ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tivdak 40 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 40 mg tisotumabu wedotyny.

Po rekonstytucji każdy mililitr roztworu do infuzji zawiera 10 mg tisotumabu wedotyny.

Tisotumab wedotyny składa się z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1-kappa skoniugowanego z monometylo aurystatyną E (MMAE) za pośrednictwem łącznika vc (walina-cytrulina) rozszczepialnego przez proteazy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Liofilizowany zbrylony krążek lub proszek o barwie białej lub białawej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tivdak w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których podczas wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Tivdak powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Przed podaniem pierwszej infuzji i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi okulista powinien przeprowadzić badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości wzroku i badanie w lampie szczelinowej (patrz podpunkt „Opieka okulistyczna” na końcu tego punktu oraz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Tivdak wynosi 2 mg/kg mc. (maksymalnie 200 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg) co 3 tygodnie, do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Modyfikacje dawki

Zalecany schemat zmniejszania dawki produktu Tivdak przedstawiono w Tabeli 1. U pacjentów, którzy nie tolerują dawki 0,9 mg/kg mc., należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Tivdak.

Tabela 1. Schemat zmniejszania dawki

	Poziom dawki
Dawka początkowa	2 mg/kg mc. (maksymalnie 200 mg)
Pierwsze zmniejszenie dawki	1,3 mg/kg mc. (maksymalnie 130 mg)
Drugie zmniejszenie dawki	0,9 mg/kg mc. (maksymalnie 90 mg)

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 2. Pacjenci z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony oczu powinni zostać bezzwłocznie skierowani do okulisty w celu przeprowadzenia oceny (patrz punkt 4.4).

Tabela 2. Modyfikacje dawki

Działanie niepożądane	**Nasilenie***	**Wystąpienie**	**Modyfikacja dawki**
Zapalenie rogówki	Stopień 1	Którekolwiek	Wstrzymać podawanie do uzyskania stabilizacji klinicznej, a następnie wznowić leczenie w tej samej dawce.
	Stopień 2	Pierwsze wystąpienie	Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤ 1, a następnie wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden stopień.
		Drugie wystąpienie	Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤ 1, a następnie wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden stopień. W razie braku poprawy do stopnia ≤ 1, całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego.
		Trzecie wystąpienie	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego.
	Stopień 3 lub 4	Którekolwiek	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego.
Owrzodzenie spojówek	Stopień 1 lub 2	Pierwsze wystąpienie	Wstrzymać podawanie do ustabilizowania stanu klinicznego, a następnie wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden stopień.
		Drugie wystąpienie lub kolejne	Wstrzymać podawanie do ustabilizowania stanu klinicznego, a następnie wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden stopień. W przypadku braku stabilizacji lub poprawy stanu, całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego.
	Stopień 3 lub 4	Którekolwiek	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego.
Bliznowacenie spojówki lub rogówki albo symblefaron	Dowolny stopień	Którekolwiek	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego.

Działanie niepożądane	**Nasilenie***	**Wystąpienie**	**Modyfikacja dawki**
Zapalenie spojówek i inne reakcje ze strony narządu wzroku	Stopień 1	Którekolwiek	Wstrzymać podawanie do uzyskania stabilizacji klinicznej, a następnie wznowić leczenie w tej samej dawce.
	Stopień 2	Pierwsze wystąpienie	Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤ 1, a następnie wznowić leczenie w tej samej dawce.
		Drugie wystąpienie	Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤ 1, a następnie wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden stopień. W razie braku poprawy do stopnia ≤ 1, całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego.
		Trzecie wystąpienie	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego.
	Stopień 3 lub 4	Którekolwiek	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego.
Neuropatia obwodowa	Stopień 2 lub 3	Którekolwiek (początek stanu chorobowego lub nasilenie istniejącego)	Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤ 1, a następnie wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden stopień.
	Stopień 4	Którekolwiek	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego.
Ciężkie skórne działania niepożądane [w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson syndrome*)]	Podejrzenie (dowolnego stopnia)	Którekolwiek	Należy bezzwłocznie przerwać stosowanie produktu leczniczego i skonsultować się ze specjalistą w celu potwierdzenia rozpoznania.
	Potwierdzony stopień 3 lub 4	Którekolwiek	Całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego.

