

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Tivdak 40 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 40 mg tisotumab vedotina.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 10 mg tisotumab vedotina.

Tisotumab vedotin je sestavljen iz popolnoma humanega protitelesa IgG1-kapa, konjugiranega na monometil avristatin E (MMAE) prek povezovalca vc (valin citrulin), ki ga cepijo proteaze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

bela do belkasta liofilizirana pogača ali prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tivdak je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnic s ponovljenim ali metastatskim rakom materničnega vratu, pri katerih je bolezen napredovala med sistemskim zdravljenjem ali po njem (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Tivdak mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Pred prvo infuzijo in kot je klinično indicirano, mora očešni zdravnik opraviti oftalmološki pregled, vključno s pregledom ostrine vida in pregledom s špranjsko svetilko (glejte "Nega oči" na koncu tega poglavja ter poglavje 4.4).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Tivdak je 2 mg/kg (do največ 200 mg pri bolnicah s telesno maso ≥ 100 kg) vsake 3 tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Prilagajanje odmerka

Razpored priporočenega zmanjšanja odmerka zdravila Tivdak je naveden v preglednici 1. Zdravljenje z zdravilom Tivdak je treba trajno prekiniti pri bolnicah, ki ne prenašajo odmerka 0,9 mg/kg.

Preglednica 1: Razpored zmanjšanja odmerka

	Velikost odmerka
Začetni odmerek	2 mg/kg (do največ 200 mg)
Prvo zmanjšanje odmerka	1,3 mg/kg (do največ 130 mg)
Drugo zmanjšanje odmerka	0,9 mg/kg (do največ 90 mg)

Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov so navedene v preglednici 2. Bolnice je treba čim hitreje napotiti k očesnemu zdravniku za oceno novih očesnih simptomov ali njihovega poslabšanja (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 2: Prilagajanje odmerka

Neželeni učinek	Resnost*	Pojav	Prilagajanje odmerka
Keratitis	Stopnja 1	Katerikoli	Prekinite odmerjanje, dokler bolnica ni klinično stabilna. Nato nadaljujte zdravljenje z istim odmerkom.
	Stopnja 2	Prvi pojav	Prekinite odmerjanje do stopnje ≤ 1 . Nato nadaljujte zdravljenje z naslednjim nižjim odmerkom
		Drugi pojav	Prekinite odmerjanje do stopnje ≤ 1 . Nato nadaljujte zdravljenje z naslednjim nižjim odmerkom. Če ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 1 , trajno prekinite zdravljenje s tem zdravilom.
		Tretji pojav	Trajno prekinite zdravljenje s tem zdravilom.
	Stopnja 3 ali 4	Katerikoli	Trajno prekinite zdravljenje s tem zdravilom.
Ulkus veznice	Stopnja 1 ali 2	Prvi pojav	Prekinite odmerjanje, dokler bolnica ni klinično stabilna. Nato nadaljujte zdravljenje z naslednjim nižjim odmerkom.
		Drugi pojav ali več pojavov	Prekinite odmerjanje, dokler bolnica ni klinično stabilna. Nato nadaljujte zdravljenje z naslednjim nižjim odmerkom. Če ne pride do stabilizacije ali izboljšanja, trajno prekinite zdravljenje s tem zdravilom.
	Stopnja 3 ali 4	Katerikoli	Trajno prekinite zdravljenje s tem zdravilom.
Brazgotinjenje veznice ali roženice ali simblefaron	Katerakoli stopnja	Katerikoli	Trajno prekinite zdravljenje s tem zdravilom.

Neželeni učinek	Resnost*	Pojav	Prilagajanje odmerka
Konjunktivitis in drugi neželeni učinki na očeh	Stopnja 1	Katerikoli	Prekinite odmerjanje, dokler bolnica ni klinično stabilna. Nato nadaljujte zdravljenje z istim odmerkom.
	Stopnja 2	Prvi pojav	Prekinite odmerjanje do stopnje ≤ 1 . Nato nadaljujte zdravljenje z istim odmerkom.
		Drugi pojav	Prekinite odmerjanje do stopnje ≤ 1 . Nato nadaljujte zdravljenje z naslednjim nižjim odmerkom. Če ne pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 1 , trajno prekinite zdravljenje s tem zdravilom.
		Tretji pojav	Trajno prekinite zdravljenje s tem zdravilom.
Periferna nevropatija	Stopnja 3 ali 4	Katerikoli	Trajno prekinite zdravljenje s tem zdravilom.
	Stopnja 2 ali 3	Katerikoli (začetno stanje ali poslabšanje obstoječega stanja)	Prekinite odmerjanje do stopnje ≤ 1 . Nato nadaljujte zdravljenje z naslednim nižjim odmerkom.
Hudi kožni neželeni učinki (vključno s Stevens-Johnsonovi m sindromom (SJS))	Stopnja 4	Katerikoli	Trajno prekinite zdravljenje s tem zdravilom.
	Sum (katerakoli stopnja)	Katerikoli	Takoj prekinite odmerjanje in se posvetujte s specialistom za potrditev diagnoze.
	Potrjena stopnja 3 ali 4	Katerikoli	Trajno prekinite zdravljenje s tem zdravilom.

*Toksičnost so ocenili skladno z merili Nacionalnega inštituta za rakava obolenja za poenoteno terminologijo neželenih učinkov, različica 5.0 (NCI-CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), kjer stopnja 1 pomeni blag, stopnja 2 pomeni zmeren, stopnja 3 pomeni hud in stopnja 4 pomeni življenjsko ogrožajoč neželeni učinek.

Izpuščeni odmerki

Če bolnica izpusti načrtovani odmerek zdravila Tivdak, ga je treba dati čim prej. Razpored odmerjanja je treba prilagoditi tako, da se ohrani ustrezen časovni interval med odmerki.

Skrb za oči

Bolnice morajo upoštevati naslednja priporočila za zmanjšanje tveganja za očesne neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

Ocena oči s strani lečečega zdravnika

Pred vsakim infundiranjem mora lečeči zdravnik pregledati bolničine oči, vključno z zmožnostjo normalnega premikanja oči, ter bolnico izprašati glede kakršnihkoli očesnih znakov ali simptomov. V primeru kakršnihkoli očesnih znakov ali simptomov je treba bolnico napotiti k očesnemu zdravniku (glejte poglavje 4.4).

Kortikosteroidne kapljice za oči brez konzervansov za lokalno uporabo (npr. deksametazon 0,1 %, 3-krat na dan, ali drugo enakovredno zdravilo, kot je predpisano)

Bolnicam je treba naročiti, naj si 1 dan pred vsako infuzijo začnejo dajati 1 kapljico v vsako oko 3-krat na dan in zatem nadaljujejo z dajanjem predpisanega odmerka še 3 dni po vsaki infuziji.

Kapljice za oči z vazokonstriktorjem brez konzervansov za lokalno uporabo (npr. brimonidinijev tartrat 0,2 %, 3 kapljice v vsako oko, ali drugo enakovredno zdravilo, kot je predpisano)

Kapljice je treba dati v vsako oko tik pred vsako infuzijo.

Hladni obkladki

Po dajanju kapljic za oči je treba pred začetkom infundiranja uporabiti hladilne obkladke za oči in jih uporabljati med infundiranjem ter še 30 minut po njem.

Kapljice za vlaženje oči brez konzervansov za lokalno uporabo

Bolnicam je treba naročiti, naj si vsak dan večkrat na dan dajejo kapljice za vlaženje oči ves čas trajanja zdravljenja in še 30 dni po zadnjem odmerku zdravila Tivdak.

Kontaktne leče

Bolnicam je treba svetovati, naj se ves čas trajanja zdravljenja s tem zdravilom izogibajo nošenju kontaktnih leč, razen če jim to svetuje njihov očesni zdravnik.

Posebne populacije

Starejše bolnice

Pri bolnicah, starih ≥ 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnicah z blago okvaro ledvic [očistek kreatinina (CrCL – creatinine clearance) od > 60 do 90 ml/min] in zmerno okvaro ledvic (CrCL od 30 do 60 ml/min) prilagajanje odmerka ni potrebno. Tisotumab vedotina niso preučevali pri bolnicah s hudo okvaro ledvic (CrCL od 15 do < 30 ml/min) ali končno ledvično odpovedjo (CrCL < 15 ml/min) (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnicah z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin od > 1 do $1,5 \times$ zgornja meja normale (ZMN) in katerakoli vrednost aspartat-aminotransferaze (AST) ali celokupni bilirubin $\leq$ ZMN in $AST > ZMN$, kot so jih opredelili z uporabo meril za okvaro jeter Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (National Cancer Institute)) prilagajanje odmerka ni potrebno. Ker je kljub temu pričakovati, da se bo pri bolnicah z blago okvaro jeter izpostavljenost povečala, se pri zdravljenju bolnic z blago okvaro jeter svetuje previdnost. Tisotumab vedotina niso preučevali pri bolnicah z zmerno ali hudo okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tivdak pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Tivdak je za intravensko uporabo. Priporočeni odmerek je treba dati v obliki 30-minutne intravenske infuzije. Tisotumab vedotina ne smemo dati s hitro intravensko infuzijo ali injekcijo bolusa.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerakoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Očesni neželeni učinki

Do očesnih neželenih učinkov je prišlo pri bolnicah z rakom materničnega vratu, ki so se zdravile s tisotumab vedotinom v kliničnih študijah (glejte poglavje 4.8). Najpogostejši očesni neželeni učinki so bili konjunktivitis, suho oko, keratitis in blefaritis.

