

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Tivdak 40 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 40 mg tisotumab-vedotínu.

Po rekonštitúcii každý ml infúzneho roztoku obsahuje 10 mg tisotumab-vedotínu.

Tisotumab-vedotín sa skladá z plne humánnej protilátky IgG1-kappa konjugovanej s monometyl auristatínom E (MMAE) prostredníctvom proteázou štiepiteľného linkera (spojovníka) tvoreného vo (valín-citrulínom).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely až sivobiely lyofilizovaný koláč alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tivdak je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientok s rekurentnou alebo metastatickou rakovinou krčka maternice s progresiou ochorenia počas systémovej liečby alebo po nej (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Tivdakom musí začať a viesť lekár so skúsenosťami s používaním liekov proti rakovine. Pred prvou infúziou a keď je to klinicky indikované musí oftalmológ vykonať oftalmologické vyšetrenie zahŕňajúce zrakovú ostrosť a vyšetrenie štrbinovou lampou (pozri „Starostlivosť o oči“ na konci tejto časti a časť 4.4).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Tivdaku je 2 mg/kg (až do maximálne 200 mg pre pacientky s ≥ 100 kg) každé 3 týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Úpravy dávky

Odporúčaný harmonogram znižovania dávky Tivdaku je uvedený v tabuľke 1. Liečba Tivdakom sa musí natrvalo ukončiť u pacientok, ktoré nie sú schopné tolerovať dávku 0,9 mg/kg.

Tabuľka 1: Harmonogram znižovania dávky

	Úroveň dávky
Začiatková dávka	2 mg/kg (až do maximálne 200 mg)
Prvé zníženie dávky	1,3 mg/kg (až do maximálne 130 mg)
Druhé zníženie dávky	0,9 mg/kg (až do maximálne 90 mg)

Odporúčané úpravy dávky pre nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 2. Pacientky majú byť čo najskôr odoslané k oftalmológovi, aby sa vyšetrili nové alebo zhoršujúce sa očné príznaky (pozri časť 4.4).

Tabuľka 2: Úpravy dávky

Nežiaduca reakcia	Závažnosť*	Výskyt	Úprava dávky
Keratitída	1. stupeň	Akýkoľvek	Prerušte podávanie dávky, kým sa klinický stav nestabilizuje, potom pokračujte v liečbe s rovnakou dávkou.
	2. stupeň	Prvý výskyt	Prerušte podávanie dávky, kým sa nedosiahne $\leq$ 1. stupeň, potom pokračujte v liečbe na najbližšej nižšej úrovni dávky.
		Druhý výskyt	Prerušte podávanie dávky, kým sa nedosiahne $\leq$ 1. stupeň, potom pokračujte v liečbe na najbližšej nižšej úrovni dávky. Ak nedôjde k zotaveniu na $\leq$ 1. stupeň, liečbu natrvalo ukončite.
		Tretí výskyt	Natrvalo ukončite liečbu.
	3. alebo 4. stupeň	Akýkoľvek	Natrvalo ukončite liečbu.
Ulcerácia spojoviek	1. alebo 2. stupeň	Prvý výskyt	Prerušte podávanie dávky, kým sa klinický stav nestabilizuje, potom pokračujte v liečbe na najbližšej nižšej úrovni dávky.
		Druhý alebo ďalší výskyt	Prerušte podávanie dávky, kým sa klinický stav nestabilizuje, potom pokračujte v liečbe na najbližšej nižšej úrovni dávky. Ak nedôjde k stabilizácii alebo zlepšeniu, liečbu natrvalo ukončite.
	3. alebo 4. stupeň	Akýkoľvek	Natrvalo ukončite liečbu.
Zjazvenie spojoviek alebo rohovky alebo symblefaron	Akýkoľvek stupeň	Akýkoľvek	Natrvalo ukončite liečbu.

Nežiaduca reakcia	Závažnosť*	Výskyt	Úprava dávky
Konjunktivitída a iné očné reakcie	1. stupeň	Akýkoľvek	Prerušte podávanie dávky, kým sa klinický stav nestabilizuje, potom pokračujte v liečbe s rovnakou dávkou.
	2. stupeň	Prvý výskyt	Prerušte podávanie dávky, kým sa nedosiahne $\leq$ 1. stupeň, potom pokračujte v liečbe s rovnakou dávkou.
		Druhý výskyt	Prerušte podávanie dávky, kým sa nedosiahne $\leq$ 1. stupeň, potom pokračujte v liečbe na najbližšej nižšej úrovni dávky. Ak nedôjde k zotaveniu na $\leq$ 1. stupeň, liečbu natrvalo ukončite.
		Tretí výskyt	Natrvalo ukončite liečbu.
	3. alebo 4. stupeň	Akýkoľvek	Natrvalo ukončite liečbu.
Periférna neuropatia	2. alebo 3. stupeň	Akýkoľvek (prvý výskyt alebo zhoršenie už prítomného stavu)	Prerušte podávanie dávky, kým sa nedosiahne $\leq$ 1. stupeň, potom pokračujte v liečbe na najbližšej nižšej úrovni dávky.
	4. stupeň	Akýkoľvek	Natrvalo ukončite liečbu.
Závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS))	Podozrenie (akýkoľvek stupeň)	Akýkoľvek	Okamžite prerušte podávanie dávky a poraďte sa so špecialistom, aby sa diagnóza potvrdila.
	Potvrdený 3. alebo 4. stupeň	Akýkoľvek	Natrvalo ukončite liečbu.

* Stupeň toxicity bol stanovený podľa terminologických kritérií Národného onkologického inštitútu pre nežiaduce udalosti, verzie 5.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v5.0), pričom 1. stupeň je mierna, 2. stupeň je stredne závažná, 3. stupeň je závažná a 4. stupeň je život ohrozujúca.

Vynechané dávky

Ak sa vynechá plánovaná dávka Tivdaku, má sa podať čo najskôr. Harmonogram podávania sa má upraviť tak, aby sa dodržal primeraný interval medzi dávkami.

Starostlivosť o oči

Pacientky musia dodržiavať nasledujúce odporúčania, aby sa znížilo riziko očných nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Očné vyšetrenie ošetrojúcim lekárom

Pred každou infúziou má ošetrojúci lekár vyšetriť oči pacientky vrátane kontroly normálneho pohybu očí a má sa opýtať na akékoľvek očné prejavy alebo príznaky. Pacientka sa má odoslať k oftalmológovi pri akýchkoľvek očných prejavoch alebo príznakoch (pozri časť 4.4).

Lokálne kortikosteroidové očné kvapky bez konzervačných látok (napr. dexametazón 0,1 % 3-krát denne alebo ekvivalent podľa toho, ako je predpísané)

Pacientky sa majú usmerniť, aby si podávali 1 kvapku do každého oka 3-krát denne, pričom majú začať 1 deň pred každou infúziou a pokračovať v podávaní podľa predpisu počas 3 dní po každej infúzii.

Lokálne vazokonstrikčné očné kvapky bez konzervačných látok (napr. brimonidín tartrát 0,2 % 3 kvapky do každého oka alebo ekvivalent toho, ako je predpísané)
Kvapky sa majú podávať do každého oka tesne pred každou infúziou.

Chladivé obklady na oči

Po podaní očných kvapiek sa má pred začiatkom podávania infúzie na oči priložiť chladivý obklad na oči a má sa používať počas podávania infúzie a 30 minút po infúzii.

Lokálne lubrikačné očné kvapky bez konzervačných látok

Pacientky majú byť poučené, aby si podávali lubrikačné očné kvapky viackrát denne počas liečby a počas 30 dní po poslednej dávke Tivdaku.

Kontaktné šošovky

Pacientkam sa má odporučiť, aby nepoužívali kontaktné šošovky počas celého trvania liečby, pokiaľ im to neodporúči ich oftalmológ.

Osobitné skupiny pacientok

Starší

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientok vo veku ≥ 65 rokov (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientok s miernou poruchou funkcie obličiek [klírens kreatinínu (CrCL) $> 60 - 90$ ml/min] a stredne závažnou (CrCL $30 - 60$ ml/min). Tisotumab-vedotín sa neskúmal u pacientok so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL $15 - < 30$ ml/min) alebo s konečným štádiom ochorenia obličiek (CrCL < 15 ml/min) (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientok s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1 až $1,5 \times$ horný limit normálnej hodnoty (*upper limit of normal*, ULN) a akákoľvek hodnota aspartát aminotransferázy (AST) alebo celkový bilirubín $\leq$ ULN a AST $>$ ULN, ako je definované s použitím kritérií podľa Národného onkologického inštitútu (National Cancer Institute) pre poruchu funkcie pečene. Nakoľko sa očakáva zvýšená expozícia u pacientok s miernou poruchou funkcie pečene, odporúča sa postupovať opatrne pri liečbe týchto pacientok. Tisotumab-vedotín sa neskúmal u pacientok so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tivdaku u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tivdak je určený na intravenózne použitie. Odporúčaná dávka sa musí podávať intravenóznou infúziou počas 30 minút. Tisotumab-vedotín sa nesmie podávať formou rýchlej intravenóznej injekcie ani bolusovej injekcie.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo

šarže podaného lieku.

