimuri terapeutice sistemice anterioare care au inclus chimioterapie dublă (au fost permiși pacienții fără expunere anterioară la platină) cu sau fără bevacizumab și un agent anti-PD-1/PD-L1 dacă a fost eligibil și disponibil. Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a primi fie tisotumab vedotin 2 mg/kg intravenos la fiecare 3 săptămâni sau chimioterapie la alegerea investigatorului (topotecan, vinorelbina, gemcitabina, irinotecan sau pemetrexed) până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul de performanță ECOG (0 față de 1), administrarea anterioară de bevacizumab (da față de nu), regiune (SUA, UE, altele), și administrarea anterioară de anti-PD-1 sau anti-PD-L1 (da față de nu). Evaluările răspunsului tumoral au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni pentru primele 30 de săptămâni și la fiecare 12 săptămâni ulterior.

Pacienții au fost excluși din studiu dacă au avut histologie primară neuroendocrină, limfoidă sau sarcomatoidă, boală activă a suprafeței oculare semnificativă clinic, orice episod anterior de conjunctivită cicatriceală sau SSJ ocular, neuropatie periferică de gradul ≥ 2 , probleme sau riscuri de sângerare semnificative clinic, inclusiv defecte cunoscute de coagulare, hemoragie alveolară difuză de la vasculită și diateză hemoragică cunoscută sau afecțiuni sau riscuri cardiovasculare semnificative.

Criteriul final principal al studiului a fost supraviețuirea globală (SG). Criteriile finale secundare cheie au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmată, așa cum au fost evaluate de către investigator, utilizând RECIST v1.1.

Din cei 502 pacienți randomizați, vârsta mediană a fost de 50 ani (interval: 26 până la 80); 49% au fost albi, 36% au fost asiatici și 2% au fost de culoare. Șaptesprezece procente dintre pacienți au avut ≥ 65 ani. Douăzeci la sută dintre pacienți au fost hispanici sau latinoamericani. Șaizeci și trei la sută dintre pacienți au avut carcinom cu celule scuamoase, 32% au avut adenocarcinom și 5% au avut histologie adenoscuamoasă. Statusul de performanță ECOG a fost 0 (54%) sau 1 (46%). Șaizeci și unu la sută dintre pacienți au primit 1 linie anterioară de terapie sistemică și 38% au avut 2 linii anterioare de terapie sistemică. Șase pacienți (1,2%) nu au primit și 496 pacienți (99%) au primit tratament anterior cu chimioterapie care să conțină platină în contextul recidivării sau metastazelor. Șaizeci și patru la sută dintre pacienți au primit bevacizumab și 27% dintre pacienți au primit un agent anti-PD-1 sau anti-PD-L1 ca parte din terapia lor sistemică anterioară.

La o durată medie a urmăririi de 10,8 luni (ÎI 95%: 10,3 până la 11,6), SGNTV-003 a demonstrat o ameliorare semnificativă statistic a SG, SFP și RRO pentru pacienții tratați cu tisotumab vedotin comparativ cu chimioterapia. Rezultatele de eficacitate sunt rezumate în Tabelul 4 și Figurile 1 și 2.

Tabelul 4. Rezultate de eficacitate în SGNTV-003

Criteriu final	Tisotumab vedotin N=253	Chimioterapie N=249
Supraviețuirea globală		
Număr (%) de pacienți cu evenimente	123 (48,6)	140 (56,2)
Mediana în luni (ÎÎ 95%)	11,5 (9,8, 14,9)	9,5 (7,9, 10,7)
Rata de risc (ÎÎ 95%)	0,70 (0,54, 0,89)	
Valoarea p bilaterală	0,0038 ¹	
Supraviețuirea fără progresia bolii ²		
Număr (%) de pacienți cu evenimente	198 (78,3)	194 (77,9)
Mediana în luni (ÎÎ 95%)	4,2 (4,0, 4,4)	2,9 (2,6, 3,1)
Rata de risc (ÎÎ 95%)	0,67 (0,54, 0,82)	
Valoarea p bilaterală	<0,0001 ³	
Rata de răspuns obiectiv confirmată (RC + RP) ²		
RRO (%) (ÎÎ 95%)	17,8 (13,3, 23,1)	5,2 (2,8, 8,8)
Durata răspunsului ⁴		
Mediana în luni (ÎÎ 95%)	5,3 (4,2, 8,3)	5,7 (2,8, NA)

ÎI=interval de încredere; RC=răspuns complet; NA= neatins; RRO=rata de răspuns obiectiv;

RP=răspuns parțial.