Pred prvim infundiranjem in kot je klinično indicirano, je treba bolnice napotiti k očesnemu zdravniku za celovit pregled oči (vključno s pregledom ostrine vida in pregledom s špranjsko svetilko). Pred vsakim infundiranjem mora lečeči zdravnik pregledati bolničine oči, vključno z zmožnostjo normalnega premikanja oči, ter bolnico izprašati glede kakršnihkoli očesnih znakov in simptomov. Bolnice je treba spremljati glede novih očesnih znakov in simptomov ali njihovega poslabšanja ter jih po potrebi čim hitreje napotiti k očesnemu zdravniku. Bolnicam je treba naročiti, naj takoj poročajo o kakršnihkoli novih očesnih znakih ali simptomih ali njihovem poslabšanju. Glede na resnost neželenega učinka je treba zdravljenje z zdravilom Tivdak prekiniti, zmanjšati njegov odmerek ali trajno prekiniti zdravljenje z njim (glejte poglavje 4.2).

Bolnice morajo upoštevati priporočila v podpoglavju "Skrb za oči" v poglavju 4.2 za zmanjšanje tveganja za očesne neželene učinke (glejte poglavje 4.2).

Periferna nevropatija

Pri uporabi tisotumab vedotina je prišlo do periferne nevropatije, vključno z neželenimi učinki stopnje 3 (glejte poglavje 4.8). Bolnice je treba spremljati glede splošnih simptomov nevropatije, kot so parestezija, mravljinčenje ali pekoč občutek, nevropatska bolečina, oslabele mišice in disestezija. Pri bolnicah, pri katerih se periferna nevropatija pojavi na novo ali se obstoječa periferna nevropatija poslabša, bo morda potrebna prekinitev odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali trajna prekinitev zdravljenja z zdravilom Tivdak (glejte poglavje 4.2).

Hudi kožni neželeni učinki

Pri bolnicah, ki se zdravijo s tisotumab vedotinom, lahko pride do hudih kožnih neželenih učinkov, vključno s smrtnim ali življenjsko ogrožajočim Stevens-Johnsonovega sindromom (SJS). Bolnice je treba spremljati glede znakov ali simptomov hudih kožnih neželenih učinkov, vključno z lezijami v obliki tarče, poslabšanjem kožnih reakcij, nastajanjem mehurjev ali luščenjem kože, bolečimi razjedami v ustih, nosu, grlu ali na predelu genitalij, zvišano telesno temperaturo ali gripi podobnimi simptomi ter otekanjem bezgavk. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih neželenih učinkov, je treba zdravljenje z zdravilom Tivdak takoj prekiniti, dokler ni znana etiologija neželenega učinka. Priporočljivo je zgodnje posvetovanje s specialistom za zagotovitev večje diagnostične točnosti in ustrezne obravnave. Zdravljenje z zdravilom Tivdak je treba trajno prekiniti pri potrjenih hudih kožnih neželenih učinkih stopnje 3 ali 4, vključno s SJS (glejte poglavje 4.2).

Embriofetalna toksičnost

Na podlagi mehanizma delovanja in ugotovitev iz študij na živalih lahko tisotumab vedotin škoduje plodu, kadar ga dajemo nosečnici, vključno z embriofetalno toksičnostjo in strukturnimi malformacijami (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Tivdak je treba pri bolnicah v rodni dobi preveriti, ali so morda noseče. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Tivdak in še 2 meseca po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.6).

Bolnice, ki so jih izključili iz kliničnih študij

Bolnice z naslednjimi stanji so izključili iz kliničnih študij: klinično pomembno aktivno boleznijo očesne površine, kakršnokoli predhodno epizodo brazgotinskega konjunktivitisa ali okularnega SJS, periferno nevropatijo stopnje ≥ 2 , klinično pomembnimi težavami s krvavitvami ali tveganjem zanje ter srčno-žilnimi tveganji (glejte poglavje 5.1). V odsotnosti podatkov je treba tisotumab vedotin pri teh populacijah uporabljati previdno in pri vsaki posameznici skrbno pretehtati morebitne koristi/tveganja zanje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja zdravil s tisotumab vedotinom niso izvedli.

Zaviralci, substrati in induktorji CYP3A4

Študije medsebojnega delovanja zdravil

Klinične študije

Močni zaviralci CYP3A4: sočasna uporaba ketokonazola (močan zaviralec CYP3A4) z drugim konjugatom protitelesa in zdravila (ADC – antibody-drug conjugate), ki vsebuje MMAE, je povečala izpostavljenost MMAE brez spremembe v izpostavljenosti ADC. Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 s tisotumab vedotinom bi verjetno povzročila podobne učinke na nekonjugirani MMAE in ADC. V primeru zdravljenja z močnimi zaviralci CYP3A4 je potrebna previdnost. Pri dajanju tisotumab vedotina sočasno z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. boceprevir, klaritromicin, kobicistat, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol) je treba pozorno spremljati bolnice glede neželenih učinkov.

Močni induktorji CYP3A4: sočasna uporaba rifampicina (močan induktor CYP3A4) z drugim ADC, ki vsebuje MMAE, je zmanjšala izpostavljenost MMAE brez spremembe v izpostavljenosti ADC. Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 s tisotumab vedotinom bi verjetno povzročila podobne učinke na nekonjugirani MMAE in ADC.

Občutljivi substrati CYP3A4: sočasna uporaba drugega ADC, ki vsebuje MMAE, z midazolamom (občutljivim substratom CYP3A4) ni vplivala na izpostavljenost midazolamu. Podobno ni pričakovati, da bo tisotumab vedotin spremenil izpostavljenost zdravilom, ki se presnavljajo z encimi CYP3A4.

Študije in vitro

Prenašalni sistemi: MMAE je substrat P-glikoproteina (P-gp), vendar ni zaviralec P-gp.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Tivdak je treba pri bolnicah v rodni dobi preveriti, ali so morda noseče. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 2 meseca po koncu zdravljenja.

Moškim s partnerkami v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Tivdak.

Nosečnost

Podatkov o uporabi tisotumab vedotina pri nosečnicah ni na voljo.

Glede na njegov mehanizem delovanja in ugotovitve iz študij na živalih lahko tisotumab vedotin škoduje zarodku in plodu, kadar ga dajemo nosečnici, vključno z embriofetalno toksičnostjo in strukturnimi malformacijami (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Tivdak se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s tisotumab vedotinom.

Dojenje

Ni znano, ali se tisotumab vedotin izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Tivdak in še vsaj 3 tedne po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Glede na ugotovitve iz študij na živalih lahko tisotumab vedotin zmanjša plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tisotumab vedotin ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaradi možnih neželenih učinkov, kot so očesni neželeni učinki in periferna nevropatija (glejte poglavji 4.4 in 4.8), je treba bolnicam svetovati previdnost pri vožnji in upravljanju strojev, dokler niso prepričane, da zdravilo Tivdak nima škodljivega vpliva nanje. Pri oceni bolničine sposobnosti opravljanja nalog, pri katerih so potrebne spretnosti presoje, motorične ali kognitivne spretnosti, je treba upoštevati klinično stanje bolnice.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Razen če ni navedeno drugače, pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na pogostnostih neželenih učinkov iz vseh vzrokov, ki so jih ugotovili pri 425 bolnicah, izpostavljenih vsaj enemu odmerku tisotumab vedotina 2 mg/kg intravensko v kliničnih študijah z medianim trajanjem 3,7 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki (≥ 25 %) so bili periferna nevropatija (39 %), navzea (37 %), epistaksa (33 %), konjunktivitis (32 %), alopecija (31 %), anemija (27 %) in diareja (25 %).

Hudi (stopnja ≥ 3) neželeni učinki so se pojavili pri 56 % bolnic. Najpogostejši hudi neželeni učinki (≥ 2 %) so bili anemija (10 %), periferna nevropatija (6 %), utrujenost (5 %), bolečina v trebuhu (3 %), nevtropenija (3 %), bruhanje (2 %), astenija (2 %) in diareja (2 %).