Očné nežiaduce reakcie

K očným nežiaducim reakciám došlo u pacientok liečených tisotumab-vedotínom vo všetkých klinických štúdiách zahŕňajúcich pacientky s rakovinou krčka maternice (pozri časť 4.8). Najčastejšími očnými nežiaducimi reakciami boli konjunktivitída, suché oko, keratitída a blefaritída.

Pred prvou infúziou a podľa klinickej indikácie musia byť pacientky odoslané k oftalmológovi na kompletné očné vyšetrenie (zahŕňajúce vyšetrenie zrakovej ostrosti a vyšetrenie štrbinovou lampou). Pred každou infúziou má ošetrojúci lekár vyšetriť oči pacientky vrátane kontroly normálneho pohybu očí a má sa opýtať na akékoľvek očné prejavy alebo príznaky. Pacientky sa majú monitorovať, či sa u nich neobjavia nové alebo zhoršujúce sa očné prejavy a príznaky, a ak je to opodstatnené, majú byť čo najskôr odoslané k oftalmológovi. Pacientky majú byť poučené, aby okamžite hlásili akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa očné prejavy alebo príznaky. Na základe závažnosti nežiaducej reakcie sa má liečba Tivdakom prerušiť, alebo sa má znížiť dávka alebo sa má liečba natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Pacientky majú dodržiavať odporúčania v podčasti „Starostlivosť o oči“ v časti 4.2, aby sa znížilo riziko očných nežiaducich reakcií (pozri časť 4.2).

Periférna neuropatia

Pri liečbe tisotumab-vedotínom sa vyskytla periférna neuropatia vrátane udalostí 3. stupňa (pozri časť 4.8). Pacientky sa majú sledovať kvôli celkovým príznakom neuropatie, ako sú parestézia, brnenie alebo pocit pálenia, neuropatická bolesť, svalová slabosť alebo dyzestézia. Pacientky, u ktorých sa vyskytne nová periférna neuropatia alebo dôjde k zhoršeniu, môžu vyžadovať prerušenie dávky, zníženie dávky alebo trvalé ukončenie liečby Tivdakom (pozri časť 4.2).

Závažné kožné nežiaduce reakcie

U pacientok liečených tisotumab-vedotínom sa môžu vyskytnúť závažné kožné nežiaduce reakcie vrátane udalostí fatálneho alebo život ohrozujúceho SJS. Pacientky sa majú sledovať, či u nich nedochádza k prejavom alebo príznakom závažných kožných nežiaducich reakcií, ktoré zahŕňajú terčovité lézie, zhoršenie kožných reakcií, vytváranie pľuzgierov na koži alebo olupovanie kože, bolestivé ranky v ústach, nose, hrdle alebo v oblasti genitálií, horúčku alebo príznaky podobné chrípke a opuch lymfatických uzlín. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky závažných kožných nežiaducich reakcií, musí sa okamžite prerušiť podávanie Tivdaku, kým sa nestanoví etiológia reakcie. Odporúča sa včasná konzultácia so špecialistom, aby sa zvýšila presnosť stanovenia diagnózy a vhodnej liečby. Liečba Tivdakom sa musí natrvalo ukončiť pri potvrdených závažných kožných nežiaducich reakciách 3. a 4. stupňa vrátane SJS (pozri časť 4.2).

Embryo-fetálna toxicita

Na základe mechanizmu účinku a zistení zo štúdií na zvieratách môže tisotumab-vedotín spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene vrátane embryo-fetálnej toxicity a štrukturálnych malformácií (pozri časti 4.6 a 5.3). Pred začiatkom liečby Tivdakom sa má u žien vo fertilnom veku overiť status tehotenstva. Ženy v reprodukčnom veku sa majú poučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby Tivdakom a 2 mesiace po poslednej dávke (pozri časť 4.6).

Pacientky vylúčené z klinických skúšaní

Z klinických štúdií boli vylúčené pacientky s nasledovnými stavmi: klinicky významné aktívne povrchové ochorenie očí, akákoľvek predchádzajúca epizóda cikatrizujúcej konjunktivitídy alebo očného SJS, periférna neuropatia ≥ 2 . stupňa, klinicky významné problémy s krvácaním alebo riziká krvácania alebo kardiovaskulárne riziká (pozri časť 5.1). Ak chýbajú údaje, tisotumab-vedotín

sa má v týchto populáciách používať s opatnosťou po starostlivom zvážení pomeru potenciálneho prínosu a rizika na individuálnej báze.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa ešte žiadne formálne interakčné štúdie s tisotumab-vedotínom.

Inhibítory, substráty a induktory CYP3A4

Štúdie liekových interakcií

Klinické štúdie

Silné inhibítory CYP3A4: keď sa ketokonazol (silný inhibítor CYP3A4) podával súbežne s iným konjugátom protilátky a liečiva (*antibody-drug conjugate*, ADC), ktorý obsahuje MMAE, zvýšila sa expozícia MMAE bez toho, aby došlo k zmene v expozícii ADC. Súbežné používanie silných inhibítorov CYP3A4 s tisotumab-vedotínom by pravdepodobne viedlo k podobným účinkom na nekonjugované MMAE a ADC. V prípade liečby silnými inhibítormi CYP3A4 sa odporúča postupovať s opatnosťou. U pacientok sa musia dôkladne sledovať nežiaduce reakcie, keď sa tisotumab-vedotín podáva súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. boceprevir, klaritromycín, kobicistát, indinavir, itraconazol, nefazodón, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycín, vorikonazol).

Silné induktory CYP3A4: keď sa rifampicín (silný induktor CYP3A4) podával súbežne s iným ADC, ktorý obsahuje MMAE, expozícia MMAE sa znížila bez toho, aby došlo k zmene v expozícii ADC. Súbežné používanie silných induktorov CYP3A4 s tisotumab-vedotínom by pravdepodobne viedlo k podobným účinkom na nekonjugované MMAE a ADC.

Citlivé substráty CYP3A4: keď sa ďalší ADC, ktorý obsahuje MMAE, podával súbežne s midazolamom (citlivý substrát CYP3A4), nemalo to vplyv na expozíciu midazolamu. Podobne sa neočakáva, že by tisotumab-vedotín menil expozíciu liekov, ktoré sú metabolizované prostredníctvom enzýmov CYP3A4.

In vitro štúdie

Transportérové systémy: MMAE je substrát P-glykoproteínu (P-gp), ale nie je inhibítorom P-gp.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien a mužov

Pred začiatkom liečby Tivdakom sa má u žien vo fertilnom veku overiť status tehotenstva. Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť používanie účinnej antikoncepcie počas liečby a najmenej 2 mesiace po ukončení liečby.

Mužom, ktorí majú partnerky v reprodukčnom veku, sa má odporučiť používanie účinnej antikoncepcie počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke Tivdaku.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití tisotumab-vedotínu u gravidných žien.

Na základe mechanizmu účinku a zistení zo štúdií na zvieratách by tisotumab-vedotín mohol spôsobiť embryo-fetálne poškodenie, keď sa podáva gravidnej žene vrátane embryo-fetálnej toxicity a štrukturálnych malformácií (pozri časť 5.3).

Tivdak sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu tisotumab-vedotínom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tisotumab-vedotín vylučuje do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené deti nemôže byť vylúčené. Laktácia má byť počas liečby Tivdakom ukončená najmenej na 3 týždne po poslednej dávke.

Fertilita

Na základe zistení zo štúdií na zvieratách môže tisotumab-vedotín zhoršovať fertilitu u mužov a žien (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tisotumab-vedotín má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Z dôvodu potenciálnych nežiaducich reakcií, akými sú očné nežiaduce reakcie a periférna neuropatia (pozri časti 4.4 a 4.8), sa pacientky musia poučiť, aby boli opatrné pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, až kým si nebudú isté, že Tivdak na nich nemá negatívny vplyv. Pri hodnotení schopnosti pacientky vykonávať úlohy, ktoré vyžadujú schopnosť úsudku, motorické alebo kognitívne zručnosti, sa musí brať do úvahy klinický stav pacientky.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Pokiaľ nie je uvedené inak, frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na frekvenciách nežiaducich udalostí z akejkolvek príčiny identifikovaných u 425 pacientok, ktoré dostali najmenej jednu dávku tisotumab-vedotínu 2 mg/kg intravenózne počas mediánu trvania účasti v klinických štúdiách 3,7 mesiaca.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 25 %) boli periférna neuropatia (39 %), nevoľnosť (37 %), epistaxa (33 %), konjunktivitída (32 %), alopecia (31 %), anémia (27 %) a hnačka (25 %).