¹Pragul pentru semnificația statistică este 0,0226 (bilaterală)

²Evaluată prin evaluarea investigatorului utilizând RECIST v1.1

³Pragul pentru semnificația statistică este 0,0453 (bilaterală)

⁴Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns obiectiv așa cum a fost confirmat prin răspuns complet sau parțial (n=45 pentru tisotumab vedotin, n=13 pentru chimioterapie)

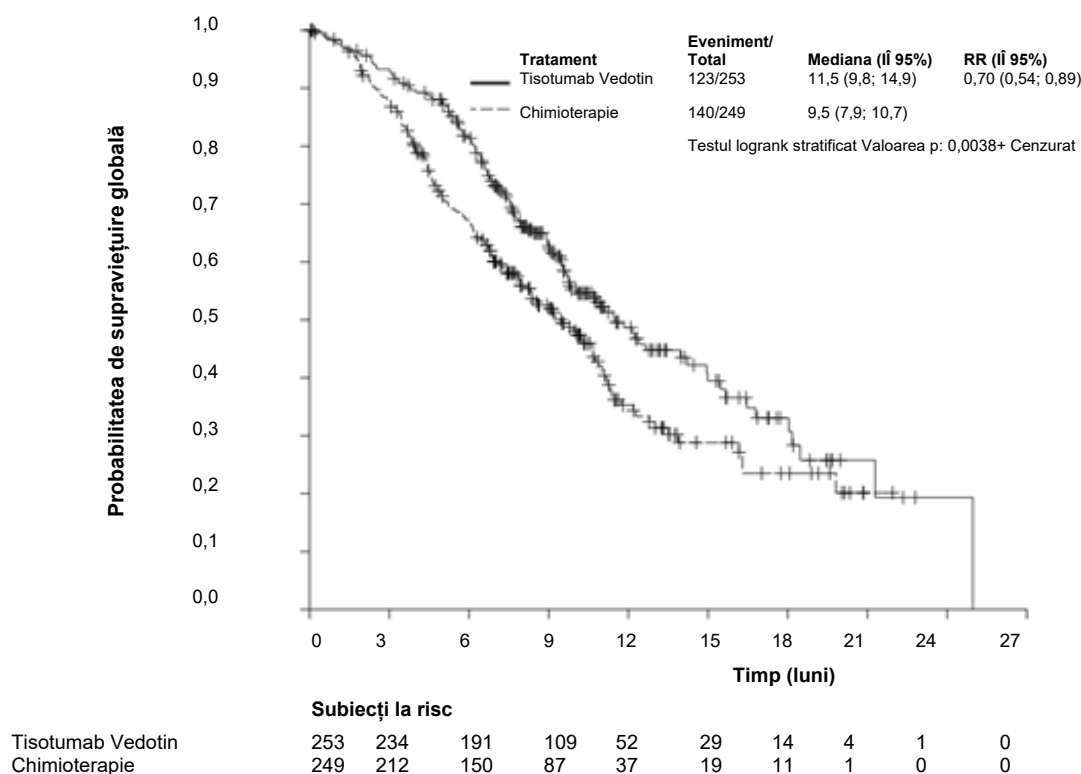
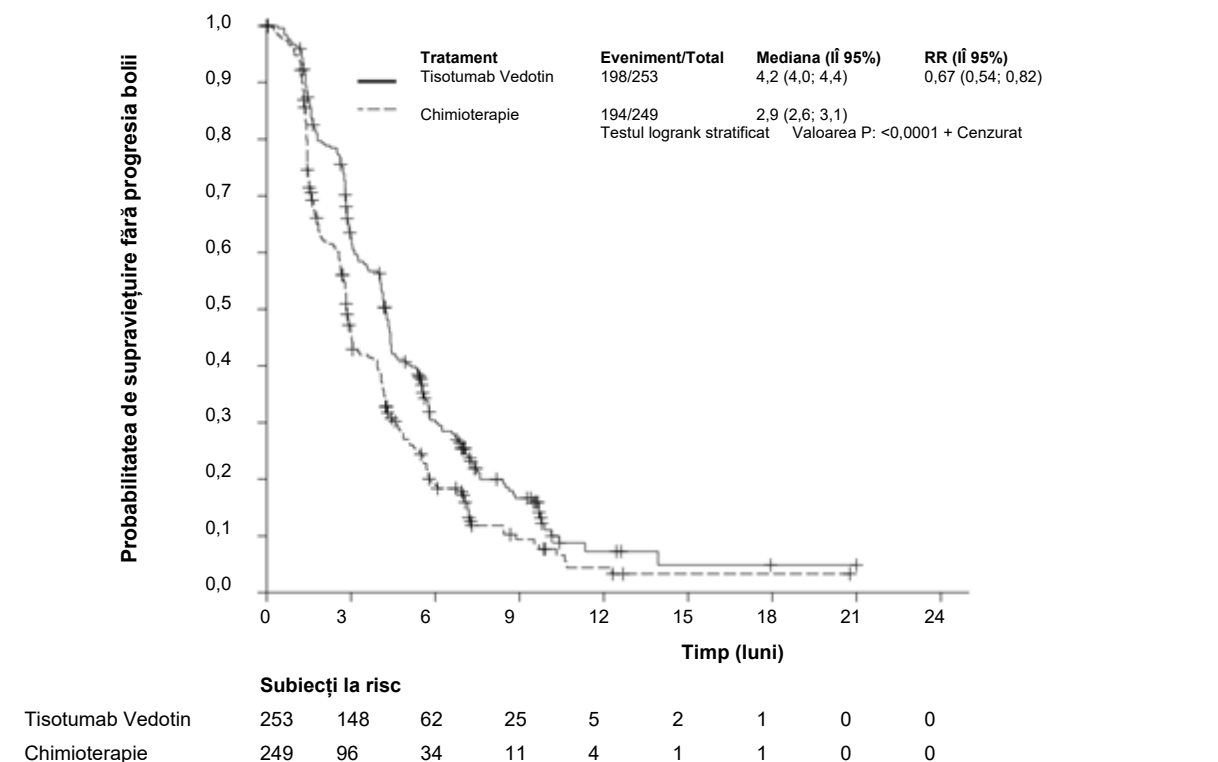
Figura 1. Diagrama Kaplan Meier de supraviețuire globală