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 37 % bolnic. Najpogostejši resni neželeni učinki (≥ 2 %) so bili bolečine v trebuhu (2 %), zaprtje (2 %), pireksija (2 %), periferna nevropatija (2 %) in bruhanje (2 %). Smrtni neželeni učinki so se pojavili pri 2 % bolnic.

Neželeni učinki, ki so privedli do prekinitve zdravljenja, so se pojavili pri 15 % bolnic, ki so prejemale tisotumab vedotin; najpogostejši neželeni učinki, ki so privedli do prekinitve zdravljenja (≥ 2 %), so bili periferna nevropatija (7 %), konjunktivitis (2 %) in keratitis (2 %).

Neželeni učinki, ki so privedli do prekinitve odmerjanja, so se pojavili pri 37 % bolnic; najpogostejši neželeni učinki, ki so privedli do prekinitve odmerjanja (≥ 2 %), so bili konjunktivitis (6 %), periferna nevropatija (6 %) in keratitis (3 %).

Neželeni učinki, ki so privedli do zmanjšanja odmerka, so se pojavili pri 25 % bolnic; najpogostejši neželeni učinki, ki so privedli do zmanjšanja odmerka (≥ 2 %), so bili periferna nevropatija (6 %), konjunktivitis (5 %) in keratitis (3 %).

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah s tisotumab vedotinom, so navedeni po organskih

sistemih po MedDRA in priporočenih izrazih (glejte preglednico 3). Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po naslednjih pogostnostih: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija
	pogosti	nevtropenija
	občasni	febrilna nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	pomanjkanje apetita
Bolezni živčevja	zelo pogosti	periferna nevropatija ¹
Očesne bolezni	zelo pogosti	konjunktivitis, suho oko ² , keratitis
	pogosti	draženje oči ³ , blefaritis, točkasti keratitis, ulcerozni keratitis, očesni pruritus, očesna hiperemija, ulkus veznice, entropij, hiperemija veznice, episkleritis, meibomitis
	občasni	erozija roženice, trihiza, prisotnost obarvanja roženice z vitalnim barvilom, brazgotinjenje veznice, keratopatija, bolezen veznice, erozija veznice, edem vek, madaroza, disfunkcija Meibomovih žlez, periorbitalni edem, simblefaron, halazij, abrazija veznice, edem veznice, degeneracija roženice, draženje roženice, motnost roženice, brazgotinjenje roženice, tanjšanje roženice, eritem vek, nastajanje krast na robovih vek, nenalezljivi konjunktivitis, otekanje vek
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	epistaksa
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea ⁴ , diareja ⁵ , zaprtje, bolečina v trebuhu ⁶ , bruhanje
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	alopecija, izpuščaj ⁷ , pruritus
	občasni	multiformni eritem, bulozni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost, pireksija, astenija

¹Periferna nevropatija vključuje periferno senzorično nevropatijo, periferno nevropatijo, parestezijo, periferno sensorimotorično nevropatijo, oslabelost mišic, periferno motorično nevropatijo, hipestezijo, motnjo hoje, nevralgijo, pekoč občutek, demielinizirajočo polinevropatijo, nevrotoksičnost, polinevropatijo, izgubo občutkov in pekoč občutek na koži.

²Suho oko vključuje suho oko in močnejše solzenje.

³Draženje oči vključuje izcedek iz očesa, bolečino v očesu, draženje oči in očesni edem.

⁴Navzea vključuje navzeo in siljenje na bruhanje.

⁵Diareja vključuje diarejo in gastroenteritis.

⁶Bolečina v trebuhu vključuje bolečino v trebuhu, bolečino v zgornjem delu trebuha, nelagodje v trebuhu, bolečino v spodnjem delu trebuha in občutljivost trebuha.

⁷Izpuščaj vključuje izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, eritem, ekcem, makulozni izpuščaj, akneiformni dermatitis, pustulozni izpuščaj, urtikarijo, dermatitis, alergijski dermatitis, eritematozni izpuščaj, draženje kože in toksičnost za kožo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Očesni neželeni učinki

Očesni neželeni učinki so se pojavili pri 55 % od 425 bolnic z rakom materničnega vratu, ki so se zdravile s tisotumab vedotinom v kliničnih študijah. Najpogostejši očesni neželeni učinki so bili konjunktivitis (32 %), suho oko (17 %), keratitis (12 %) in blefaritis (5 %). Očesni neželeni učinki stopnje 3 so se pojavili pri 3 % bolnic. O primerih ulceroznega keratitisa stopnje 3 so poročali pri 1,2 % bolnic. Očesni neželeni učinki stopnje 4 so se pojavili pri 0,2 % bolnic, vključno z ulceroznim keratitisom.

Mediani čas do pojava prvega dogodka očesnega neželenega učinka katerekoli stopnje je bil 1,2 meseca (razpon: od 0 do 17,1). Očesni neželeni učinki so privedli do prekinitve zdravljenja pri 6 %, prekinitve odmerjanja pri 13 % in zmanjšanja odmerka pri 12 % bolnic. Od bolnic, pri katerih so se pojavili očesni neželeni učinki, so ti pri zadnjem kontrolnem pregledu pri 59 % popolnoma izzveneli, pri 31 % pa so se delno izboljšali. Od bolnic s prisotnimi očesnimi neželenimi učinki pri zadnjem kontrolnem pregledu so bili ti pri 28 % bolnic največ stopnje 1, pri 10 % največ stopnje 2 in pri 3 % največ stopnje 3. Pri bolnicah, pri katerih so neželeni učinki izzveneli, je bil mediani čas do izzvenenja 0,59 meseca (razpon: od 0 do 12,6) (glejte poglavje 4.4).

Periferna nevropatija

Periferna nevropatija se je pojavila pri 39 % od 425 bolnic z rakom materničnega vratu, ki so se zdravile s tisotumab vedotinom v kliničnih preskušanjih; pri 6 % so bili stopnje 3. Najpogostejši dogodki periferne nevropatije vseh stopenj so bili periferna senzorična nevropatija (23 %), periferna nevropatija (5 %), parestezija (4 %), periferna senzorimotorična nevropatija (3 %) in oslabelost mišic (3 %).

Mediani čas do pojava prvega dogodka periferne nevropatije katerekoli stopnje je bil 2,4 meseca (razpon: od 0 do 11,3). Od bolnic, pri katerih se je pojavila periferna nevropatija, je ta pri zadnjem kontrolnem pregledu pri 18 % popolnoma izzvenela, pri 21 % pa se je delno izboljšala. Od bolnic s prisotno periferno nevropatijo pri zadnjem kontrolnem pregledu je bila ta pri 45 % bolnic največ stopnje 1, pri 27 % največ stopnje 2 in pri 10 % največ stopnje 3. Pri bolnicah, pri katerih so neželeni učinki izzveneli, je bil mediani čas do izzvenenja 0,72 meseca (razpon: od 0 do 20,7) (glejte poglavje 4.4).

Hudi kožni neželeni učinki

Hudi kožni neželeni učinki so se pojavili pri 1,6 % od 425 bolnic z rakom materničnega vratu, ki so se zdravile s tisotumab vedotinom v kliničnih študijah, vključno z multiformnim eritemom (0,7 %), buloznim dermatitisom (0,5 %) in SJS (0,5 %). Hudi kožni neželeni učinki stopnje ≥ 3 so se pojavili pri 0,5 % bolnic, vključno s smrtnim izidom pri 1 bolnici.

Mediani čas do pojava prvega dogodka hudih kožnih neželenih učinkov je bil 0,2 meseca (razpon: od 0,1 do 0,9). Od bolnic, pri katerih so se pojavili hudi kožni neželeni učinki, so ti pri zadnjem kontrolnem pregledu pri 43 % popolnoma izzveneli. Pri bolnicah, pri katerih so neželeni učinki izzveneli, je bil mediani čas do izzvenenja 0,79 meseca (razpon: od 0,5 do 2,3).

Gastrointestinalni neželeni učinki

Najpogostejše bolezni prebavil vseh stopenj, o katerih so poročali pri 425 bolnicah z rakom materničnega vratu, ki so jih zdravili s tisotumab vedotinom, so bili navzea, diareja, zaprtje, bolečina v trebuhu in bruhanje. Navzea se je pojavila pri 37 % bolnic in je bila stopnje ≥ 3 pri 1 % bolnic. Diareja se je pojavila pri 25 % bolnic in je bila stopnje ≥ 3 pri 2 % bolnic. Zaprtje se je pojavilo pri 24 % bolnic in je bilo stopnje ≥ 3 pri 1 % bolnic. Bolečina v trebuhu se je pojavila pri 22 % bolnic in je bila stopnje ≥ 3 pri 3 % bolnic. Bruhanje se je pojavilo pri 20 % bolnic in je bilo stopnje ≥ 3 pri 2 % bolnic.