K závažným (≥ 3 . stupeň) nežiaducim reakciám došlo u 56 % pacientok. Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami (≥ 2 %) boli anémia (10 %), periférna neuropatia (6 %), únava (5 %), bolesť brucha (3 %), neutropénia (3 %), vracanie (2 %), asténia (2 %) a hnačka (2 %).

K závažným nežiaducim reakciám došlo u 37 % pacientok. Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami (≥ 2 %) boli bolesť brucha (2 %), zápcha (2 %), pyrexia (2 %), periférna neuropatia (2 %) a vracanie (2 %). Fatálne nežiaduce reakcie sa vyskytli u 2 % pacientok.

K nežiaducim reakciám, ktoré viedli k ukončeniu liečby, došlo u 15 % pacientok dostávajúcich tisotumab-vedotín. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k ukončeniu liečby (≥ 2 %) boli periférna neuropatia (7 %), konjunktivitída (2 %) a keratitída (2 %).

K nežiaducim reakciám vedúcim k prerušeniu podávania dávky došlo u 37 % pacientok. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k prerušeniu podávania dávky (≥ 2 %) boli konjunktivitída (6 %), periférna neuropatia (6 %) a keratitída (3 %).

K nežiaducim reakciám vedúcim k zníženiu dávky došlo u 25 % pacientok; najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k zníženiu dávky (≥ 2 %) boli periférna neuropatia (6 %), konjunktivitída (5 %) a keratitída (3 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií s tisotumab-vedotínom sú uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a preferovaného termínu (pozri tabuľku 3). V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvádzané podľa nasledujúcich kategórií frekvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine podľa frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej frekvencie.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	anémia
	Časté	neutropénia
	Menej časté	febrilná neutropénia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	periférna neuropatia ¹
Poruchy oka	Veľmi časté	konjunktivitída, suché oko ² , keratitída
	Časté	podráždenie oka ³ , blefaritída, škvrnitá keratitída, ulcerózna keratitída, očný pruritus, očná hyperémia, ulcerácia spojovky, entropium, spojovková hyperémia, episkleritída, meibomianitída
	Menej časté	erózia rohovky, trichiáza, prítomné zafarbenie rohovky vitálnym farbivom, zjazvenie spojoviek, keratopatia, porucha spojoviek, erózia spojoviek, opuch očného viečka, madaróza, dysfunkcia Meibomovej žľazy, periorbitálny opuch, symblefaron, chalazión, abrázia spojoviek, opuch spojoviek, degenerácia rohovky, podráždenie rohovky, nepriehľadnosť rohovky, zjazvenie rohovky, stenčenie rohovky, erytém očného viečka, karpiny na okraji očného viečka, neinfekčná konjunktivitída, opuch očného viečka
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	nevoľnosť ⁴ , hnačka ⁵ , zápcha, bolesť brucha ⁶ , vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	alopécia, vyrážka ⁷ , pruritus
	Menej časté	multiformný erytém, bulózna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	únava, pyrexia, asténia

¹Periférna neuropatia zahŕňa periférnu senzorickú neuropatiu, periférnu neuropatiu, parestéziu, periférnu senzomotorickú neuropatiu, svalovú slabosť, periférnu motorickú neuropatiu, hypestéziu, narušenú chôdzu, neuralgiu, pocit pálenia, demyelinizačnú polyneuropatiu, neurotoxicitu, polyneuropatiu, senzorický úbytok a pocit pálenia na koži

²Suché oko zahŕňa suché oko a zvýšené slzenie

³Podráždenie oka zahŕňa výtok z oka, bolesť oka, podráždenie oka a opuch oka

⁴Nevoľnosť zahŕňa nevoľnosť a nutkanie na vracanie

⁵Hnačka zahŕňa hnačku a gastroenteritídu

⁶Bolesť brucha zahŕňa bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, abdominálny diskomfort, bolesť v dolnej časti brucha a abdominálnu citlivosť

⁷Vyrážka zahŕňa vyrážku, makulo-papulárnu vyrážku, erytém, ekzém, makulárnu vyrážku, akneiformnú dermatitídu, pustulárnu vyrážku, žihľavku, dermatitídu, alergickú dermatitídu, erytematóznu vyrážku, podráždenie kože a kožnú toxicitu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Očné nežiaduce reakcie

K očným nežiaducim reakciám došlo u 55 % zo 425 pacientok s rakovinou krčka maternice liečených tisotumab-vedotínom vo všetkých klinických štúdiách. Najčastejšími očnými nežiaducimi reakciami boli konjunktivitída (32 %), suché oko (17 %), keratitída (12 %) a blefaritída (5 %). K očným nežiaducim reakciám 3. stupňa došlo u 3 % pacientok. Prípady ulceróznej keratitídy 3. stupňa boli hlásené u 1,2 % pacientok. K očným nežiaducim reakciám 4. stupňa došlo u 0,2 % pacientok vrátane ulceróznej keratitídy.

Medián času do nástupu prvej udalosti očnej nežiaducej reakcie akéhokoľvek stupňa bol 1,2 mesiaca (rozsah: 0 až 17,1). Očné nežiaduce reakcie viedli k ukončeniu liečby u 6 % pacientok, k prerušeniu podávania dávky u 13 % pacientok a k zníženiu dávky u 12 % pacientok. Z tých pacientok, u ktorých došlo k očným nežiaducim reakciám, u 59 % tieto nežiaduce reakcie úplne ustúpili a u 31 % sa čiastočne zlepšili pri poslednom sledovaní. Z tých pacientok, u ktorých boli stále prítomné očné nežiaduce reakcie pri poslednom ďalšom sledovaní, 28 % pacientok malo očné nežiaduce reakcie maximálne 1. stupňa, 10 % maximálne 2. stupňa a 3 % maximálne 3. stupňa. Pre pacientky, ktoré sa z udalostí zotavili, bol medián času do zotavenia 0,59 mesiaca (rozsah: 0 až 12,6) (pozri časť 4.4).

Periférna neuropatia

K periférnej neuropatii došlo u 39 % zo 425 pacientok s rakovinou krčka maternice liečených tisotumab-vedotínom vo všetkých klinických štúdiách, pričom 6 % bolo 3. stupňa. Najčastejšími udalosťami periférnej neuropatie akéhokoľvek stupňa boli periférna senzorická neuropatia (23 %), periférna neuropatia (5 %), parestézia (4 %), periférna senzomotorická neuropatia (3 %) a svalová slabosť (3 %).

Medián času do nástupu prvej udalosti periférnej neuropatie akéhokoľvek stupňa bol 2,4 mesiaca (rozsah: 0 až 11,3). Z tých pacientok, u ktorých sa vyskytla periférna neuropatia, u 18 % úplne ustúpila a u 21 % sa čiastočne zlepšila pri poslednom sledovaní. Z tých pacientok, u ktorých bola stále prítomná periférna neuropatia pri poslednom sledovaní, 45 % pacientok malo periférnu neuropatiu maximálne 1. stupňa, 27 % maximálne 2. stupňa a 10 % maximálne 3. stupňa. Pre pacientky, ktoré sa z udalostí zotavili, bol medián času do zotavenia 0,72 mesiaca (rozsah: 0 až 20,7) (pozri časť 4.4).

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Závažné kožné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 1,6 % zo 425 pacientok s rakovinou krčka maternice liečených tisotumab-vedotínom vo všetkých klinických štúdiách, vrátane multiformného erytému (0,7 %), bulóznej dermatitídy (0,5 %) a SJS (0,5 %). K závažným kožným nežiaducim reakciám ≥ 3 . stupňa došlo u 0,5 % pacientok vrátane 1 pacientky, u ktorej boli následky fatálne.

Medián času do nástupu prvej udalosti závažných kožných nežiaducich reakcií bol 0,2 mesiaca (rozsah: 0,1 až 0,9). Z tých pacientok, u ktorých došlo k závažným kožným nežiaducim reakciám, sa 43 % úplne zotavilo pri poslednom sledovaní. Pre pacientky, ktoré sa z udalostí zotavili, bol medián času do zotavenia 0,79 mesiaca (rozsah: 0,5 až 2,3).

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Nevôľnosť, hnačka, zápcha, bolesť brucha a vracanie boli najčastejšie gastrointestinálne poruchy akéhokoľvek stupňa, ktoré sa hlásili u 425 pacientok s rakovinou krčka maternice liečených tisotumab-vedotínom. K nevoľnosti došlo u 37 % pacientok a u 1 % pacientok dosiahla ≥ 3 . stupeň. Hnačka sa vyskytla u 25 % pacientok a u 2 % pacientok dosiahla ≥ 3 . stupeň. K zápche došlo u 24 % pacientok u 1 % pacientok dosiahla ≥ 3 . stupeň. K bolesti brucha došlo u 22 % pacientok a u 3 % pacientok dosiahla ≥ 3 . stupeň. K vracaniu došlo u 20 % pacientok a u 2 % pacientok dosiahlo ≥ 3 . stupeň.