Figura 2. Diagrama Kaplan Meier de supraviețuire fără progresia bolii



Rezultatele de eficacitate pentru SG și SFP au fost, în general, concordante în cadrul subgrupurilor de pacienți prespecificate.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tivdak la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul cervical (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică, volumul central de distribuție al tisotumab vedotin a fost estimat ca fiind de 3,10 l.

In vitro, legarea MMAE de proteinele plasmatice umane a variat între 68 – 82%.

Metabolizare

Catabolismul tisotumab vedotin nu a fost studiat la om; totuși, este de așteptat să urmeze catabolismul către peptide mici, aminoacizi, MMAE neconjugat și metaboliți legați de MMAE neconjugat. Tisotumab vedotin eliberează MMAE prin clivaj proteolitic, iar MMAE este metabolizat în principal *in vitro* prin CYP3A4. Datele *in vivo* de la animale și om sugerează că numai o mică fracțiune din MMAE eliberat din tisotumab vedotin este metabolizată. Concentrațiile metaboliților MMAE nu au fost măsurate în plasma umană.

Eliminare

Pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică, timpul de înjumătățire terminal median al tisotumab vedotin este de aproximativ 4,04 zile și timpul de înjumătățire terminal al MMAE este de

aproximativ 2,56 zile. Clearance-ul linear al tisotumab vedotin a fost estimat a fi de 1,42 l/zi și, după o doză de 2 mg/kg, aproximativ 60% din doză s-a estimat că este eliminată prin clearance linear (CL). Clearance-ul MMAE neconjugat a fost estimat a fi de 42,8 l/zi. Eliminarea MMAE a părut să fie limitată de rata sa de eliberare din tisotumab vedotin.

Excreție

Excreția tisotumab vedotin nu este complet caracterizată. După o doză unică din alt CAM care conține MMAE, 17% din totalul MMAE administrat a fost recuperat din fecale și 6% din urină într-o perioadă de 1 săptămână, în principal ca medicament nemodificat. Este de așteptat un profil similar de excreție al MMAE după administrarea de tisotumab vedotin.

Grupe specifice de pacienți

Vârșnici

Pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică, vârsta (de la 21 la 81 de ani) nu are un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii tisotumab vedotin.

Gen

Pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică, genul nu are un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii tisotumab vedotin.

Insuficiență renală

Pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică, nu au fost observate diferențe cu semnificație clinică în expunerile la tisotumab vedotin și MMAE la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei; ClCr > 60 – 90 ml/min, n=142) sau moderată (ClCr 30 – 60 ml/min, n=42), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe sau al insuficienței renale în stadiu terminal cu sau fără dializă asupra farmacocineticii tisotumab vedotin sau a MMAE neconjugat.

Insuficiență hepatică

Pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică, nu au fost observate diferențe cu semnificație clinică în expunerile la tisotumab vedotin la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală > 1 până la 1,5 × LSN și orice AST sau bilirubina totală ≤ LSN și AST > LSN, n=58), comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, în timp ce expunerile MMAE au fost cu 37% mai mari la insuficiență hepatică ușoară, comparativ cu funcția hepatică normală. Nu se cunoaște efectul insuficienței hepatice moderate sau severe sau al transplantului hepatic asupra farmacocineticii tisotumab vedotin sau a MMAE neconjugat.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Într-o analiză expunere-răspuns la 2 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, o expunere mai ridicată la tisotumab vedotin a fost asociată cu o incidență mai crescută a unora dintre reacțiile adverse (de exemplu, reacții adverse oculare de gradul ≥ 2) și o expunere mai scăzută a fost asociată cu o eficacitate mai scăzută.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

Studiile de toxicitate după doze repetate au fost realizate cu tisotumab vedotin la aproximativ 2,3 – 4,3 ori aria de sub curbă [ASC] la om la doza clinică recomandată. Au fost observate leziuni cutanate într-un studiu cu doze repetate la ≥ 3 mg/kg la maimuțe (13 săptămâni). Modificările cutanate au fost complet reversibile până la finalul unei perioade de recuperare de 6 săptămâni. Atât la șobolani, cât și la maimuțele cynomolgus, administrarea de MMAE și tisotumab vedotin (doar la maimuțe care au primit ≥ 3 mg/kg) a condus la toxicitate reversibilă la nivelul măduvei spinării și efecte asociate la nivelul celulelor din sângele periferic. Au fost observate ochi și conjunctive înroșite

și umflate (cu sau fără scurgeri), și/sau conjunctivită după tratamentul cu tisotumab vedotin la maimuțe care au primit 5 mg/kg (13 săptămâni). Aceste constatări au fost reversibile în urma unei perioade de recuperare de 6 săptămâni.