Posebne populacije

Starejše bolnice

Od 425 bolnic z rakom materničnega vratu, ki so se zdravile s tisotumab vedotinom v kliničnih študijah, jih je bilo 60 (14 %) starih ≥ 65 let. Neželeni učinki stopnje ≥ 3 so se pojavili pri 60 % bolnic, starih ≥ 65 let, in 55 % bolnic, starih < 65 let. Resni neželeni učinki so se pojavili pri 35 % bolnic, starih ≥ 65 let, in 38 % bolnic, starih < 65 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znanega antidota za preveliko odmerjanje tisotumab vedotina ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnico pozorno spremljati glede neželenih učinkov in uvesti podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: L01FX23

Mehanizem delovanja

Tisotumab vedotin je konjugat protitelesa in zdravila (ADC - antibody-drug conjugate), usmerjen proti tkivnemu faktorju (TF), beljakovini na površini celic, ki je na različnih čvrstih tumorjih izražena v povišanih ravneh v primerjavi z normalnim tkivom. Majhna molekula, MMAE, je zdravilo, ki moti delovanje mikrotubulov in je pritrjeno na protitelo preko povezovalca, ki ga cepijo proteaze.

Tisotumab vedotin se veže na tumorske celice z izraženim TF, kompleks ADC-TF se internalizira in s proteolitsko cepitvijo pride do lokalnega sproščanja MMAE. MMAE prekine mrežo mikrotubulov v aktivno delečih se celicah, kar privede do zastoja celičnega cikla in apoptotične celične smrti.

In vitro so za tisotumab in/ali tisotumab vedotin dokazali neposredno citotoksičnost v celicah z izraženim TF, citotoksičnost za sosednje celice (t. i. "*bystander effect*"), od protiteles odvisno celično citotoksičnost, od protiteles odvisno celično fagocitozo in imunogeno celično smrt.

Imunogenost

Pogosto so zaznali protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibody) (5 % v kliničnih študijah). Opazili niso ničesar, kar bi dokazovalo vpliv ADA na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost, vendar so podatki še vedno omejeni.

Elektrofiziologija srca

Učinek tisotumab vedotina (2 mg/kg vsake 3 tedne) na interval QTc so ocenili pri 153 bolnicah. Tisotumab vedotin v odmerku 2 mg/kg vsake 3 tedne ni imel klinično pomembnega učinka na podaljšanje intervala QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Rak materničnega vratu

SGNTV-003

Učinkovitost tisotumab vedotina so ocenili v odprti, multicentrični, randomizirani študiji 3. faze (SGNTV-003) pri 502 bolnicah s ponovljenim ali metastatskim rakom materničnega vratu, ki so predhodno prejele enega ali dva režima sistemskega zdravljenja, ki je oziroma sta vključevala dvojno kemoterapijo (bolnice, ki predhodno niso bile izpostavljene platini, so bile lahko vključene) z bevacizumabom ali brez njega in zdravilom proti PD-1/PD-L1, če je bilo to primerno in na voljo. Bolnice so randomizirali v razmerju 1 : 1 na prejemanje bodisi tisotumab vedotina 2 mg/kg intravensko vsake 3 tedne bodisi kemoterapije po izbiri raziskovalca (topotekan, vinorelbin, gemcitabin, irinotekan ali pemetreksed) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Randomizacijo so stratificirali glede na stanje zmogljivosti po ECOG (0 v primerjavi z 1), predhodno uporabo bevacizumaba (da v primerjavi z ne), regijo (ZDA, EU, drugo) ter predhodno uporabo zdravila proti PD-1 ali proti PD-L1 (da v primerjavi z ne). Prvih 30 tednov so odziv tumorja ocenili vsakih 6 tednov, zatem pa vsakih 12 tednov.

Bolnice so izključili iz študije, če so imele primarno nevroendokrino, limfoidno ali sarkomatoidno histologijo, klinično pomembno aktivno bolezen očesne površine, kakršnokoli predhodno epizodo brazgotinskega konjunktivitisa ali okularnega SJS, periferno nevropatijo stopnje ≥ 2 , klinično pomembne težave s krvavitvami ali tveganje zanje, vključno z znanimi motnjami strjevanja krvi, difuzno alveolarno krvavitvijo zaradi vaskulitisa ter znano hemoragično diatezo, ali pomembne srčno-žilne težave ali tveganja.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bilo celokupno preživetje (OS – overall survival). Ključna sekundarna opazovana dogodka sta bila preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival) in potrjeni objektivni odziv na zdravljenje (ORR – objective response rate) po oceni raziskovalca z uporabo meril RECIST v1.1.

Pri 502 randomiziranih bolnicah je bila mediana starost 50 let (razpon: od 26 do 80); 49 % je bilo belopoltih, 36 % azijskega porekla in 2 % temnopoltih. Sedemnajst odstotkov (17 %) bolnic je bilo starih ≥ 65 let. Dvajset odstotkov (20 %) bolnic je bilo hispanskega porekla oziroma Latinoameričank. Triinšestdeset odstotkov (63 %) bolnic je imelo ploščatocelični karcinom, 32 % jih je imelo adenokarcinom in 5 % jih je imelo adenoskvamozno histologijo. Stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (54 %) oziroma 1 (46 %). Enainšestdeset odstotkov (61 %) bolnic je predhodno prejelo 1 linijo sistemskega zdravljenja, 38 % pa 2 liniji sistemskega zdravljenja. Zaradi ponovljene ali metastatske bolezni šest bolnic (1,2 %) predhodno ni prejelo zdravljenja s kemoterapijo s platino, 496 bolnic (99 %) pa ga je prejelo. Štiriinšestdeset odstotkov (64 %) bolnic je v okviru predhodnega sistemskega zdravljenja prejelo bevacizumab, 27 % bolnic pa je prejelo zdravilo proti PD-1 ali proti PD-L1.

Pri medianem trajanju spremljanja 10,8 meseca (95 % IZ: od 10,3 do 11,6) so v študiji SGNTV-003 dokazali statistično pomembno izboljšanje OS, PFS in ORR pri bolnicah, ki so se zdravile s tisotumab vedotinom, v primerjavi s kemoterapijo. Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 4 in na slikah 1 in 2.

Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti v študiji SGNTV-003

Regimena 4: Režurati učinkovitost v studiju SGN17-005		
Opazovani dogodek	Tisotumab vedotin n = 253	Kemoterapija n = 249
Celokupno preživetje		
število (%) bolnic z dogodki	123 (48,6)	140 (56,2)
mediana v mesecih (95 % IZ)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,70 (0,54; 0,89)	
2-stranska vrednost p	0,0038 ¹	
Preživetje brez napredovanja bolezni ²		
število (%) bolnic z dogodki	198 (78,3)	194 (77,9)
mediana v mesecih (95 % IZ)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,67 (0,54; 0,82)	
2-stranska vrednost p	< 0,0001 ³	
Potrjen objektivni odziv na zdravljenje (CR + PR) ²		
ORR (%) (95 % IZ)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Trajanje odziva ⁴		
mediana v mesecih (95 % IZ)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8; NR)

IZ = interval zaupanja; CR = popolni odziv na zdravljenje (complete response); NR = ni doseženo (not reached); ORR = objektivni odziv na zdravljenje (objective response rate); PR = delni odziv na zdravljenje (partial response).