Osobitné populácie

Starší

Zo 425 pacientok s rakovinou krčka maternice liečených tisotumab-vedotínom vo všetkých klinických

štúdiách bolo 60 (14 %) vo veku ≥ 65 rokov. Nežiaduce reakcie ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 60 % pacientok vo veku ≥ 65 rokov a u 55 % pacientok vo veku < 65 rokov. Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 35 % pacientok vo veku ≥ 65 rokov a u 38 % pacientok vo veku < 65 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie je známe žiadne antidotum na predávkovanie tisotumab-vedotínom. V prípade predávkovania sa musí pacientka dôsledne monitorovať na výskyt nežiaducich reakcií a má sa jej poskytnúť podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká a imunomodulátory, iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FX23

Mechanizmus účinku

Tisotumab-vedotín je konjugát protilátky a -liečiva (ADC) nasmerovaný proti tkanivovému faktoru (TF), bunkovému povrchovému proteínu exprimovanému vo zvýšených hladinách na rôznych solídnych nádoroch v porovnaní s normálnym tkanivom. Malá molekula, MMAE, je látka narúšajúca mikrotubuly a je pripojená na protilátku prostredníctvom proteázou štiepateľného linkera (spojovníka). Tisotumab-vedotín sa viaže na nádorové bunky exprimujúce TF, komplex ADC-TF sa internalizuje a prostredníctvom proteolytického štiepenia dochádza k lokálnemu uvoľneniu MMAE. MMAE narúša mikrotubulovú sieť aktívne sa deliacich buniek, čo vedie k zastaveniu bunkového cyklu a apoptickej bunkovej smrti.

V *in vitro* testoch s tisotumabom a/alebo tisotumab-vedotínom sa preukázala priama cytotoxicita v bunkách exprimujúcich TF, náhodná cytotoxicita, bunková cytotoxicita závislá od protilátky, bunková fagocytóza závislá od protilátky a smrť imunogénnych buniek.

Imunogenita

Často (5 % vo všetkých klinických štúdiách) sa detegovali protilátky proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA). Nepozoroval sa žiadny dôkaz o vplyve ADA na farmakokinetiku, účinnosť ani bezpečnosť, avšak údaje sú stále obmedzené.

Elektrofyziológia srdca

Účinok tisotumab-vedotínu (2 mg/kg každé 3 týždne) na QTc interval sa hodnotil u 153 pacientok. Pri dávke 2 mg/kg každé 3 týždne nemal tisotumab-vedotín žiadny klinicky významný účinok na predĺženie QTc.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Rakovina krčka maternice

SGNTV-003

Účinnosť tisotumab-vedotínu sa hodnotila v otvorenej, multicentrickej, randomizovanej klinickej štúdií fázy 3 (SGNTV-003) u 502 pacientok s rekurentnou alebo metastatickou rakovinou krčka

maternice, ktoré dostali jeden alebo dva predchádzajúce režimy systémovej liečby, ktoré zahŕňali dvojkombináciu chemoterapie (povolené boli pacientky, ktoré predtým neboli vystavené platine) s bevacizumabom alebo bez neho a anti-PD-1/PD-L1 látky, ak boli vhodné a dostupné. Pacientky boli randomizované v pomere 1 : 1 a dostávali buď tisotumab-vedotín 2 mg/kg intravenózne každé 3 týždne, alebo chemoterapiu podľa výberu skúšajúceho (topotekan, vinorelbín, gemcitabín, irinotekán alebo pemetrexed), až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa ECOG výkonnostného stavu (0 alebo 1), predchádzajúceho podávania bevacizumabu (áno alebo nie), oblasti (USA, EÚ, iná) a predchádzajúceho podávania anti-PD-1 alebo anti-PD-L1 (áno alebo nie). Vyhodnotenia odpovede nádoru sa uskutočňovali každých 6 týždňov počas prvých 30 týždňov a potom každých 12 týždňov.

Pacientky boli z klinickej štúdie vylúčené, ak mali primárnu neuroendokrinnú, lymfoidnú alebo sarkomatoidnú histológiu, klinicky významné aktívne povrchové očné ochorenie, akúkoľvek predchádzajúcu epizódu cikatrizujúcej konjunktivitídy alebo očného SJS, periférnu neuropatiu ≥ 2 . stupňa, klinicky významné problémy s krvácaním alebo riziká krvácania vrátane známych koagulačných porúch, difúzneho alveolárneho krvácania z vaskulitídy a známu hemoragickú diatézu alebo významné kardiovaskulárne problémy alebo riziká.

Primárnym koncovým ukazovateľom klinickej štúdie bolo celkové prežítie (*overall survival*, OS). Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli prežítie bez progresie (*progression free survival*, PFS) a potvrdená miera objektívnej odpovede (*objective response rate*, ORR) hodnotená skúšajúcim s použitím RECIST v1.1.

U 502 randomizovaných pacientok bol medián veku 50 rokov (rozsah: 26 až 80); 49 % bolo belošíek, 36 % Aziatiek a 2 % černošíek. Sedemnást' percent pacientok malo ≥ 65 rokov. Dvadsať percent pacientok malo hispánsky alebo latinskoamerický pôvod. Šesťdesiattri percent pacientok malo skvamocelulárnykarcinóm, 32 % malo adenokarcinóm a 5 % malo adenoskvamóznú histológiu. ECOG výkonnostný stav bol 0 (54 %) alebo 1 (46 %). Šesťdesiatjeden percent pacientok dostalo 1 predchádzajúcu líniu systémovej liečby a 38 % dostalo 2 predchádzajúce línie systémovej liečby. Šesť pacientok (1,2 %) nedostalo žiadnu predchádzajúcu liečbu chemoterapiou obsahujúcou platínu a 496 pacientok (99 %) takúto liečbu dostalo v liečbe rekurentného alebo metastatického ochorenia. Šesťdesiatštyri percent pacientok dostávalo bevacizumab a 27 % pacientok dostávalo anti-PD-1 alebo anti-PD-L1 ako súčasť ich predchádzajúcej systémovej liečby.

Pri mediáne trvania ďalšieho sledovania 10,8 mesiaca (95 % IS: 10,3 až 11,6) SGNTV-003 preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS, PFS a ORR pre pacientky liečené tisotumab-vedotínom v porovnaní s pacientkami liečenými chemoterapiou. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 4 a na obrázkoch 1 a 2.

Tabuľka 4. Výsledky účinnosti v SGNTV-003

Koncový ukazovateľ	tisotumab-vedotín N = 253	chemoterapia N = 249
Celkové prežívanie		
Počet (%) pacientok s udalosťami	123 (48,6)	140 (56,2)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Pomer rizík (95 % IS)	0,70 (0,54; 0,89)	
2-stranná p-hodnota	0,0038 ¹	
Prežívanie bez progresie ²		
Počet (%) pacientok s udalosťami	198 (78,3)	194 (77,9)
Medián v mesiacoch (95 % IS)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Pomer rizík (95 % IS)	0,67 (0,54; 0,82)	
2-stranná p-hodnota	< 0,0001 ³	
Potvrdená objektívna miera odpovede (CR + PR) ²		
ORR (%) (95 % IS)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)

Trvanie odpovede ⁴		
Medián v mesiacoch (95 % IS)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8; NR)

IS = interval spoľahlivosti; CR = úplná odpoveď; NR = nedosiahnuté; ORR = objektívna miera odpovede; PR = čiastočná odpoveď.

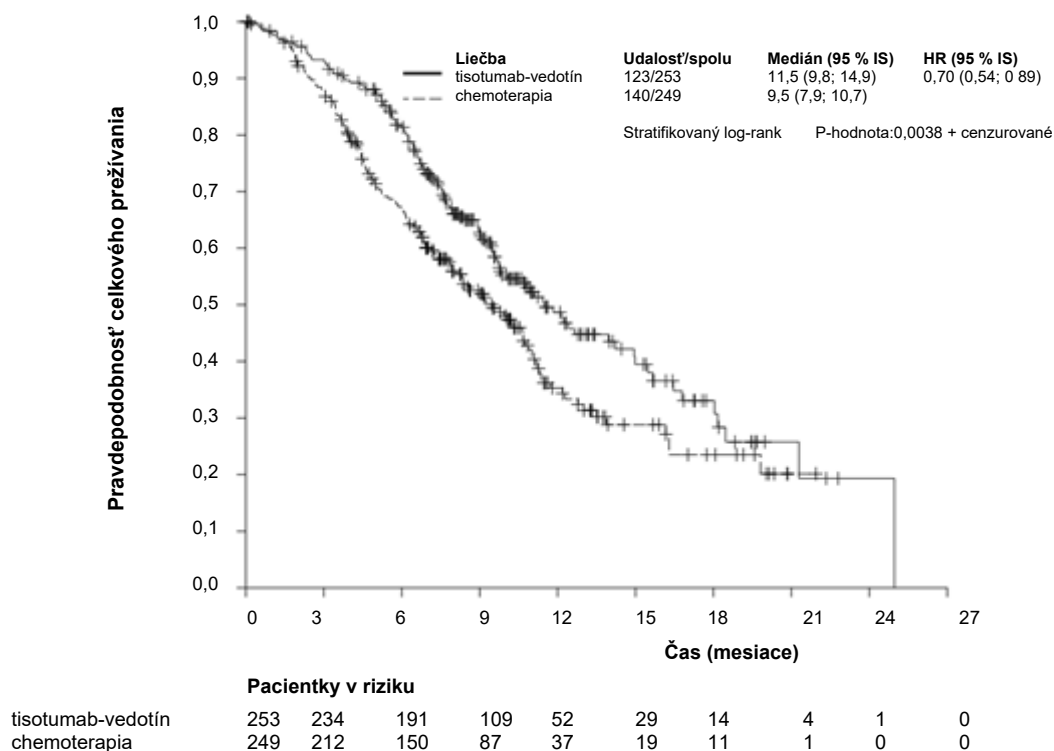
¹prahová hodnota pre štatistickú signifikanciu je 0,0226 (2-stranná)