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate la animale cu tisotumab vedotin sau MMAE.

Genotoxicitate

MMAE a fost pozitiv pentru genotoxicitate într-un studiu in vivo cu micronuclei de măduvă osoasă la șobolani printr-un mecanism aneugen.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Nu au fost efectuate studii dedicate legate de fertilitate la animale cu tisotumab vedotin sau MMAE. Cu toate acestea, rezultatele studiilor de toxicitate după doze repetate indică potențialul tisotumab vedotin de a afecta fertilitatea la bărbați și femei.

Rezultatele unui studiu de toxicitate după doze repetate de 13 săptămâni la maimuțe cynomolgus cărora li s-a administrat tisotumab vedotin au demonstrat atrofie a tubilor seminiferi al testiculelor și absența spermei, conținut scăzut de spermă și vacuolizare epitelială în epididim. Modificările au fost asociate cu dimensiune testiculară scăzută, și au fost observate reducerea sau absența totală a numărului și motilității spermatozoizilor la doze de 1, 3, și 5 mg/kg, care corespund la aproximativ de 0,5 până la de 4 ori expunerea sistemică la om (pe baza ASC) la doza recomandată clinic. A existat o recuperare parțială a constatărilor de la nivelul testiculelor și epididimului la 3 și 5 mg/kg și recuperare completă la 1 mg/kg după o perioadă de 6 săptămâni după doză.

Efectele ovariene au fost observate în studiile de toxicitate după doze repetate cu alte CAM care conțin MMAE. A fost observată o scădere ușoară până la moderată sau absența foliculilor ovarieni secundari sau terțiari la femelele tinere de maimuțe cynomolgus la doze de ≥ 3 mg/kg săptămânal timp de 4 săptămâni. Aceste efecte au prezentat dovezi de recuperare la 6 săptămâni după terminarea dozelor și nu au fost observate modificări la foliculii primari.

Nu au fost efectuate studii cu tisotumab vedotin privind reproducerea la animale pentru a evalua efectele acestuia asupra reproducerii și dezvoltării fetale. Pe baza mecanismului său de acțiune și a constatărilor din studiile efectuate la animale, tisotumab vedotin ar putea provoca vătămare embrio-fetală atunci când este administrat unei femei gravide. Administrarea intravenoasă de MMAE la femelele de șobolan gestante în timpul organogenezei (zilele de gestație 6 și 13) a condus la resorbții totale crescute, pierdere post-implantare, naștere prematură, pierderea de feți viabili și toxicitate embrio-fetală teratogenă la o doză de 0,2 mg/kg (de aproximativ 0,5 ori ASC la om la doza recomandată).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
Sucroză
D-manitol

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

5 ani

Soluția reconstituită în flacon

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției reconstituite a fost demonstrată timp de până la 24 de ore la temperaturi de 2 °C până la 8 °C sau timp de până la 8 ore la temperaturi de 9 °C până la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, exceptând situația în care metoda de reconstituire exclude riscul de contaminare microbiană, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, condițiile și timpul de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Soluția diluată în punga de perfuzie

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției diluate a fost demonstrată pentru duratele enumerate în Tabelul 5.

Din punct de vedere microbiologic, exceptând situația în care metoda de diluare exclude riscul de contaminare microbiană, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și timpul de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Tabelul 5: Condiții de păstrare la frigider pentru soluția Tivdak diluată

Solventul utilizat pentru a prepara soluția perfuzabilă	Condiții de păstrare pentru soluția Tivdak diluată (inclusiv timpul de perfuzare)
Injectarea de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	Până la 18 ore la 2 °C – 8 °C
Injectarea de dextroză 50 mg/ml (5%)	Până la 24 ore la 2 °C – 8 °C
Injectarea de Ringer lactat	Până la 12 ore la 2 °C – 8 °C

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 10 ml din sticlă tip I cu un dop, capac și vârf din cauciuc butilic de culoare gri, sigiliu de 20 mm cu capac colorat argintiu din aluminiu și disc de culoarea granatului. Fiecare cutie conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituirea în flaconul cu doză unică

1. Urmați procedurile pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor citotoxice.
2. Utilizați o tehnică aseptică potrivită pentru reconstituirea și prepararea soluțiilor de dozare.
3. Calculați doza recomandată în funcție de greutatea corporală a pacientului, pentru a stabili numărul de flacoane necesare.
4. Reconstituiți fiecare flacon de 40 mg cu 4 ml apă sterilă pentru preparate injectabile, ceea ce va conduce la 10 mg/ml Tivdak.