*Toksyczność oceniano zgodnie z kryteriami National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0), gdzie stopień 1 oznacza łagodne nasilenie, stopień 2 umiarkowane nasilenie, stopień 3 ciężkie nasilenie, a stopień 4 stan zagrażający życiu.

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia planowej dawki produktu Tivdak należy ją podać jak najszybciej. Schemat podawania należy zmodyfikować w celu zachowania odpowiednich odstępów między dawkami.

Opieka okulistyczna

Pacjenci powinni stosować się do poniższych zaleceń w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych dotyczących narządu wzroku (patrz punkt 4.4).

Ocena okulistyczna przeprowadzana przez lekarza
Przed podaniem każdej infuzji lekarz powinien zbadać oczy pacjenta, w tym sprawdzić prawidłowość ruchu gałek ocznych, i zapytać o objawy przedmiotowe lub podmiotowe ze strony narządu wzroku. Jeśli pacjent ma jakiekolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe ze strony oczu, należy go skierować do okulisty (patrz punkt 4.4).

Krople do oczu do stosowania miejscowego, zawierające kortykosteroidy, bez środków konserwujących (np. deksametazon 0,1%, 3 razy na dobę, lub jego odpowiednik, według przepisu lekarza)
Pacjentów należy poinstruować, aby podawali 1 kroplę do każdego oka 3 razy na dobę, rozpoczynając 1 dzień przed każdą infuzją, i kontynuowali podawanie zgodnie z zaleceniami przez 3 dni po każdej infuzji.

Krople do oczu obkurczające naczynia, do stosowania miejscowego, bez środków konserwujących (np. winian brymonidyny 0,2%, 3 krople do każdego oka, lub jego odpowiednik, według przepisu lekarza)
Krople należy podawać do każdego oka bezpośrednio przed każdą infuzją.

Zimne okłady
Przed rozpoczęciem infuzji, po podaniu kropli do oczu, należy zastosować zimne okłady na oczy i utrzymywać je w jej trakcie oraz przez 30 minut po jej zakończeniu.

Nawilżające krople do oczu do stosowania miejscowego, bez środków konserwujących
Pacjentów należy poinstruować, aby stosowali nawilżające krople do oczu kilka razy na dobę przez cały okres leczenia i 30 dni po ostatniej dawce produktu Tivdak.

Soczewki kontaktowe
Pacjentom należy zalecić unikanie noszenia soczewek kontaktowych przez cały czas terapii, chyba że zostanie to zalecone przez okulistę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCL) od > 60 do 90 ml/min] lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL 30–60 ml/min). Nie badano stosowania tisotumabu wedotyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL od 15 do < 30 ml/min) ani ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCL < 15 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [stężenie bilirubiny całkowitej od > 1 do 1,5 × górna granica normy (GGN) i dowolna aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) albo stężenie bilirubiny całkowitej ≤ GGN i AspAT > GGN, jak zdefiniowano w oparciu o kryteria zaburzeń czynności wątroby opracowane przez National Cancer Institute]. Ponieważ jednak oczekuje się, że ekspozycja na produkt leczniczy u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby będzie zwiększona, podczas leczenia tych pacjentów zaleca się ostrożność. Nie badano stosowania tisotumabu wedotyny u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tivdak u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tivdak przeznaczony jest do podawania dożylnego. Zalecaną dawkę należy podawać w postaci infuzji dożylnej przez 30 minut. Tisotumabu wedotyny nie wolno podawać w szybkim wlewie dożylnym lub bolusie.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Działania niepożądane ze strony narządu wzroku

U pacjentów z rakiem szyjki macicy leczonych tisotumabem wedotyny w badaniach klinicznych obserwowano działania niepożądane ze strony narządu wzroku (patrz punkt 4.8). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ze strony oczu były zapalenie spojówek, suchość oczu, zapalenie rogówki i zapalenie powiek.