²vyhodnocované prostredníctvom hodnotenia skúšajúcim s použitím RECIST v1.1

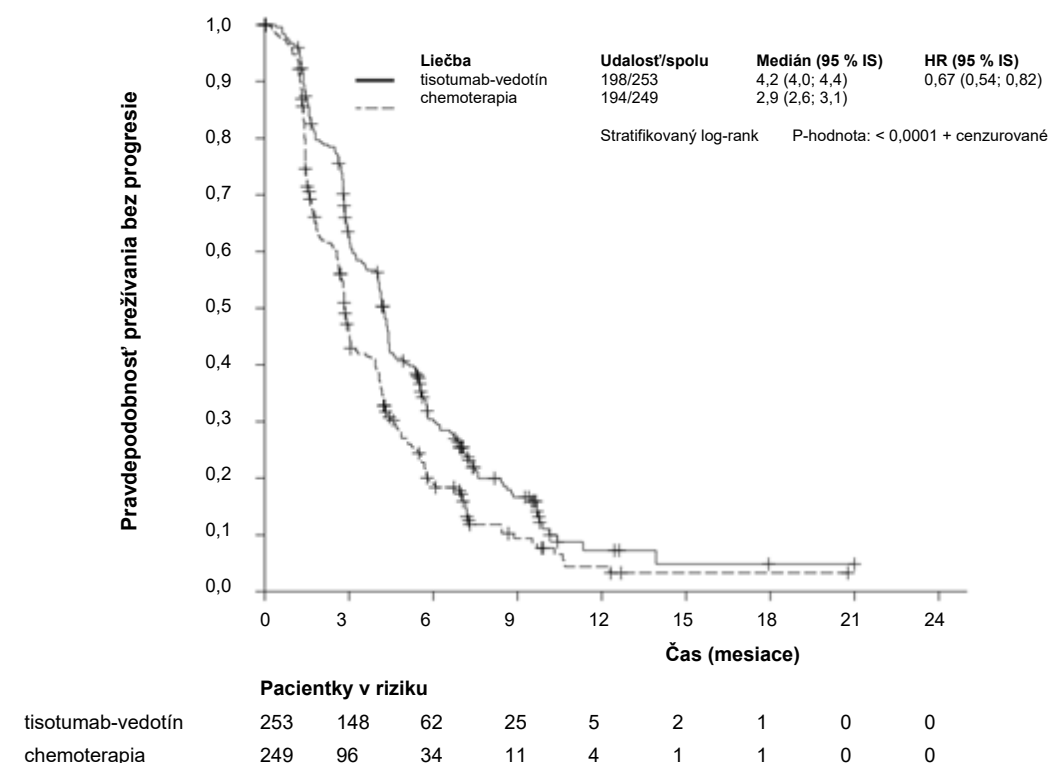
³prahová hodnota pre štatistickú signifikanciu je 0,0453 (2-stranná)

⁴na základe pacientok s najlepšou objektívnou odpoveďou ako je potvrdená úplná alebo čiastočná odpoveď (n = 45 pre tisotumab-vedotín, n = 13 pre chemoterapiu)

Obrázok 1 Kaplanov-Meierov graf celkového prežívania



Obrázok 2 Kaplanov-Meierov graf prežívania bez progresie



Výsledky účinnosti pre OS a PFS boli vo všeobecnosti konzistentné vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientok.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Tivdakom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri rakovine krčka maternice (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol centrálny distribučný objem tisotumab-vedotínu odhadnutý na 3,10 l.

In vitro sa MMAE viaže na proteíny v ľudskej plazme v rozsahu 68 – 82 %.

Biotransformácia

U ľudí sa katabolizmus tisotumab-vedotínu neštudoval, očakáva sa však, že sa katabolizuje na malé peptidy, aminokyseliny, nekonjugovaný MMAE a metabolity súvisiace s nekonjugovaným MMAE. Tisotumab-vedotín uvoľňuje MMAE prostredníctvom proteolytického štiepenia a MMAE sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 *in vitro*. *In vivo* údaje u zvierat a ľudí naznačujú, že len malá frakcia MMAE uvoľneného z tisotumab-vedotínu sa metabolizuje. Hladiny metabolitov MMAE sa v ľudskej plazme nemerali.

Eliminácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je medián terminálneho polčasu tisotumab-vedotínu

približne 4,04 dňa a terminálny polčas MMAE je približne 2,56 dňa. Lineárny klírens tisotumab-vedotínu sa odhadol na 1,42 l/deň a po dávke 2 mg/kg sa odhadlo, že prostredníctvom lineárneho klírnsu (*linear clearance*, CL) sa eliminovalo približne 60 % dávky. Klírens nekonjugovaného MMAE sa odhadol na 42,8 l/deň. Eliminácia MMAE sa javí ako limitovaná jeho rýchlosťou uvoľňovania z tisotumab-vedotínu.

Vylučovanie

Vylučovanie tisotumab-vedotínu nie je úplne charakterizované. Po jednej dávke iného ADC, ktorý obsahuje MMAE, sa 17 % celkového podaného MMAE zachytilo v stolici a 6 % v moči počas 1-týždňového obdobia, primárne vo forme nezmeneného lieku. Podobný profil vylučovania MMAE sa očakáva po podaní tisotumab-vedotínu.

Osobitné skupiny pacientok

Starší

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nemá vek (21 až 81 rokov) klinicky významný vplyv na farmakokinetiku tisotumab-vedotínu.

Pohlavie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nemá pohlavie klinicky významný vplyv na farmakokinetiku tisotumab-vedotínu.

Porucha funkcie obličiek

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v expozíciách tisotumab-vedotínu a MMAE u pacientok s miernou (klírens kreatinínu, CrCL > 60 – 90 ml/min, n = 142) alebo stredne závažnou (CrCL 30 – 60 ml/min, n = 42) poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientkami s normálnou funkciou obličiek. Vplyv závažnej poruchy funkcie obličiek alebo koncového štádia ochorenia obličiek s potrebou dialýzy alebo bez nej na farmakokinetiku tisotumab-vedotínu a nekonjugovaného MMAE nie je známy.

Porucha funkcie pečene

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v expozíciách tisotumab-vedotínu u pacientok s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1 až 1,5 × ULN a akékoľvek AST alebo celkový bilirubín ≤ ULN a AST > ULN, n = 58) v porovnaní s pacientkami s normálnou funkciou pečene, zatiaľ čo expozície MMAE boli o 37 % vyššie pri miernej poruche funkcie pečene v porovnaní s normálnou funkciou pečene. Vplyv stredne závažnej alebo závažnej poruchy funkcie pečene alebo transplantácie pečene na farmakokinetiku tisotumab-vedotínu alebo nekonjugovaného MMAE nie je známy.

Farmakokinetické/farmakodynamické vzťahy

Pri analýze odpovede na expozíciu pri 2 mg/kg každé 3 týždne sa vyššia expozícia tisotumab-vedotínu spájala s vyššou incidenciou niektorých nežiaducich reakcií (napr. očné nežiaduce reakcie ≥ 2. stupňa) a nižšia expozícia sa spájala s nižšou účinnosťou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podávaní

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní sa uskutočnili s tisotumab-vedotínom v dávke predstavujúcej približne 2,3-násobok až 4,3-násobok plochy pod krivkou (*area under the curve*, AUC) pri odporúčanej klinickej dávke pre ľudí. V štúdií s opakovaným podávaním na opiciach (13 týždňov) s dávkou ≥ 3 mg/kg sa zaznamenali kožné lézie. Kožné zmeny boli úplne reverzibilné do konca 6-týždňového obdobia zotavovania. Aj na potkanoch, aj na makakoch, podanie MMAE a tisotumab-vedotínu (len opiciam s dávkou ≥ 3 mg/kg) viedlo k reverzibilnej toxicite kostnej drene a s ňou spojenými účinkami na bunky periférnej krvi. Začervenanie alebo opuchnuté oči a spojovky

(s výtokom alebo bez neho) a/alebo konjunktivitída sa pozorovali po liečbe tisotumab-vedotínom u opíc s dávkou 5 mg/kg (13 týždňov). Tieto nálezy ustúpili po 6-týždňovom období zotavovania.