5. Învârtiți încet fiecare flacon până ce conținutul este complet dizolvat. Lăsați flaconul (flacoanele) reconstituite să se așeze. Nu agitați flaconul. A nu se expune direct la lumina solară.
6. Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru observarea particulelor și a decolorării înainte de administrare, ori de câte ori soluția și ambalajul o permit. Soluția reconstituită trebuie să fie transparentă până la ușor opalescentă, incoloră până la maro-gălbui și fără particule vizibile. Eliminați orice flacon cu particule vizibile sau modificări de culoare.
7. Pe baza cantității calculate a dozei, soluția reconstituită din flacon (flacoane) trebuie adăugată imediat la punga de perfuzie. Acest medicament nu conține un conservant. Dacă nu sunt utilizate imediat, flacoanele reconstituite pot fi păstrate timp de până la 24 de ore la frigider la temperaturi de 2 °C până la 8 °C sau la temperatura camerei (9 °C până la 25 °C) până la un maxim de 8 ore înainte de diluare. A nu se congela. Eliminați flacoanele neutilizate cu soluție reconstituită dincolo de timpul de păstrare recomandat.

Diluarea în punga de perfuzie

8. Extrageți din flacon (flacoane) cantitatea calculată pentru doză din soluția reconstituită și transferați într-o pungă de perfuzie.
9. Diluați Tivdak cu una dintre următoarele: dextroză 50 mg/ml (5%), clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă Ringer lactat. Dimensiunea pungii de perfuzie trebuie să permită o cantitate suficientă de solvent pentru a obține o concentrație finală de 0,7 mg/ml până la 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Amestecați soluția diluată prin răsturnare ușoară. Nu agitați punga. A nu se expune direct la lumina solară.
11. Înainte de utilizare, inspectați vizual punga de perfuzie pentru a verifica dacă există particule sau modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie transparentă până la ușor opalescentă, incoloră până la maro-gălbui și fără particule vizibile. Nu utilizați punga de perfuzie dacă se observă particule sau modificări de culoare.
12. Eliminați orice parte neutilizată rămasă în flacoanele cu doză unică.

Administrare

13. Confirmați administrarea picăturilor oculare cu corticosteroizi și vasoconstrictoare (vezi pct. 4.2).
14. Aplicații tampoane reci complet peste ochi după administrarea de picături oculare cu vasoconstrictoare, lăsați-le pe loc pe durata perfuziei și timp de 30 de minute după perfuzie. Schimbați împachetările reci după cum este necesar pe parcursul perfuziei pentru a vă asigura că zona ochilor rămâne rece (vezi pct. 4.2).
15. Administrați imediat perfuzia în interval de 30 de minute printr-o cale de acces intravenos care conține un filtru în linie de 0,2 μm.
16. Dacă perfuzia nu este administrată imediat, păstrați soluția diluată de Tivdak la frigider așa cum este specificat în Tabelul 5 (vezi pct. 6.3). Eliminați dacă timpul de păstrare depășește aceste limite. A nu se congela. Odată scoasă de la frigider, încheiați administrarea soluției diluate de Tivdak pentru perfuzie în interval de 4 ore (inclusiv timpul de perfuzare).

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Genmab A/S
 Carl Jacobsens Vej 30
 2500 Valby
 Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1911/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 martie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Elveția

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danemarca

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele. Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI**

Tivdak 40 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
tisotumab vedotin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține tisotumab vedotin 40 mg.
După reconstituire, fiecare ml de soluție conține tisotumab vedotin 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: D-manitol, L-histidină, Clorhidrat de L-histidină monohidrat, Sucroză

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă după reconstituire

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu agitați.

Pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: a se manevra cu atenție.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danemarca

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1911/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Tivdak 40 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

tisotumab vedotin

Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tivdak 40 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă tisotumab vedotin

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tivdak și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat Tivdak
3. Cum se administrează Tivdak
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tivdak
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tivdak și pentru ce se utilizează

Tivdak este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă tisotumab vedotin.

Este utilizat la adulți pentru a trata cancerul cervical. Tivdak se administrează la pacienți atunci când cancerul a revenit sau s-a extins după un tratament antineoplazic anterior.

Substanța activă din Tivdak este un anticorp monoclonal (un tip de proteină care este conceput pentru a recunoaște și a ataca o țintă specifică) legat de MMAE, o substanță destinată să omoare celulele canceroase. Anticorpul monoclonal se leagă de o proteină denumită factor tisular, care se găsește în cantități crescute pe suprafața multor tipuri de celule canceroase și transmite MMAE în interiorul celulelor canceroase. După pătrunderea în celulele canceroase, MMAE distruge celulele canceroase prin interferarea cu capacitatea acestora de a se diviza și de a crește. Tivdak stimulează, de asemenea, sistemul imunitar (mecanismele naturale de apărare ale organismului) pentru a ataca celulele canceroase, iar aceste acțiuni combinate sunt de așteptat să încetinească progresia bolii.