Przed pierwszą infuzją i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi pacjenci powinni zostać skierowani do okulisty w celu przeprowadzenia pełnego badania oczu (w tym badania ostrości wzroku i badania w lampie szczelinowej). Przed każdą infuzją lekarz prowadzący powinien zbadać oczy pacjenta, w tym sprawdzić prawidłowość ruchu gałek ocznych, i zapytać o objawy przedmiotowe lub podmiotowe ze strony narządu wzroku. Należy kontrolować czy u pacjentów występują nowe lub nasilające się objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony narządu wzroku i w razie konieczności jak najszybciej skierować ich do okulisty. Pacjentów należy poinstruować, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie nowe lub nasilające się objawy przedmiotowe lub podmiotowe ze strony oczu. W zależności od nasilenia działania niepożądanego stosowanie produktu Tivdak należy wstrzymać, zmniejszyć jego dawkę lub całkowicie zaprzestać leczenia (patrz punkt 4.2).

Aby zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych ze strony narządu wzroku, pacjenci powinni przestrzegać zaleceń zawartych w podpunkcie „Opieka okulistyczna” punktu 4.2 (patrz punkt 4.2).

Neuropatia obwodowa

Podczas stosowania tisotumabu wedotyny zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej, w tym zdarzenia stopnia 3 (patrz punkt 4.8).
Należy kontrolować czy u pacjentów występują ogólne objawy neuropatii, jak parestezje, uczucie mrowienia lub pieczenia, ból neuropatyczny, osłabienie mięśni lub dyzestezja. U pacjentów z nowym epizodem lub nasileniem objawów neuropatii obwodowej może być konieczne przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub całkowite odstawienie produktu Tivdak (patrz punkt 4.2).

Ciężkie skórne działania niepożądane

U pacjentów leczonych tisotumabem wedotyny mogą wystąpić ciężkie skórne działania niepożądane, w tym przypadki zakończonego zgonem lub zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona (SJS). Należy kontrolować czy u pacjentów występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy ciężkich skórnych działań niepożądanych, do których należą zmiany skórne, nasilające się reakcje skórne, powstawanie pęcherzy lub łuszczenie się skóry, bolesne owrzodzenia w jamie ustnej, nosie, gardle lub okolicy narządów płciowych, gorączka lub objawy grypopodobne oraz obrzęk węzłów chłonnych. W razie przedmiotowych lub podmiotowych objawów ciężkich skórnych działań niepożądanych należy bezzwłocznie wstrzymać podawanie produktu Tivdak, do czasu ustalenia etiologii reakcji. W celu zapewnienia większej dokładności diagnostycznej i wdrożenia odpowiedniego postępowania zaleca się wczesną konsultację z odpowiednim specjalistą. W przypadku potwierdzonych ciężkich skórnych

działań niepożądanych stopnia 3 lub 4, w tym SJS, należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tivdak (patrz punkt 4.2).

Toksyczność dla zarodka i płodu

Z mechanizmu działania oraz rezultatów badań na zwierzętach wynika, że tisotumab wedotyny podawany kobiecie w ciąży może powodować uszkodzenie płodu, w tym toksycznie działać na zarodek i płód oraz wywoływać wady rozwojowe (patrz punkty 4.6 i 5.3). Przed rozpoczęciem stosowania produktu Tivdak u kobiet w wieku rozrodczym należy zweryfikować, czy pacjentka nie jest w ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Tivdak i przez 2 miesiące po jego ostatniej dawce (patrz punkt 4.6).

Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych

Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z następującymi chorobami: istotna klinicznie czynna choroba powierzchni oka, jakikolwiek wcześniejszy epizod bliznowaciejącego zapalenia spojówek lub zespołu Stevensa-Johnsona obejmującego narząd wzroku, neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2, istotne klinicznie problemy z krwawieniem lub ryzyko sercowo-naczyniowe (patrz punkt 5.1). Ze względu na brak danych tisotumab wedotyny należy stosować ostrożnie w tych grupach pacjentów, po dokładnym rozważeniu, indywidualnie w każdym przypadku, stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji międzylekowych z tisotumabem wedotyny.

Inhibitory, substraty i induktory CYP3A4

Badania dotyczące interakcji lekowych
Badania kliniczne
Silne inhibitory CYP3A4: ketokonazol (silny inhibitor CYP3A4) podawany jednocześnie z innym koniugatem przeciwciało-lek (ADC, ang. *antibody-drug conjugate*) zawierającym MMAE zwiększał ekspozycję na MMAE, nie zmieniając ekspozycji na ADC. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 z tisotumabem wedotyny prawdopodobnie będzie mieć podobne działanie na nieskoniugowane MMAE i ADC. Podczas leczenia silnymi inhibitorami CYP3A4 zaleca się ostrożność. W przypadku jednoczesnego stosowania tisotumabu wedotyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. boceprewirem, klarytromycyną, kobicystatem, indynawirem, itrakonazolem, nefazodonem, nelfinawirem, pozakonazolem, rytonawirem, sakwinawirem, telaprewirem, telitromycyną, worykonazolem) należy uważnie obserwować czy u pacjentów występują działania niepożądane.

Silne induktory CYP3A4: ryfampicyna (silny induktor CYP3A4) podawana jednocześnie z innym ADC zawierającym MMAE zmniejszała ekspozycję na MMAE, nie zmieniając ekspozycji na ADC. Jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4 z tisotumabem wedotyny prawdopodobnie będzie miało podobne działanie na nieskoniugowane MMAE i ADC.

Wrażliwe substraty CYP3A4: inny ADC zawierający MMAE, podawany jednocześnie z midazolamem (wrażliwym substratem CYP3A4), nie wpływał na ekspozycję midazolamu. Podobnie nie oczekuje się, aby tisotumab wedotyny zmieniał ekspozycję na leki metabolizowane przez enzymy CYP3A4.

Badania in vitro
Systemy transportujące: MMAE jest substratem glikoproteiny P (P-gp), ale nie jest inhibitorem P-gp.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Tivdak u kobiet w wieku rozrodczym należy zweryfikować, czy pacjentka nie jest w ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 2 miesiące po jego zakończeniu.

Mężczyznom mającym partnerki w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po ostatniej dawce produktu Tivdak.

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania tisotumabu wedotyny u kobiet w ciąży.

Z mechanizmu działania oraz rezultatów badań na zwierzętach wynika, że tisotumab wedotyny podawany kobiecie w ciąży mógłby powodować uszkodzenie zarodka i (lub) płodu, w tym toksycznie działać na zarodek i płód oraz wywoływać wady rozwojowe (patrz punkt 5.3).

Produktu Tivdak nie należy stosować podczas ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia tisotumabem wedotyny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tisotumab wedotyny przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia produktem Tivdak i przez co najmniej 3 tygodnie po jego ostatniej dawce nie należy karmić piersią.

Płodność

Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że tisotumab wedotyny może zaburzać płodność u mężczyzn i u kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Tisotumab wedotyny wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ze względu na potencjalne działania niepożądane, w tym ze strony oczu i neuropatię obwodową (patrz punkty 4.4 i 4.8), pacjentom należy zalecić ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn do czasu upewnienia się, że produkt Tivdak nie wywiera na nich niekorzystnego wpływu. Oceniając zdolność pacjenta do wykonywania zadań wymagających oceny sytuacji, zdolności motorycznych lub poznawczych, należy uwzględnić stan kliniczny pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

O ile nie wskazano inaczej, częstość występowania działań niepożądanych opiera się na częstości zdarzeń niepożądanych z dowolnego powodu zidentyfikowanych w badaniach klinicznych u 425 pacjentów poddanych ekspozycji na co najmniej jedną podawaną dożylnie dawkę tisotumabu wedotyny, wynoszącą 2 mg/kg mc., w okresie o medianie 3,7 miesiąca.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 25%) były neuropatia obwodowa (39%), nudności (37%), krwawienie z nosa (33%), zapalenie spojówek (32%), łysienie (31%), niedokrwistość (27%) i biegunka (25%).