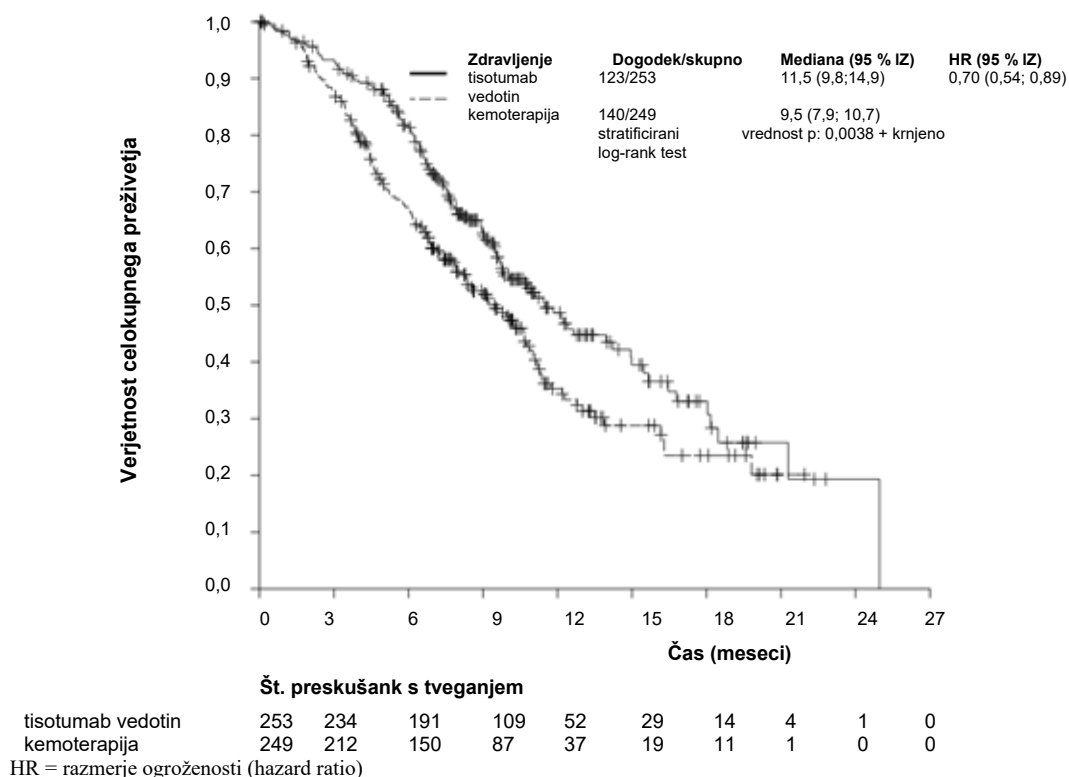
¹prag statistične pomembnosti je 0,0226 (2-stranska vrednost)

²po oceni raziskovalca z uporabo meril RECIST v1.1

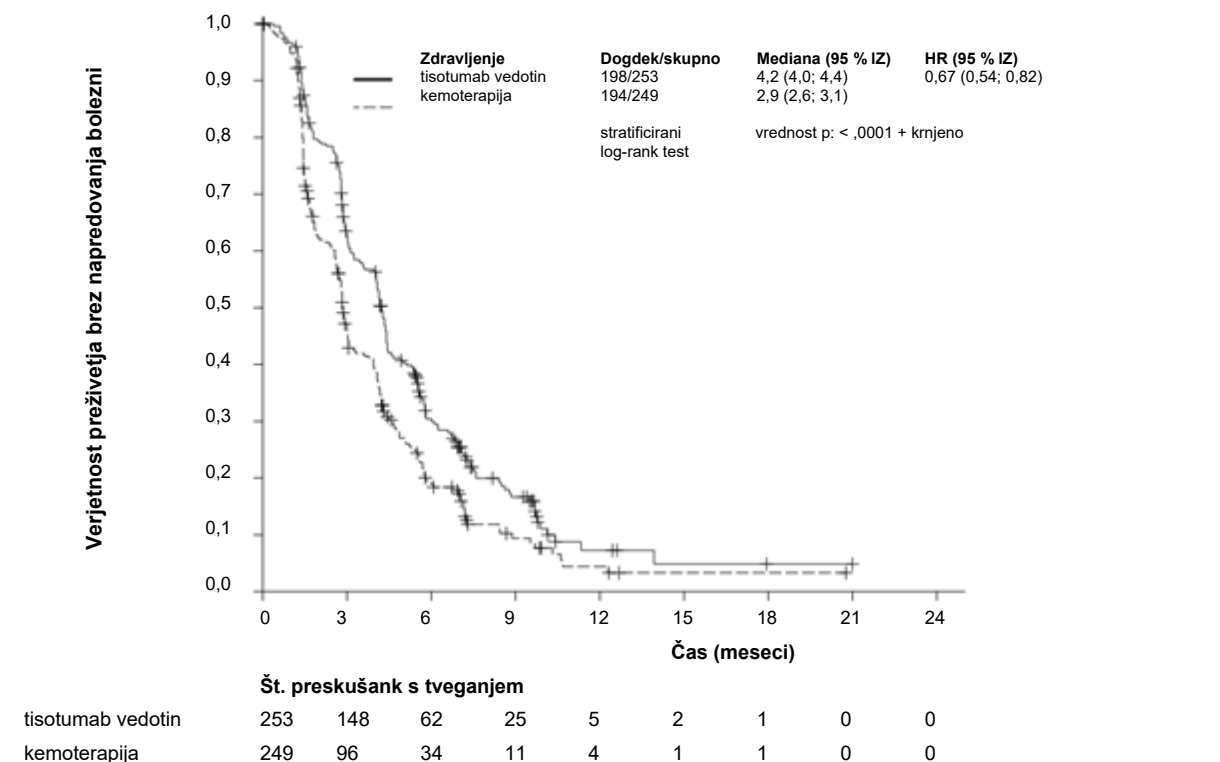
³prag statistične pomembnosti je 0,0453 (2-stranska vrednost)

⁴na podlagi bolnic z najboljšim objektivnim odzivom na zdravljenje, kar so potrdili s popolnim ali delnim odzivom (n = 45 v skupini s tisotumab vedotinom, n = 13 v skupini s kemoterapijo)

Slika 1. Kaplan-Meierjev graf celokupnega preživetja



Slika 2. Kaplan-Meierjev graf preživetja brez napredovanja bolezni



Rezultati učinkovitosti za OS in PFS so bili na splošno konsistentni po predhodno določenih podskupinah bolnic.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tivdak za vse podskupine pediatrične populacije pri raku materničnega vratu (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo so osrednji volumen porazdelitve tisotumab vedotina ocenili na 3,10 l.

In vitro je bila vezava MMAE na beljakovine v človeški plazmi v razponu 68–82 %.

Biotransformacija

Katabolizma tisotumab vedotina niso preučevali pri ljudeh, vendar je pričakovati, da se bo razgradil na manjše peptide, aminokisline, nekonjugirani MMAE in presnovke, povezane z nekonjugiranim MMAE. Tisotumab vedotin sprošča MMAE s proteolitsko cepitvijo, MMAE pa se *in vitro* večinoma presnavlja s CYP3A4. Podatki *in vivo* pri živalih in ljudeh kažejo, da se presnovi samo majhna frakcija MMAE, ki se sprosti iz tisotumab vedotina. Ravni presnovkov MMAE v človeški plazmi niso izmerili.

Izločanje

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo je mediani terminalni razpolovni čas tisotumab vedotina približno 4,04 dneva, terminalni razpolovni čas MMAE pa je približno 2,56 dneva. Linearni

očistek tisotumab vedotina je bil po ocenah 1,42 l/dan in po odmerku 2 mg/kg so ocenili, da se je približno 60 % odmerka izločilo z linearnim očistkom. Očistek nekonjugiranega MMAE je bil po ocenah 42,8 l/dan. Izločanje MMAE je bilo omejeno glede na hitrost sproščanja iz tisotumab vedotina.

Ekskrecija

Ekskrecija tisotumab vedotina ni v celoti opredeljena. Po enkratnem odmerku drugega ADC, ki vsebuje MMAE, so v obdobju 1 tedna 17 % celotnega danega MMAE zaznali v blatu, 6 % pa v urinu, večinoma v obliki nespremenjenega zdravila. Po uporabi tisotumab vedotina je pričakovati podoben profil ekskrecije MMAE.

Posebne populacije

Starejše bolnice

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo starost (od 21 do 81 let) nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko tisotumab vedotina.

Spol

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo spol nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko tisotumab vedotina.

Okvara ledvic

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo niso ugotovili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti tisotumab vedotinu in MMAE pri bolnicah z blago (očistek kreatinina; CrCL od > 60 do 90 ml/min, n = 142) ali zmerno (CrCL od 30 do 60 ml/min, n = 42) okvaro ledvic v primerjavi z bolnicami z normalnim delovanjem ledvic. Vpliv hude okvare ledvic ali končne odpovedi ledvic z dializo ali brez nje na farmakokinetiko tisotumab vedotina in nekonjugiranega MMAE ni znan.