Karcinogenita

Štúdie karcinogenity na zvieratách sa s tisotumab-vedotínom ani MMAE nevykonávali.

Genotoxická

MMAE bol pozitívny na genotoxicitu v *in vivo* štúdií mikrojadier v potkanej kostnej dreni prostredníctvom aneugenického mechanizmu.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Štúdie na zvieratách zamerané na fertilitu sa s tisotumab-vedotínom ani MMAE nevykonávali. Avšak z výsledkov štúdií toxicity po opakovanom podávaní vyplýva, že tisotumab-vedotín môže potenciálne poškodzovať mužskú a ženskú plodnosť.

Výsledky 13-týždňovej štúdie toxicity po opakovanom podávaní na makakoch, ktorým sa podával tisotumab-vedotín, demonštrovali atrofiu semenovodných kanálikov semenníkov a neprítomnosť spermií, znížený obsah spermií a epiteliálnu vakuolizáciu v nadsemenníkoch. Zmeny sa spájali so zníženou veľkosťou semenníkov a zníženým obsahom spermií alebo úplnou neprítomnosťou spermií a zníženou pohyblivosťou spermií pri dávkach 1, 3 a 5 mg/kg zodpovedajúcich približne 0,5-násobku až 4-násobku systémovej expozície u ľudí (na základe AUC) pri klinicky odporúčanej dávke. Došlo k čiastočnému zotaveniu nálezov na semenníkoch a nadsemenníkoch pri dávke 3 a 5 mg/kg a k ich úplnému zotaveniu pri dávke 1 mg/kg po 6-týždňovom období po podaní dávky.

Účinky na vaječníky sa pozorovali v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní s inými ADC obsahujúcimi MMAE. Mierny až stredný pokles alebo absencia sekundárnych a terciárnych vaječníkových folikulov sa pozorovali u mladých samičiek makakov pri dávkach ≥ 3 mg/kg jedenkrát za týždeň počas 4 týždňov. Preukázalo sa zotavenie z týchto účinkov 6 týždňov po ukončení dávkovania a v primordiálnych folikuloch sa nepozorovali žiadne zmeny.

Nevykonávali sa reprodukčné štúdie na zvieratách s tisotumab-vedotínom na vyhodnotenie jeho účinku na reprodukciu a vývin plodu. Na základe jeho mechanizmu účinku a zistení zo štúdií na zvieratách by tisotumab-vedotín mohol spôsobiť embryo-fetálne poškodenie, keď sa podá gravidnej žene. Intravenózne podanie MMAE gravidným potkanom počas organogenézy (6. a 13. gestačný deň) viedlo k zvýšeniu celkových resorpcií, post-implantačnej strate, predčasnemu pôrodu, úbytku životaschopných plodov a teratogénnej embryo-fetálnej toxicity pri dávke 0,2 mg/kg (približne 0,5-násobok AUC pri dávke odporúčanej u ľudí).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
monohydrát L-histidínium-chloridu
sacharóza
D-manitol

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

5 rokov

Rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku počas používania bola preukázaná až do 24 hodín pri 2 °C až 8 °C alebo až do 8 hodín pri 9 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob rekonštitúcie nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má rekonštituovaný roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, je za čas a podmienky uchovávaní počas používania zodpovedný používateľ.

Zriedený roztok v infúznom vaku

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku počas používania bola preukázaná pre obdobie uvedené v tabuľke 5.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má zriedený roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, je za čas a podmienky uchovávaní počas používania zodpovedný používateľ.

Tabuľka 5: Podmienky uchovávaní zriedeného roztoku Tivdak v chladničke

Rozpúšťadlo použité na prípravu infúzneho roztoku	Podmienky uchovávaní zriedeného roztoku Tivdak (vrátane času podávania infúzie)
Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	Až do 18 hodín pri 2 °C až 8 °C
Injekčný roztok dextrózy 50 mg/ml (5 %)	Až do 24 hodín pri 2 °C až 8 °C
Ringerov laktátový injekčný roztok	Až do 12 hodín pri 2 °C až 8 °C

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml sklenená injekčná liekovka typu I so sivým butylovým gumeným uzáverom, zátkou a krytom, 20 mm tesnením s hliníkovým uzáverom striebornej farby a diskom granátovej farby. Každá škatuľa obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia v jednodávkovej injekčnej liekovke

1. Dodržiavajte postupy na správne zaobchádzanie s cytotoxickými liekmi a ich likvidáciu.
2. Používajte príslušnú aseptickú techniku na rekonštitúciu a prípravu dávkovacích roztokov.
3. Vypočítajte odporúčanú dávku na základe aktuálnej telesnej hmotnosti pacientky, aby sa stanovil počet potrebných injekčných liekoviek.
4. Rekonštituuje každú 40 mg injekčnú liekovku so 4 ml sterilnej vody na injekcie, výsledkom bude roztok Tivdaku 10 mg/ml.

5. Pomaly krúžte každou injekčnou liekovkou, kým sa jej obsah úplne nerozpustí. Rekonštituovanú injekčnú liekovku (injekčné liekovky) nechajte ustátiť. Injekčnú liekovku nepretrepávajte. Nevystavujte ju priamemu slnečnému svetlu.
6. Parenterálne lieky sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice a či nezmenili farbu, vždy, keď to roztok a nádoba umožňujú. Rekonštituovaný roztok musí byť číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až hnedasto-žltý a nemôže obsahovať viditeľné častice. Zlikvidujte akúkoľvek injekčnú liekovku s viditeľnými časticami alebo so zmenenou farbou.
7. Na základe vypočítaného množstva dávky sa rekonštituovaný roztok z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) musí okamžite pridať do infúzneho vaku. Tento liek neobsahuje konzervačnú látku. Ak sa nepoužijú okamžite, môžu sa rekonštituované injekčné liekovky pred zriedením uchovávať až do 24 hodín v chladničke pri 2 °C až 8 °C alebo pri izbovej teplote (9 °C až 25 °C) až do 8 hodín. Neuchovávajú sa v mrazničke. Nepoužité injekčné liekovky s rekonštituovaným roztokom po uplynutí odporúčaného času uchovávania zlikvidujte.

Riedenie v infúznom vaku

8. Natiahnite vypočítané množstvo dávky rekonštituovaného roztoku z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) a preneste ho do infúzneho vaku.
9. Riedte Tivdak s jedným z nasledovných roztokov: dextróza 50 mg/ml (5 %), chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) alebo Ringerov laktátový injekčný roztok. Infúzny vak má mať takú veľkosť, aby sa mohlo pridať dostatočné množstvo riediaceho roztoku na dosiahnutie finálnej koncentrácie 0,7 mg/ml až 2,4 mg/ml Tivdaku.
10. Zriedený roztok zmiešajte jemným prevracaním. Vak nepretrepávajte. Nevystavujte ho priamemu slnečnému svetlu.
11. Pred použitím vizuálne skontrolujte infúzny vak, či neobsahuje nejaké častice alebo či nedošlo k zmene jeho farby. Rekonštituovaný roztok musí byť číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až hnedasto-žltý a nesmie obsahovať viditeľné častice. Infúzny vak nepoužívajte, ak spozorujete častice alebo zmenu farby.
12. Akúkoľvek nepoužitú časť, ktorá ostane v jednodávkových injekčných liekovkách, zlikvidujte.

Podávanie

13. Overte si podanie steroidných a vazokonstrikčných očných kvapiek (pozri časť 4.2).
14. Po podaní vazokonstrikčných očných kvapiek prekryte celé oči chladivými obkladmi a nechajte ich na očiach počas podávania infúzie a ešte 30 minút po podaní infúzie. Podľa potreby chladivé obklady počas podávania infúzie vymieňajte, aby ste zabezpečili, že oblasť očí zostane studená (pozri časť 4.2).
15. Okamžite podávajte infúziu počas 30 minút prostredníctvom intravenózneho hadičky obsahujúcej 0,2 µm in-line filter.
16. Ak sa infúzia nepodá okamžite, uchovávajú zriedený roztok Tivdaku v chladničke, tak ako je uvedené v tabuľke 5 (pozri časť 6.3). Ak čas uchovávania presiahne tieto limity, infúziu zlikvidujte. Neuchovávajú sa v mrazničke. Po vybratí z chladničky dokončíte podávanie zriedeného infúzneho roztoku Tivdaku do 4 hodín (vrátane času podávania infúzie).

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Genmab A/S
 Carl Jacobsens Vej 30
 2500 Valby
 Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1911/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. marca 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švajčiarsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dánsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽKU

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Tivdak 40 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
tisotumab-vedotín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 40 mg tisotumab-vedotínu. Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 10 mg tisotumab-vedotínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: D-manitol, L-histidín, monohydrát L-histidínium-chloridu, sacharózu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenóznú infúziu po rekonštitúcii

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku.