2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat Tivdak

Nu trebuie să vi se administreze Tivdak

- dacă sunteți alergic la tisotumab vedotin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)

Înainte de a primi Tivdak, spuneți furnizorului de servicii de sănătate despre toate afecțiunile dumneavoastră medicale, inclusiv dacă:

- ați avut probleme oculare sau de vedere în trecut
- aveți neuropatie periferică (afectare a nervilor, care provoacă amorțeală sau furnicăături la nivelul mâinilor sau al picioarelor)

- aveți probleme cu ficatul

Atenționări și precauții

Probleme oculare

Tivdak poate provoca probleme oculare, inclusiv ochi uscați, senzație de mâncărime la ochi, senzația că există ceva în ochi, roșeață a ochilor, durere la nivelul ochilor, exces de lacrimi, dificultate de a deschide ochii, scurgeri sau formare de cruste în jurul ochilor, iritație oculară, senzație de arsură sau înțepătură în ochi, vedere scăzută sau sensibilitate anormală la lumină.

Înainte de începerea administrării Tivdak, veți fi trimis către un medic specialist oftalmolog pentru o examinare a ochilor. Medicul dumneavoastră vă va verifica ochii înainte de a vi se administra fiecare perfuzie (picurare) și vă va întreba dacă aveți orice semne sau simptome de probleme oculare. Puteți fi trimis către un medic specialist oftalmolog dacă aveți orice semne și simptome de probleme oculare noi sau agravate. Dacă aveți probleme oculare, medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul sau vă poate reduce doza până când semnele sau simptomele se ameliorează. Dacă problemele dumneavoastră oculare se agravează, medicul vă poate opri tratamentul.

Medicul vă va prescrie 3 tipuri diferite de picături oculare înainte de a începe tratamentul cu Tivdak.

Aduceți picăturile oculare cu dumneavoastră de fiecare dată când vi se administrează Tivdak și utilizați-le așa cum ați fost instruit de către medic, pentru a reduce riscul de probleme oculare:

- trebuie să utilizați 1 picătură de corticosteroid în fiecare ochi de 3 ori pe zi începând cu 1 zi înainte de fiecare perfuzie și să continuați așa cum este prescris până la 3 zile după fiecare perfuzie
- trebuie să utilizați picăturile oculare de vasoconstrictor în fiecare ochi chiar înainte de fiecare perfuzie
- trebuie să utilizați picături oculare lubrifiante de mai multe ori în fiecare zi pe parcursul tratamentului și timp de 30 de zile după ultima doză de Tivdak

Împachetările reci vor fi amplasate pe ochii dumneavoastră înainte de fiecare perfuzie și utilizate în timpul perfuziei și timp de 30 de minute după perfuzie.

Nu purtați lentile de contact pe parcursul tratamentului cu Tivdak cu excepția situației în care medicul dumneavoastră vă spune să le utilizați.

Probleme ale nervilor

Tivdak poate provoca probleme ale nervilor (neuropatie) cum sunt amorțeală, furnicături sau o senzație de arsură la nivelul mâinilor sau picioarelor dumneavoastră, sau slăbiciune musculară. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de probleme ale nervilor. Dacă apar aceste manifestări, medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul sau vă poate reduce doza până când simptomele se îmbunătățesc. Dacă simptomele dumneavoastră se agravează, medicul dumneavoastră vă poate opri tratamentul.

Probleme de piele

Tivdak poate provoca probleme severe de piele cum sunt sindromul Stevens-Johnson (SJS), eritemul polimorf (apariția de pete roșii pe piele) și dermatita buloasă (formarea de vezicule pe piele). Semnele și simptomele includ o erupție pe piele care arată ca inelele (leziuni în țintă), formare de vezicule pe piele sau descumarea pielii, inflamații sau ulcerări dureroase în gură, nas, gât sau zona genitală, febră sau simptome de tip gripal ori ganglioni limfatici umflați. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice semne sau simptome de probleme severe de piele. Medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul până când determină cauza acestor simptome. Dacă reacția la nivelul pielii se agravează și este confirmată, medicul dumneavoastră vă poate opri tratamentul.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani.

Tivdak împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente pentru infecții fungice (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol) sau infecții virale (de exemplu, boceprevir, cobicistat, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir), deoarece acestea pot determina creșterea cantității de Tivdak din sângele dumneavoastră. Dacă luați în mod normal aceste medicamente, medicul dumneavoastră le poate schimba și vă poate prescrie un medicament diferit în timpul tratamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente pentru infecții bacteriene (de exemplu, claritromicină, telitromicină, rifampicină), deoarece acestea pot determina creșterea sau scăderea cantității de Tivdak din sângele dumneavoastră. Dacă luați în mod normal aceste medicamente, medicul dumneavoastră le poate schimba și vă poate prescrie un medicament diferit în timpul tratamentului.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a începe să luați acest medicament.

Tivdak vă poate vătăma fătul. Nu trebuie să utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă.

Dacă sunteți femeie și utilizați Tivdak și vă aflați la vârsta fertilă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive (metode de contracepție) eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 luni după oprirea administrării acestui medicament. Dacă sunteți bărbat și utilizați Tivdak, iar partenera dumneavoastră se află la vârsta fertilă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficace pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după oprirea administrării acestui medicament. Discutați cu medicul dumneavoastră pentru a identifica metodele de contracepție potrivite pentru dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele matern și ar putea face rău copilului dumneavoastră. Nu alăptați în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 săptămâni după oprirea administrării de Tivdak.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă nu vă simțiți bine în timpul tratamentului.