Okvara jeter

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo niso ugotovili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti tisotumab vedotinu pri bolnicah z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin od > 1 do $1,5 \times \text{ZMN}$ in katerakoli vrednost AST ali celokupni bilirubin $\leq \text{ZMN}$ in $\text{AST} > \text{ZMN}$, n = 58) v primerjavi z bolnicami z normalnim delovanjem jeter, izpostavljenost MMAE pa je bila 37 % večja pri bolnicah z blago okvaro jeter v primerjavi z bolnicami z normalnim delovanjem jeter. Vpliv zmerne ali hude okvare jeter ali presaditve jeter na farmakokinetiko tisotumab vedotina ali nekonjugiranega MMAE ni znan.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Analiza izpostavljenosti in odziva pri odmerku 2 mg/kg vsake 3 tedne je pokazala, da je večja izpostavljenost tisotumab vedotinu povezana z večjo pojavnostjo nekaterih neželenih učinkov (npr. očesni neželeni učinki stopnje ≥ 2), manjša izpostavljenost pa je povezana z manjšo učinkovitostjo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so izvedli s tisotumab vedotinom v odmerku, ki je bil približno od 2,3- do 4,3-kratnik vrednosti površine pod krivuljo (AUC – area under the curve) odmerka pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku. V študiji s ponavljajočimi odmerki ≥ 3 mg/kg pri opicah (13-tedenski) so opazili kožne lezije. Kožne spremembe so bile popolnoma reverzibilne do konca 6-tedenskega obdobja okrevanja. Tako pri podganah kot pri opicah vrste Cynomolgus je uporaba MMAE in tisotumab vedotina (samo pri opicah v odmerkih ≥ 3 mg/kg) privedla do reverzibilne toksičnosti za kostni mozeg in povezanih učinkov na celice v periferni krvi. Pri opicah so po zdravljenju s tisotumab vedotinom ≥ 5 mg/kg (13 tednov) opazili pordelost ali otekanje oči in veznice (z izcedkom ali brez njega) in/ali konjunktivitis. Te ugotovitve so bile reverzibilne po 6-tedenskem obdobju okrevanja.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti pri živalih s tisotumab vedotinom ali MMAE niso izvedli.

Genotoksičnost

V študiji mikrojeder v kostnem mozgu pri podganah *in vivo* je bil MMAE pozitiven pri preskusu genotoksičnosti preko anevgenega mehanizma.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Namenskih študij plodnosti pri živalih s tisotumab vedotinom ali MMAE niso izvedli. Vendar rezultati študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih kažejo, da lahko tisotumab vedotin zmanjša plodnost pri moških in ženskah.

Rezultati 13-tedenske študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri opicah vrste *Cynomolgus*, ki so jim dajali tisotumab vedotin, so pokazali atrofijo semenskih cevk v modih in odsotnost semenčic, zmanjšano vsebnost semenčic in vakuolizacijo epitelijskega v obmodkih. Spremembe so bile povezane z zmanjšano velikostjo mod, pri odmerkih 1, 3 in 5 mg/kg, kar ustreza približno 0,5- do 4-kratniku sistemske izpostavljenosti pri človeku (glede na vrednost AUC) pri klinično priporočenem odmerku, pa so opazili zmanjšano število ali popolno odsotnost semenčic in zmanjšano ali popolnoma odsotno gibljivost semenčic. Pri odmerkih 3 in 5 mg/kg je prišlo do delnega izboljšanja ugotovitev glede mod in obmodkov, pri odmerku 1 mg/kg pa je po 6 tednih po odmerku prišlo do popolnega izboljšanja.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih drugih ADC, ki vsebujejo MMAE, so opazili učinke na jajčnikih. Pri mladih samicah opic vrste *Cynomolgus* so pri odmerkih ≥ 3 mg/kg, ki so jih dajali tedensko v obdobju 4 tednov, opazili blago do zmerno zmanjšanje ali odsotnost sekundarnih in terciarnih ovarijskih foliklov. Ti neželeni učinki so se izboljšali 6 tednov po koncu odmerjanja in v primordijalnih foliklih niso ugotovili nobenih sprememb.

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih s tisotumab vedotinom za oceno njegovega učinka na sposobnost razmnoževanja in razvoj ploda niso izvedli. Na osnovi njegovega mehanizma delovanja in ugotovitev iz študij na živalih velja, da lahko tisotumab vedotin škoduje zarodku in plodu, če ga dajemo nosečnici. Intravenska uporaba MMAE pri brejih podganah v obdobju organogeneze (na 6. in 13. dan gestacije) je povzročila povečanje skupnega števila resorpcij, izgubo po implantaciji, prezgodnjo kotitev, izgubo za preživetje sposobnih zarodkov in teratogeno embriofetalno toksičnost pri odmerku 0,2 mg/kg (približno 0,5-kratnik vrednosti AUC pri človeku pri priporočenem odmerku).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidinijev klorid monohidrat
saharoza
D-manitol

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

5 let

Rekonstituirana raztopina v viali

Kemijsko in fizikalno stabilnost rekonstituirane raztopine med uporabo so dokazali za do 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C oziroma do 8 ur pri temperaturi od 9 °C do 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano raztopino uporabiti takoj, razen če način rekonstitucije izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja in pogoje med uporabo odgovoren uporabnik.

Razredčena raztopina v infuzijski vrečki

Kemijsko in fizikalno stabilnost razredčene raztopine med uporabo so dokazali za časovna obdobja, navedena v preglednici 5.

Z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno raztopino uporabiti takoj, razen če način redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja in pogoje med uporabo odgovoren uporabnik.

Preglednica 5: Pogoji shranjevanja razredčene raztopine zdravila Tivdak v hladilniku

Uporabljeni vehikel za pripravo raztopine za infundiranje	Pogoji shranjevanja razredčene raztopine zdravila Tivdak (vključno s časom infundiranja)
Injekcija natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %)	do 18 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C
Injekcija dekstroze 50 mg/ml (5 %)	do 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C
Injekcija Ringerjevega laktata	do 12 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10-mililitrska viala iz stekla tipa I s sivim zamaškom iz butilne gume, vložkom in pokrovčkom, 20-milimetrskim tesnilom s srebrno obarvano aluminijasto zaporko in granatnim obročkom. Ena škatla vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Rekonstitucija v viali z enkratnim odmerkom

1. Upoštevajte postopke za pravilno rokovanje s citotoksičnimi zdravili in njihovo odstranjevanje.
2. Uporabite ustrezno aseptično tehniko za rekonstitucijo in pripravo raztopin za odmerjanje.
3. Izračunajte priporočeni odmerek glede na bolnično dejansko telesno maso, da določite potrebno število vial.
4. Vsako 40 mg vialo rekonstituirajte s 4 ml sterilne vode za injekcije, da dobite 10 mg/ml zdravila Tivdak.

5. Počasi vrtite vsako vialo, dokler vsebina ni popolnoma raztopljena. Pustite, da se rekonstituirano zdravilo v viali oziroma vialah posede. Ne stresajte vial. Ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.
6. Parenteralna zdravila je treba pred uporabo vizualno pregledati glede trdnih delcev in obarvanja, kadar raztopina in vsebnik to omogočata. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rjavkasto rumena in brez vidnih delcev. Zavržite vse viale, ki vsebujejo vidne delce ali so obarvane.
7. Na podlagi izračunane količine odmerka je treba rekonstituirano raztopino iz vial(e) takoj dodati v infuzijsko vrečko. To zdravilo ne vsebuje konzervansa. Če jih ne boste uporabili takoj, lahko rekonstituirane viale shranite v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C za največ 24 ur ali pri sobni temperaturi (od 9 °C do 25 °C) za največ 8 ur pred redčenjem. Ne zamrzujte. Zavržite neuporabljene viale z rekonstituirano raztopino, ki ste jih shranjevali dlje od priporočenega časa shranjevanja.

Redčenje v infuzijski vrečki

8. Izvlecite izračunano količino odmerka rekonstituirane raztopine iz vial(e) in jo prenesite v infuzijsko vrečko.
9. Razredčite zdravilo Tivdak z eno od naslednjih raztopin: dekstrozo 50 mg/ml (5 %), natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) ali raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje. Velikost infuzijske vrečke mora zadoščati za dovolj vehikla, da dobite končno koncentracijo od 0,7 mg/ml do 2,4 mg/ml zdravila Tivdak.
10. Nežno obračajte razredčeno raztopino, da jo zmešate. Ne stresajte vrečke. Ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.
11. Pred uporabo vizualno preglejte infuzijsko vrečko glede kakršnihkoli trdnih delcev ali obarvanja. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rjavkasto rumena in brez vidnih delcev. Ne uporabite infuzijske vrečke, če opazite trdne delce ali obarvanje.
12. Neuporabljeni preostanek zdravila v vialah za enkratni odmerek zavržite.

Dajanje

13. Potrdite dajanje kortikosteroidnih kapljic za oči in kapljic za oči z vazokonstriktorjem (glejte poglavje 4.2).
14. Po dajanju kapljic za oči z vazokonstriktorjem popolnoma pokrijte oči s hladnimi obkladki ter jih pustite na očeh med infundiranjem in še 30 minut po koncu infundiranja. Med infundiranjem po potrebi zamenjajte hladne obkladke, da predel oči zagotovo ostane hladen (glejte poglavje 4.2).
15. Takoj dajte 30-minutno infuzijo skozi intravensko cevko, ki vsebuje 0,2-mikronski linijski filter.
16. Če infuzije ne boste dali takoj, shranite razredčeno raztopino zdravila Tivdak v hladilniku, kot je navedeno v preglednici 5 (glejte poglavje 6.3). Če čas shranjevanja preseže te omejitve, raztopino zavržite. Ne zamrzujte. Ko razredčeno raztopino zdravila Tivdak za infundiranje vzamete iz hladilnika, dokončajte dajanje v 4 urah (vključno s časom infundiranja).