Nepretrepávajújte.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajújte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický: zaobchádzajte s opatrnosťou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1911/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tivdak 40 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

tisotumab-vedotín

Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Len na intravenózne použitie po rekonštitúcii a riedení.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

40 mg

6. INÉ

Cytotoxický

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽKU

Písomná informácia pre používateľku

Tivdak 40 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok tisotumab-vedotín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tivdak a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Tivdak
3. Ako sa Tivdak podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tivdak
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tivdak a na čo sa používa

Tivdak je liek na rakovinu, ktorý obsahuje liečivo tisotumab-vedotín.

Používa sa u dospelých na liečbu rakoviny krčka maternice. Pacientky dostávajú Tivdak, keď sa im rakovina vrátila alebo sa rozšírila po predchádzajúcej protirakovinovej liečbe.

Liečivom v Tivdaku je monoklonálna protilátka (určitý typ bielkoviny navrhnutý tak, aby rozoznávala špecifický cieľ a pripájala sa naň) spojená s MMAE, látkou určenou na zabíjanie rakovinových buniek. Monoklonálna protilátka sa pripája na bielkovinu nazývanú tkanivový faktor, ktorá sa vo vysokých hladinách nachádza na povrchu mnohých typov rakovinových buniek, a dostáva MMAE do vnútra rakovinových buniek. Po tom, ako sa MMAE dostane do vnútra rakovinových buniek, zabíja tieto bunky tým, že narúša ich schopnosť deliť sa a rásť. Tivdak tiež stimuluje imunitný systém (prirodzenú obranu tela), aby napádal rakovinové bunky, a očakáva sa, že tieto kroky spoločne spomalia postup ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Tivdak

Tivdak nesmiete dostať

- ak ste alergická na tisotumab-vedotín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)

Predtým, ako dostanete Tivdak, povedzte svojmu lekárovi o všetkých svojich zdravotných problémoch vrátane toho, ak:

- ste v minulosti mali ťažkosti so zrakom alebo s očami
- máte periférnu neuropatiu (poškodenie nervov spôsobujúce pocit típnutia alebo mravčenia v rukách alebo nohách)
- máte ťažkosti s pečeňou

Upozornenia a opatrenia

Problémy s očami

Tivdak môže spôsobiť problémy s očami vrátane suchého oka, svrbenia očí, pocitu, že máte niečo v oku, začervenania očí, bolesti očí, nadmerného slzenia, ťažkostí pri otváraní očí, vytvárania výtoku alebo karpín okolo očí, podráždenia očí, pocitu pálenia alebo pichania v očiach, zhoršeného zraku alebo nezvyčajnej citlivosti na svetlo.

Pred začiatkom podávania Tivdaku vás odošlú na očné vyšetrenie k očnému lekárovi. Pred podaním každej infúzie („kvapkaním“ do žily) vám váš lekár skontroluje oči a opýta sa, či nemáte nejaké prejavy alebo príznaky ťažkostí s očami. Môže vás odoslať k očnému lekárovi, ak u vás dôjde k akýmkoľvek novým alebo zhoršeným prejavom a príznakom ťažkostí s očami. Ak máte ťažkosti s očami, váš lekár môže prerušiť liečbu alebo vám môže znížiť dávku, až kým sa prejavy alebo príznaky, ktoré máte, nezlepšia. Ak sa u vás ťažkosti s očami zhoršia, váš lekár môže liečbu ukončiť.

Pred začiatkom liečby Tivdakom vám váš lekár predpíše 3 rôzne typy očných kvapiek.

Očné kvapky si so sebou noste vždy, keď vám je podávaný Tivdak, a používajte ich podľa pokynov svojho lekára, aby ste si znížili riziko ťažkostí s očami:

- máte si podať 1 kvapku steroidu do každého oka 3-krát denne, začnete 1 deň pred každým podaním infúzie a pokračujete podľa odporúčania až do 3 dní po každom podaní infúzie,
- máte si podať vazokonstrikčné kvapky do každého oka tesne pred každým podaním infúzie,
- máte používať zvlhčujúce očné kvapky viackrát denne počas trvania liečby a ešte 30 dní po poslednej dávke Tivdaku.

Pred podaním infúzie vám na oči priložia chladivé obklady a ostanú tam počas podávania infúzie a 30 minút po podaní infúzie.

Počas liečby Tivdakom nepoužívajte kontaktné šošovky, pokiaľ vám váš lekár nepovie, aby ste ich používali.

Ťažkosti s nervami

Tivdak môže spôsobiť ťažkosti s nervami (neuropatiu), ako sú pocit trpnutia, mravčenia alebo pálenia v rukách alebo nohách alebo svalová slabosť. Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak máte príznaky ťažkostí s nervami. Ak sa objavia, váš lekár môže prerušiť liečbu alebo znížiť vašu dávku, až kým sa príznaky nezlepšia. Ak sa vaše príznaky zhoršia, váš lekár môže liečbu ukončiť.

Ťažkosti s kožou

Tivdak môže spôsobiť závažné kožné ťažkosti, ako Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), multiformný erytém (vytváranie červených škvŕn na koži) a bulóznou dermatitídu (pľuzgiere na koži). Prejavy a príznaky zahŕňajú vyrážky, ktoré vyzerajú ako prstence (terčovité lézie), pľuzgiere na koži alebo olupovanie kože, bolestivé ranky alebo vrede v ústach, nose, hrdle alebo v oblasti pohlavných orgánov, horúčku alebo príznaky podobné chrípke alebo opuch lymfatických uzlín. Ak máte akékoľvek prejavy alebo príznaky závažných kožných reakcií, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. váš lekár môže prerušiť liečbu, až kým sa nestanoví príčina týchto príznakov. Ak sa kožná reakcia zhorší a potvrdí, váš lekár môže liečbu ukončiť.

Deti a dospelávajúci

Tento liek sa nesmie používať u detí a dospelávajúcich vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Tivdak

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate lieky na hubové infekcie (napr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol) alebo na vírusové infekcie (napr. boceprevir, kobicistát, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir), pretože môžu zvyšovať množstvo Tivdaku v krvi. Ak tieto lieky bežne užívate, váš lekár by ich mohol zmeniť a predpísať vám počas liečby iný liek.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate lieky proti bakteriálnym infekciám (napr. klaritromycín, telitromycín, rifampicín), pretože môžu zvyšovať alebo znižovať množstvo Tivdaku v krvi. Ak tieto lieky bežne užívate, váš lekár by ich mohol zmeniť a predpísať vám počas liečby iný liek.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete dostávať tento liek.

Tivdak môže uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu. Ak ste tehotná, nesmiete používať tento liek.

Ak ste žena používajúca Tivdak a môžete otehotnieť, musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 2 mesiace po ukončení liečby týmto liekom. Ak ste muž používajúci Tivdak a vaša partnerka môže otehotnieť, musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 4 mesiace po ukončení používania tohto lieku. Porozprávajte sa so svojím lekárom, aby ste zistili, ktoré formy antikoncepcie sú pre vás vhodné.

Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka a mohol by uškodiť vášmu dieťaťu. Počas liečby a najmenej 3 týždne po ukončení liečby Tivdakom nedojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa počas liečby necítite dobre, neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje.

3. Ako sa Tivdak podáva

Tivdak budete dostávať v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s podávaním takejto liečby.

Koľko Tivdaku dostanete

Odporúčaná dávka tohto lieku je 2 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti (až do maximálne 200 mg pre pacientky s hmotnosťou ≥ 100 kg) podávaná raz za 3 týždne. Váš lekár rozhodne, koľko liečby potrebujete.

Ako budete dostávať Tivdak

Tivdak budete dostávať infúziou (kvapkaním) do žily počas 30 minút. Váš lekár vám môže znížiť dávku, dočasne prerušiť liečbu alebo úplne ukončiť liečbu Tivdakom, ak máte vedľajšie účinky. Počas podávania infúzie a 30 minút po podaní infúzie budete mať na očiach chladivé obklady.

Ak vynecháte dávku Tivdaku

Je veľmi dôležité, aby ste absolvovali všetky návštevy, na ktorých dostanete Tivdak. Ak ste návštevu vynechali, čo najskôr kontaktujte svojho lekára, aby ste naplánovali ďalšiu dávku.

Ak prestanete dostávať Tivdak

Neprerušujte liečbu Tivdakom, ak ste sa o tom neporozprávali so svojim lekárom. Ukončenie liečby môže zastaviť účinok lieku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré možné vedľajšie účinky môžu byť závažné:

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- Zápal tenkej vrstvy pokrývajúcej prednú stranu oka (konjunktivitída) alebo priehľadnej vrstvy, ktorá pokrýva zrenicu a dúhovku (keratitída).
- Problémy s nervami. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte pocit trpnutia, mravčenia alebo pálenia v rukách alebo nohách alebo svalovú slabosť.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí):

- Poškodenie alebo vytvorenie vredov na priehľadnej vrstve, ktorá pokrýva zrenicu a dúhovku (škvritá keratitída, ulcerózna keratitída) alebo tenkej vrstvy pokrývajúcej prednú stranu oka (spojkovový vred).
- Stočenie očného viečka dovnútra (entropium).