3. Cum se administrează Tivdak

Vi se va administra Tivdak la un spital sau la o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea unor astfel de tratamente.

Cât de mult Tivdak vi se va administra

Doza recomandată din acest medicament este de 2 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală (până la un maxim de 200 mg pentru pacienții ≥ 100 kg) administrată o dată la 3 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide de câte cure de tratament veți avea nevoie.

Cum vi se va administra Tivdak

Tivdak vă va fi administrat prin perfuzie (picurare) în venă într-un interval de 30 de minute. Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza, poate întrerupe temporar sau opri definitiv tratamentul cu Tivdak dacă aveți reacții adverse. Pe ochii dumneavoastră vor fi amplasate împachetări reci în timpul perfuziei și timp de 30 de minute după perfuzie.

Dacă omiteți o doză de Tivdak

Este foarte important să vă respectați toate programările pentru a vi se administra Tivdak. Dacă omiteți o programare, contactați-l pe medicul dumneavoastră cât mai curând posibil pentru a vă programa următoarea doză.

Dacă opriți administrarea de Tivdak

Nu opriți tratamentul cu Tivdak dacă nu ați discutat acest aspect cu medicul dumneavoastră. Oprirea tratamentului poate înceta efectul medicamentului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse posibile pot fi grave:

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Inflamația membranei subțiri care acoperă partea din față a ochiului (conjunctivită) sau a stratului transparent care acoperă pupila și irisul (keratită).
- Probleme ale nervilor. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați amorțeală, furnicături sau o senzație de arsură la nivelul mâinilor sau al picioarelor ori sau slăbiciune musculară.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Leziune sau ulceratie a stratului transparent care acoperă pupila și irisul (keratită punctată, keratită ulcerativă) sau a membranei subțiri care acoperă partea frontală a ochiului (ulcer conjunctival).
- Răsucire spre interior a pleoapei (entropion).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- Reacții severe la nivelul pielii. Acest medicament poate provoca reacții la nivelul pielii cum sunt sindrom Stevens-Johnson (SSJ), eritem polimorf (formarea de pete roșii pe piele) și dermatită buloasă (formarea de vezicule pe piele). Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre semnele sau simptomele unei reacții severe la nivelul pielii: reacții pe piele care arată ca inelele (leziuni în țintă), erupție trecătoare pe piele sau mâncărime care continuă să se agraveze, formarea de vezicule sau descuamarea pielii, leziuni sau ulceratii dureroase în gură, nas, gât sau zona genitală, febră sau simptome de tip gripal ori ganglioni limfatici umflați.
- Cicatrizare sau modificări ale stratului transparent care acoperă pupila și irisul (cicatrice corneană, degenerare corneană) sau ale membranei subțiri care acoperă partea frontală a ochiului (cicatrice conjunctivală).
- Inflamație oculară care determină lipirea pleoapei de globul ocular (simblefaron).

Alte reacții adverse posibile

Alte reacții adverse sunt enumerate mai jos. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați oricare dintre aceste reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Stare de rău (greață)
- Sângerări nazale (epistaxis)
- Căderea părului (alopecie)
- Scăderea numărului de celule roșii din sânge (anemie)
- Diaree
- Constipație
- Scăderea apetitului alimentar
- Oboseală (fatigabilitate)
- Durere de burtă (durere abdominală)
- Erupție trecătoare pe piele
- Ochi uscați
- Vărsături
- Febră (pirexie)
- Lipsă de energie (astenie)
- Piele uscată sau cu mâncărimi (prurit)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Irritație la nivelul ochilor
- Scăderea numărului de celule albe din sânge (neutropenie)
- Inflamație a pleoapei (blefarită) sau a glandelor pleoapei (meibomianită)
- Mâncărime la nivelul ochiului (prurit ocular)
- Roșeață la nivelul ochiului (hiperemie oculară) sau a membranei subțiri care acoperă partea din față a ochiului (hiperemie conjunctivală)
- Inflamație a țesutului aflat între partea interioară a pleoapei și partea albă a ochiului (episclerită)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Leziune, iritație, opacifiere sau subțiere a stratului transparent care acoperă pupila și irisul (eroziune corneană, prezența petelor corneene de colorație vitală, keratopatie, iritație corneană, opacitate corneană, subțiere corneană)
- Creștere a genelor spre ochi (trichiază)
- Febră cu scăderea numărului de celule albe din sânge (neutropenie febrilă)
- Leziune, umflare sau inflamație a membranei subțiri care acoperă partea din față a ochiului (tulburare conjunctivală, eroziune conjunctivală, abraziune conjunctivală, edem conjunctival, conjunctivită non-infecțioasă)
- Umflare, roșeață sau cruste la nivelul pleoapei (edem palpebral, umflare a pleoapei, înroșire a pleoapei, cruste ale marginii palpebrale)
- Cădere a genelor (madaroză)
- Disfuncție a glandelor pleoapei (disfuncția glandelor meibomiene)
- Umflare în jurul ochiului (edem periorbital)
- Umflătură pe pleopă (șalazion)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tivdak

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A nu se păstra nicio parte neutilizată a soluției perfuzabile pentru reutilizare. Orice medicament sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tivdak

- Substanța activă este tisotumab vedotin
- Un flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține tisotumab vedotin 40 mg
- După reconstituire, fiecare ml de soluție conține tisotumab vedotin 10 mg

Celelalte ingrediente sunt L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, sucroză și D-manitol.