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1911/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. marec 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švica

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tivdak 40 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
tisotumab vedotin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 40 mg tisotumab vedotina. Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 10 mg tisotumab vedotina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: D-manitol, L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharozo

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko infundiranje po rekonstituciji
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne stresajte.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: ravnajte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1911/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tivdak 40 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
tisotumab vedotin
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

za intravensko uporabo samo po rekonstituciji in redčenju

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tivdak 40 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje tisotumab vedotin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tivdak in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tivdak
3. Kako se daje zdravilo Tivdak
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tivdak
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tivdak in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tivdak je zdravilo za zdravljenje raka, ki vsebuje učinkovino tisotumab vedotin.

To zdravilo se uporablja pri odraslih za zdravljenje raka materničnega vratu. Oseba prejme zdravilo Tivdak, če se rak ponovi ali se je razširil po predhodnem zdravljenju proti raku.

Učinkovina v zdravilu Tivdak je monoklonsko protitelo (vrsta beljakovine, zasnovane za prepoznavanje specifične tarče in pritrditev nanjo), vezano na monometil avristatin E (MMAE), učinkovino, ki uničuje rakave celice. Monoklonsko protitelo se pritrdi na beljakovino, imenovano tkivni faktor, ki je v velikih koncentracijah prisotna na površini številnih vrst rakavih celic in dostavi MMAE v rakave celice. Ko je MMAE enkrat znotraj rakavih celic, uniči rakave celice tako, da vpliva na njihovo sposobnost delitve in rasti. Zdravilo Tivdak poleg tega spodbuja imunski sistem (naravno obrambo telesa), da napada rakave celice, skupno pa naj bi vsi ti učinki zdravila upočasnil napredovanje bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tivdak

Zdravila Tivdak ne smete prejeti

- če ste alergični na tisotumab vedotin ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Preden prejmete zdravilo Tivdak, obvestite zdravnika o vseh svojih zdravstvenih stanjih, med drugim tudi, če imate:

- težave z vidom ali očmi v anamnezi
- periferno nevropatijo (poškodba živca, ki povzroča odrevenelost ali mravljinčenje dlani ali

- stopal)
- težave z jetri

Opozorila in previdnostni ukrepi

Težave z očmi

Zdravilo Tivdak lahko povzroči težave z očmi, vključno s suhimi očmi, srbenjem oči, občutkom tujka v očesu, pordelostjo oči, bolečino v očesu, prekomernim solzenjem, težavami z odpiranjem očesa, izcedkom iz krast okoli očesa, draženjem oči, pekočim občutkom ali občutkom zbadanja v očesu, poslabšanjem vida ali nenormalno občutljivostjo za svetlobo.

Preden začnete zdravljenje z zdravilom Tivdak, vas bodo napotili k očesnemu zdravniku na pregled oči. Pred vsako infuzijo (kapalno infuzijo) bo zdravnik preveril vaše oči in vas vprašal glede kakršnihkoli znakov ali simptomov težav z očmi. Morda vas bodo napotili k očesnemu zdravniku, če boste imeli kakršnekoli nove znake ali simptome težav z očmi ali njihovega poslabšanja. Če boste imeli težave z očmi, lahko zdravnik začasno prekine zdravljenje ali zmanjša vaš odmerek, dokler se znaki ali simptomi ne izboljšajo. Če se vaše težave z očmi poslabšajo, lahko zdravnik prekine vaše zdravljenje.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tivdak vam bo zdravnik predpisal 3 različne vrste kapljic za oči.

Te kapljice za oči prinesite s seboj vsakič, ko boste prejeli zdravilo Tivdak, in jih uporabljajte, kot vam je naročil zdravnik, da zmanjšate tveganje za težave z očmi:

- v vsako oko si morate 3-krat na dan dati 1 kapljico kortikosteroida, s čimer začnete 1 dan pred vsako infuzijo in s tem nadaljujete, kot so vam predpisali, še 3 dni po vsaki infuziji;
- kapljice za oči z vazokonstriktorjem si morate dati v vsako oko tik pred vsako infuzijo;
- kapljice za oči za vlaženje morate uporabljati vsak dan večkrat na dan ves čas zdravljenja in še 30 dni po zadnjem odmerku zdravila Tivdak.

Pred infundiranjem vam bodo čez oči dali hladne obkladke, ki jih boste imeli na očeh ves čas trajanja infuzije in še 30 minut po njej.

V času zdravljenja z zdravilom Tivdak ne nosite kontaktnih leč, razen če vam to naroči zdravnik.

Težave z živčevjem

Zdravilo Tivdak lahko povzroči težave z živčevjem (nevropatijo), kot je odrevenelost, mravljinčenje ali pekoč občutek v dlaneh ali stopalih ali oslabele mišice. Če imate simptome težav z živčevjem, takoj obvestite zdravnika. Če se vam pojavijo, lahko zdravnik prekine zdravljenje ali vam zmanjša odmerek, dokler se simptomi ne izboljšajo. Če se vaši simptomi poslabšajo, lahko zdravnik prekine vaše zdravljenje.

Kožne težave

Zdravilo Tivdak lahko povzroči hude kožne težave, kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem (nastajanje rdečih lis na koži) in bulozni dermatitis (nastajanje mehurjev na koži). Znaki in simptomi vključujejo izpuščaj, ki je videti kot obroči (spremembe v obliki tarče), mehurje na koži ali luščenje kože, boleče rane ali razjede v ustih, nosu, grlu ali na predelu spolovil, vročino ali gripi podobne simptome ali otekanje bezgavk. Če imate kakršnekoli znake ali simptome hudih kožnih reakcij, takoj obvestite zdravnika. Zdravnik lahko prekine zdravljenje, dokler ne ugotovi vzroka za te simptome. Če se kožna reakcija poslabša in so jo potrdili, lahko zdravnik prekine vaše zdravljenje.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Tivdak

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika, če jemljete zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol) ali virusnih okužb (npr. boceprevir, kobicistat, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir), saj lahko povečajo količino zdravila Tivdak v vaši krvi. Če običajno jemljete ta zdravila, jih bo zdravnik morda zamenjal in vam za obdobje vašega zdravljenja predpisal drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika, če jemljete zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (npr. klaritromicin, telitromicin, rifampicin), saj lahko povečajo ali zmanjšajo količino zdravila Tivdak v vaši krvi. Če običajno jemljete ta zdravila, jih bo zdravnik morda zamenjal in vam za obdobje vašega zdravljenja predpisal drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete zdravljenje s tem zdravilom.

Zdravilo Tivdak lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Če ste noseči, tega zdravila ne smete uporabljati.

Če ste ženska, ki uporablja zdravilo Tivdak, in lahko zanosite, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo (zaščito pred nosečnostjo) med zdravljenjem z zdravilom Tivdak in še vsaj 2 meseca po njem. Če ste moški, ki uporablja zdravilo Tivdak, in vaša partnerica lahko zanosi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po prenehanju prejemanja tega zdravila. Posvetujte se z zdravnikom glede primernih vrst kontracepcije za vas.

Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko in ali bi lahko škodovalo vašemu otroku. Med zdravljenjem z zdravilom Tivdak in še vsaj 3 tedne po njem ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se med zdravljenjem ne počutite dobro, ne vozite in ne upravljajte strojev.

3. Kako se daje zdravilo Tivdak

Zdravilo Tivdak boste prejeli v bolnišnici ali drugi zdravstveni ustanovi pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje s tovrstnim zdravljenjem.

Koliko zdravila Tivdak boste prejeli

Priporočeni odmerek tega zdravila je 2 mg za vsak kilogram telesne mase (do največ 200 mg pri bolnicah s telesno maso ≥ 100 kg), ki ga dajemo enkrat na vsake 3 tedne. Zdravnik se bo odločil, koliko zdravljenj potrebujete.

Kako boste prejeli zdravilo Tivdak

Zdravilo Tivdak boste prejeli z infundiranjem (kapalno infuzijo) v veno v trajanju 30 minut. Če boste imeli neželene učinke, lahko zdravnik zmanjša vaš odmerek, začasno prekine zdravljenje z

zdravilom Tivdak ali ga trajno prekine. Med infundiranjem in še 30 minut po koncu infundiranja boste imeli na očeh hladne obkladke.

Če ste izpustili odmerek zdravila Tivdak

Zelo pomembno je, da se udeležite vseh terminov za prejem zdravila Tivdak. Če izpustite termin, se čim hitreje obrnite na zdravnika, da se dogovorite za termin za naslednji odmerek.