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí):

- Závažné kožné reakcie. Tento liek môže spôsobiť závažné kožné reakcie ako Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), multiformný erytém (vytváranie červených škvŕn na koži) a bulóznou dermatitídu (pluzgieri na koži). Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte ktorýkoľvek z týchto prejavov alebo príznakov závažnej kožnej reakcie: kožné reakcie, ktoré vyzerajú ako prstence (terčovité lézie), vyrážka alebo svrbenie, ktoré sa stále zhoršuje, pluzgieri na koži alebo olupovanie kože, bolestivé ranky alebo vredy v ústach, nose, hrdle alebo v oblasti pohlavných orgánov, horúčku alebo príznaky podobné chrípke, alebo opuchnuté lymfatické uzliny.
- Zjazvenie alebo zmeny priehľadnej vrstvy, ktorá pokrýva zrenicu a dúhovku (zjazvenie rohovky, degenerácia rohovky) alebo tenkej vrstvy pokrývajúcej prednú stranu oka (zjazvenie spojoviek).
- Zápal oka, ktorý spôsobuje prilepenie očného viečka na oko (symblefarón).

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Ďalšie vedľajšie účinky sú uvedené nižšie. Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- nevoľnosť (nauzea)
- krvácanie z nosa (epistaxa)
- vypadávanie vlasov (alopécia)
- nízky počet červených krviniek (anémia)
- hnačka
- zápcha
- znížená chuť do jedla
- únava
- bolesť brucha

- vyrážka
- suché oko
- vracanie
- horúčka (pyrexia)
- nedostatok energie (asténia)
- suchá alebo svrbivá koža (pruritus)

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí):

- podráždenie oka
- nízky počet bielych krviniek (neutropénia)
- zápal očného viečka (blefaritída) alebo žliaz očného viečka (meibomianitída)
- svrbenie oka (očný pruritus)
- začervenanie oka (očná hyperémia) alebo tenkej vrstvy pokrývajúcej prednú stranu oka (hyperémia spojoviek)
- zápal tkaniva medzi vnútorným očným viečkom a bielou časťou oka (episkleritída)

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí):

- poškodenie, podráždenie, zakalenie alebo stenčenie priehľadnej vrstvy pokrývajúcej zrenicu a dúhovku (erózia rohovky, prítomné zafarbenie rohovky vitálnym farbivom, keratopatia, podráždenie rohovky, nepriehľadnosť rohovky, stenčenie rohovky)
- riasy na oku rastúce dozadu smerom k oku (trichiáza)
- horúčka so zníženým počtom bielych krviniek (febrilná neutropénia)
- poškodenie, opuch alebo zápal tenkej vrstvy pokrývajúcej prednú stranu oka (ochorenie spojoviek, erózia spojoviek, abrázia spojoviek, opuch spojoviek, neinfekčná konjunktivitída)
- opuch, začervenanie alebo karpiny na očnom viečku (edém očného viečka, opuch očného viečka, erytém očného viečka, karpiny na okraji očného viečka)
- vypadávanie očných rias (madaróza)
- porucha funkcie žliaz očného viečka (porucha funkcie meibomovej žľazy)
- opuch okolo oka (periorbitálny edém)
- zdurenina na očnom viečku (chalazón)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tivdak

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Neuchováajte žiadnu nepoužitú časť infúzneho roztoku na opätovné použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tivdak obsahuje

- Liečivo je tisotumab-vedotín.
- Jedna injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 40 mg tisotumab-vedotínu
- Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 10 mg tisotumab-vedotínu

Ďalšie zložky sú L-histidín, monohydrát L-histidínium-chloridu, sacharóza a D-manitol.

Ako vyzerá Tivdak a obsah balenia

Tivdak prášok na koncentrát na infúzny roztok je biely až sivobiely lyofilizovaný koláč alebo prášok.

Tivdak sa dodáva v krabíčke obsahujúcej 1 sklenenú injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dánsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Pokyny na prípravu a podávanie

Rekonštitúcia v jednodávkovej injekčnej liekovke

1. Dodržiavajte postupy na správne zaobchádzanie s cytotoxickými liekmi a ich likvidáciu.
2. Používajte príslušnú aseptickú techniku na rekonštitúciu a prípravu dávkovacích roztokov.
3. Vypočítajte odporúčanú dávku na základe aktuálnej telesnej hmotnosti pacientky, aby sa stanovil počet potrebných injekčných liekoviek.
4. Rekonštituuje každú 40 mg injekčnú liekovku so 4 ml sterilnej vody na injekcie, výsledkom bude 10 mg/ml roztok Tivdaku.
5. Pomaly krúžite každou injekčnou liekovkou, kým sa jej obsah úplne nerozpustí. Rekonštituovanú injekčnú liekovku (injekčné liekovky) nechajte ustáliť. Injekčnú liekovku nepretrepávajte. Nevystavujte ju priamemu slnečnému svetlu.
6. Parenterálne lieky sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice a či nezmenili farbu, vždy, keď to roztok a nádoba umožňujú. Rekonštituovaný roztok musí byť číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až hnedasto-žltý a nemôže obsahovať viditeľné častice. Zlikvidujte akúkoľvek injekčnú liekovku s viditeľnými časticami alebo so zmenenou farbou.
7. Na základe vypočítaného množstva dávky sa rekonštituovaný roztok z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) musí okamžite pridať do infúzneho vaku. Tento liek neobsahuje konzervačnú látku. Ak sa nepoužijú okamžite, môžu sa rekonštituované injekčné liekovky pred zriadením uchovávať až do 24 hodín v chladničke pri 2 °C až 8 °C alebo pri izbovej teplote (9 °C až 25 °C) až do 8 hodín. Neuchovávajú v mrazničke. Nepoužité injekčné liekovky s rekonštituovaným roztokom po uplynutí odporúčaného času uchovávania zlikvidujte.

Riedenie v infúznom vaku

8. Natiahnite vypočítané množstvo dávky rekonštituovaného roztoku z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) a preneste ho do infúzneho vaku.
9. Riedte Tivdak s jedným z nasledovných roztokov: dextróza 50 mg/ml (5 %), chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) alebo Ringerov laktátový injekčný roztok. Infúzny vak má mať takú veľkosť, aby sa mohlo pridať dostatočné množstvo riediaceho roztoku na dosiahnutie finálnej koncentrácie 0,7 mg/ml až 2,4 mg/ml Tivdaku.
10. Zriadený roztok zmiešajte jemným prevracaním. Vak nepretrepávajte. Nevystavujte ho priamemu slnečnému svetlu.
11. Pred použitím vizuálne skontrolujte infúzny vak, či neobsahuje nejaké častice alebo či nedošlo k zmene jeho farby. Rekonštituovaný roztok musí byť číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až hnedasto-žltý a nesmie obsahovať viditeľné častice. Infúzny vak nepoužívajte, ak spozorujete častice alebo zmenu farby.
12. Akúkoľvek nepoužitú časť, ktorá ostane v jednodávkových injekčných liekovkách, zlikvidujte.

Podávanie

13. Overte si podanie steroidných a vazokonstrikčných očných kvapiek (pozri časť 4.2).
14. Po podaní vazokonstrikčných očných kvapiek prekryte celé oči chladivými obkladmi a nechajte ich na očiach počas podávania infúzie a ešte 30 minút po podaní infúzie. Podľa potreby chladivé obklady na oči počas podávania infúzie vymieňajte, aby ste zabezpečili, že oblasť očí zostane studená (pozri časť 4.2).
15. Okamžite podávajte infúziu počas 30 minút prostredníctvom intravenózne hadičky obsahujúcej 0,2 µm in-line filter.

16. Ak sa infúzia nepodá okamžite, uchovávajte zriedený roztok Tivdaku v chladničke, tak ako je uvedené v tabuľke 1. Ak čas uchovávania presiahne tieto limity, infúziu zlikvidujte. Neuchovávajte v mrazničke. Po vybratí z chladničky dokončite podávanie zriedeného infúzneho roztoku Tivdaku do 4 hodín (vrátane času podávania infúzie).

Tabuľka 1: Podmienky uchovávania zriedeného roztoku Tivdaku v chladničke

Rozpúšťadlo použité na prípravu infúzneho roztoku	Podmienky uchovávania zriedeného roztoku Tivdaku (vrátane času podávania infúzie)
Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	až do 18 hodín pri 2 °C až 8 °C
Injekčný roztok dextrózy 50 mg/ml (5 %)	až do 24 hodín pri 2 °C až 8 °C
Ringerov laktátový injekčný roztok	až do 12 hodín pri 2 °C až 8 °C

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.