Cum arată Tivdak și conținutul ambalajului

Tivdak pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este o pulbere sau un conglomerat de culoare albă până la alb-gălbui.

Tivdak este furnizat într-o cutie care conține 1 flacon din sticlă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și Fabricantul

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danemarca

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Instrucțiuni pentru preparare și administrare

Reconstituirea în flaconul cu doză unică

1. Urmăți procedurile pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor citotoxice.
2. Utilizați o tehnică aseptică potrivită pentru reconstituirea și prepararea soluțiilor de dozare.
3. Calculați doza recomandată în funcție de greutatea corporală a pacientului, pentru a stabili numărul de flacoane necesare.
4. Reconstituiți fiecare flacon de 40 mg cu 4 ml apă sterilă pentru preparate injectabile, ceea ce va conduce la 10 mg/ml Tivdak.
5. Învârtiți încet fiecare flacon până ce conținutul este complet dizolvat. Lăsați flaconul (flacoanele) reconstituite să se așeze. Nu agitați flaconul. A nu se expune direct la lumina solară.
6. Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru observarea particulelor și a decolorării înainte de administrare, ori de câte ori soluția și ambalajul o permit. Soluția reconstituită trebuie să fie transparentă până la ușor opalescentă, incoloră până la maro-gălbui și fără particule vizibile. Eliminați orice flacon cu particule vizibile sau modificări de culoare.
7. Pe baza cantității calculate a dozei, soluția reconstituită din flacon (flacoane) trebuie adăugată imediat la punga de perfuzie. Acest produs nu conține un conservant. Dacă nu sunt utilizate imediat, flacoanele reconstituite pot fi păstrate timp de până la 24 de ore la frigider la temperaturi de 2 °C până la 8 °C sau la temperatura camerei (9 °C până la 25 °C) până la un maxim de 8 ore înainte de diluare. A nu se congela. Eliminați flacoanele neutilizate cu soluție reconstituită dincolo de timpul de păstrare recomandat.

Diluarea în punga de perfuzie

8. Retrageți din flacon (flacoane) cantitatea calculată pentru doză din soluția reconstituită și transferați într-o pungă de perfuzie.
9. Diluați Tivdak cu una dintre următoarele: dextroză 50 mg/ml (5%), clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă Ringer lactat. Dimensiunea pungii de perfuzie trebuie să permită o cantitate suficientă de solvent pentru a obține o concentrație finală de 0,7 mg/ml până la 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Amestecați soluția diluată prin răsturnare ușoară. Nu agitați punga. A nu se expune direct la lumina solară.
11. Înainte de utilizare, inspectați vizual punga de perfuzie pentru a verifica dacă există particule sau modificări de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie transparentă până la ușor opalescentă, incoloră până la maro-gălbui și fără particule vizibile. Nu utilizați punga de perfuzie dacă se observă particule sau modificări de culoare.
12. Eliminați orice parte neutilizată rămasă în flacoanele cu doză unică.

Administrare

13. Confirmați administrarea picăturilor oftalmice cu corticosteroizi și vasoconstrictoare (vezi pct. 4.2).
14. Aplicați comprese reci pe ochi după administrarea de picături oftalmice cu vasoconstrictoare, lăsați-le pe loc pe durata perfuziei și timp de 30 de minute după perfuzie. Schimbați compresele reci după cum este necesar pe parcursul perfuziei pentru a păstra rece zona din jurul ochilor (vezi pct. 4.2).
15. Administrați imediat perfuzia în interval de 30 de minute printr-o cale de acces intravenos care conține un filtru în linie de 0,2 μm .
16. Dacă perfuzia nu este administrată imediat, păstrați soluția diluată de Tivdak la frigider așa cum este specificat în Tabelul 1. Eliminați dacă timpul de păstrare depășește aceste limite. A nu se congela. Odată scoasă de la frigider, finalizați administrarea soluției diluate de Tivdak pentru perfuzie într-un interval de 4 ore (incluzând timpul de perfuzare).

Tabelul 1: Condiții de păstrare la frigider pentru soluția Tivdak diluată

Solventul utilizat pentru a prepara soluția perfuzabilă	Condiții de păstrare pentru soluția Tivdak diluată (inclusiv timpul de perfuzare)
Injectarea de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	Până la 18 ore la 2 °C – 8 °C
Injectarea de dextroză 50 mg/ml (5%)	Până la 24 ore la 2 °C – 8 °C
Injectarea de Ringer lactat	Până la 12 ore la 2 °C – 8 °C

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.