Če ste prenehali prejemati zdravilo Tivdak

Ne prekinite zdravljenja z zdravilom Tivdak, razen če ste se o tem predhodno posvetovali z zdravnikom. Prekinitev zdravljenja lahko privede do prenehanja učinkovanja tega zdravila.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnicah.

Nekateri možni neželeni učinki so lahko resni:

Če se pri vas pojavi katerikoli od naslednjih resnih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic):

- vnetje tanke membrane, ki prekriva sprednji del vašega očesa (konjunktivitis), ali prozornega sloja, ki prekriva vašo zenico in šarenico (keratitis);
- težave z živčevjem. Takoj obvestite zdravnika, če se vam pojavijo odrevenelost, mravljinčenje ali pekoč občutek v dlaneh ali stopalih ali oslabele mišice.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnic):

- poškodba ali razjeda prozornega sloja, ki prekriva vašo zenico in šarenico (točkasti keratitis, ulcerozni keratitis), ali tanke membrane, ki prekriva sprednji del vašega očesa (ulkus veznice);
- obračanje vek navznoter (entropij).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnic):

- hude kožne reakcije. To zdravilo lahko povzroči kožne reakcije, kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem (nastajanje rdečih lis na koži) in bulozni dermatitis (nastajanje mehurjev na koži). Takoj obvestite zdravnika, če se vam pojavijo katerikoli od naslednjih znakov ali simptomov hude kožne reakcije: kožne reakcije, ki so videti kot obroči (spremembe v obliki tarče), izpuščaj ali srbenje, ki se slabša, mehurji na koži ali luščenje kože, boleče rane ali razjede v ustih, nosu, grlu ali na predelu spolovil, vročina ali gripi podobni simptomi ali otekanje bezgavk;
- brazgotinjenje ali spremembe prozornega sloja, ki prekriva vašo zenico in šarenico (brazgotinjenje roženice, degeneracija roženice), ali tanke membrane, ki prekriva sprednji del vašega očesa (brazgotinjenje veznice);
- vnetje očesa, zaradi česar se vaša veka prilepi na zrklo (simblefaron).

Drugi možni neželeni učinki

Drugi neželeni učinki so navedeni spodaj. Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se pri vas pojavi katerikoli od naslednjih neželenih učinkov.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnic):

- siljenje na bruhanje (navzea)
- krvavitve iz nosu (epistaksa)
- izpadanje las in dlak (alopecija)

- nizko število rdečih krvnih celic (anemija)
- driska
- zaprtje
- pomanjkanje apetita
- utrujenost
- bolečine v trebuhu
- izpuščaj
- suho oko
- bruhanje
- vročina (pireksija)
- pomanjkanje energije (astenija)
- suha koža ali srbenje kože (pruritus)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnic):

- draženje oči
- majhno število belih krvnih celic (nevtropenija)
- vnetje veke (blefaritis) ali žlez v vekci (meibomitis)
- srbenje očesa (očesni pruritus)
- pordelost očesa (očesna hiperemija) ali tanke membrane, ki prekriva sprednji del očesa (hiperemija veznice)
- vnetje tkiva med notranjostjo veke in beločnico (episkleritis)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnic):

- poškodba, draženje, motnost ali tanjšanje prozornega sloja, ki prekriva zenico in šarenico (erozija roženice, prisotnost obarvanja roženice z vitalnim barvilom, keratopatija, draženje roženice, motnost roženice, tanjšanje roženice)
- vraščanje trepalnic navznoter proti očesu (trihiaza)
- vročina z majhnim številom belih krvnih celic (febrilna nevropatija)
- poškodba, otekanje ali vnetje tanke membrane, ki prekriva sprednji del očesa (bolezen veznice, erozija veznice, abrazija veznice, edem veznice, nenalezljivi konjunktivitis)
- otekanje, pordelost ali nastajanje krast na vekci (edem veke, otekanje veke, eritem veke, nastajanje krast na robovih vek)
- izpadanje trepalnic (madaroza)
- nepravilno delovanje žlez v vekci (disfunkcija Meibomovih žlez)
- otekanje okoli očesa (periorbitalni edem)
- zatrdlina v vekci (halazij)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tivdak

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte.

Ne shranjujte neuporabljenega preostanka raztopine za infundiranje za ponovno uporabo.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tivdak

- Učinkovina je tisotumab vedotin.
- Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 40 mg tisotumab vedotina.
- Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 10 mg tisotumab vedotina.

Druge sestavine zdravila so L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza in D-manitol.

Izgled zdravila Tivdak in vsebina pakiranja

Zdravilo Tivdak prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je bela do belkasta liofilizirana pogača ali prašek.

Zdravilo Tivdak je na voljo v škatli, ki vsebuje 1 stekleno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za pripravo in dajanje zdravila

Rekonstitucija v viali z enkratnim odmerkom

1. Upoštevajte postopke za pravilno rokovanje s citotoksičnimi zdravili in njihovo odstranjevanje.
2. Uporabite ustrezno aseptično tehniko za rekonstitucijo in pripravo raztopin za odmerjanje.
3. Izračunajte priporočeni odmerek glede na bolničino dejansko telesno maso, da določite potrebno število vial.

4. Vsako 40 mg vialo rekonstituirajte s 4 ml sterilne vode za injekcije, da dobite 10 mg/ml zdravila Tivdak.
5. Počasi vrtite vsako vialo, dokler vsebina ni popolnoma raztopljena. Pustite, da se rekonstituirano zdravilo v viali oziroma vialah posede. Ne stresajte vial. Ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.
6. Parenteralna zdravila je treba pred uporabo vizualno pregledati glede trdnih delcev in obarvanja, kadar raztopina in vsebnik to omogočata. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rjavkasto rumena in brez vidnih delcev. Zavržite vse vial, ki vsebujejo vidne delce ali so obarvane.
7. Na podlagi izračunane količine odmerka je treba rekonstituirano raztopino iz vial(e) takoj dodati v infuzijsko vrečko. To zdravilo ne vsebuje konzervansa. Če jih ne boste uporabili takoj, lahko rekonstituirane vial shranite v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C za največ 24 ur ali pri sobni temperaturi (od 9 °C do 25 °C) za največ 8 ur pred redčenjem. Ne zamrzujte. Zavržite neuporabljene vial z rekonstituirano raztopino, ki ste jih shranjevali dlje od priporočenega časa shranjevanja.

Redčenje v infuzijski vrečki

8. Izvlecite izračunano količino odmerka rekonstituirane raztopine iz vial(e) in jo prenesite v infuzijsko vrečko.
9. Razredčite zdravilo Tivdak z eno od naslednjih raztopin: dekstrozo 50 mg/ml (5 %), natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) ali raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje. Velikost infuzijske vrečke mora zadoščati za dovolj vehikla, da dobite končno koncentracijo od 0,7 mg/ml do 2,4 mg/ml zdravila Tivdak.
10. Nežno obračajte razredčeno raztopino, da jo zmešate. Ne stresajte vrečke. Ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.
11. Pred uporabo vizualno preglejte infuzijsko vrečko glede kakršnihkoli trdnih delcev ali obarvanja. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rjavkasto rumena in brez vidnih delcev. Ne uporabite infuzijske vrečke, če opazite trdne delce ali obarvanje.
12. Neuporabljeni preostanek zdravila v vialah za enkratni odmerek zavržite.

Dajanje

13. Potrdite dajanje kortikosteroidnih kapljic za oči in kapljic za oči z vazokonstriktorjem (glejte poglavje 4.2).
14. Po dajanju kapljic za oči z vazokonstriktorjem popolnoma pokrijte oči s hladnimi obkladki ter jih pustite na očeh med infundiranjem in še 30 minut po koncu infundiranja. Med infundiranjem po potrebi zamenjajte hladne obkladke, da predel oči zagotovo ostane hladen (glejte poglavje 4.2).
15. Takoj dajte 30-minutno infuzijo skozi intravensko cevko, ki vsebuje 0,2-mikronski linijski filter.
16. Če infuzije ne boste dali takoj, shranite razredčeno raztopino zdravila Tivdak v hladilniku, kot je navedeno v preglednici 1. Če čas shranjevanja preseže te omejitve, raztopino zavržite. Ne zamrzujte. Ko razredčeno raztopino zdravila Tivdak za infundiranje vzamete iz hladilnika, dokončajte dajanje v 4 urah (vključno s časom infundiranja).

Preglednica 1: Pogoji shranjevanja razredčene raztopine zdravila Tivdak v hladilniku

Uporabljeni vehikel za pripravo raztopine za infundiranje	Pogoji shranjevanja razredčene raztopine zdravila Tivdak (vključno s časom infundiranja)
Injekcija natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %)	do 18 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C
Injekcija dekstroze 50 mg/ml (5 %)	do 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C
Injekcija Ringerjevega laktata	do 12 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.