Ciężkie (stopień ≥ 3) działania niepożądane wystąpiły u 56% pacjentów. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥ 2%) były: niedokrwistość (10%), neuropatia obwodowa (6%),

zmęczenie (5%), ból brzucha (3%), neutropenia (3%), wymioty (2%), osłabienie (2%) i biegunka (2%).

Poważne działania niepożądane wystąpiły u 37% pacjentów. Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi (≥ 2%) były: bóle brzucha (2%), zaparcia (2%), gorączka (2%), neuropatia obwodowa (2%) i wymioty (2%). Działania niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 2% pacjentów.

Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia wystąpiły u 15% pacjentów otrzymujących tisotumab wedotyny. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zaprzestania leczenia (≥ 2%) były: neuropatia obwodowa (7%), zapalenie spojówek (2%) i zapalenie rogówki (2%).

Działania niepożądane prowadzące do przerwy w dawkowaniu wystąpiły u 37% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwy w dawkowaniu (≥ 2%) były zapalenie spojówek (6%), neuropatia obwodowa (6%) i zapalenie rogówki (3%).

Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u 25% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki (≥ 2%) były neuropatia obwodowa (6%), zapalenie spojówek (5%) i zapalenie rogówki (3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych tisotumabu wedotyny wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz terminu preferowanego (patrz Tabela 3). W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane wymieniono według następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10), często (od ≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (od ≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (od ≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Tabela 3. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	**Kategoria częstości**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	niedokrwistość
	Często	neutropenia
	Niezbyt często	gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	neuropatia obwodowa[1]
Zaburzenia oka	Bardzo często	zapalenie spojówek, suchość oczu[2], zapalenie rogówki
	Często	podrażnienie oczu[3], zapalenie brzegów powiek, punktowe zapalenie rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki, świąd oka, przekrwienie oka, wrzód spojówki, entropium (podwinięcie powieki), przekrwienie spojówki, zapalenie nadtwardówki, zapalenie gruczołów Meiboma
	Niezbyt często	nadżerka rogówki, nieprawidłowy wzrost rzęs w kierunku oka (trichiaza), dodatni wynik przyżyciowego barwienia rogówki, blizna spojówki, keratopatia, zaburzenia spojówek, nadżerka spojówek, obrzęk powiek, wypadanie rzęs i (lub) brwi, dysfunkcja gruczołów Meiboma, obrzęk okołooczodołowy, symblefaron, gradówka, otarcie spojówek, obrzęk spojówek, zwyrodnienie rogówki, podrażnienie rogówki, zmętnienie rogówki, blizna rogówki, ścieńczenie rogówki,

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
		rumień powiek, strupy na brzegach powiek, niezakaźne zapalenie spojówek, obrzęk powiek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności[4], biegunka[5], zaparcia, ból brzucha[6], wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	łysienie, wysypka[7], świąd
	Niezbyt często	rumień wielopostaciowy, pęcherzowe zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	zmęczenie, gorączka, astenia

[1]Neuropatia obwodowa obejmuje obwodową neuropatię czuciową, neuropatię obwodową, parestezje, obwodową neuropatię czuciowo-ruchową, osłabienie mięśni, obwodową neuropatię ruchową, niedoczulicę, zaburzenia chodu, neuralgię, uczucie pieczenia, polineuropatię demielinizacyjną, neurotoksyczność, polineuropatię, utratę czucia i uczucie pieczenia skóry.
[2]Suchość oczu obejmuje suchość oczu i zwiększone łzawienie.
[3]Podrażnienie oczu obejmuje wydzielinę z oczu, ból oczu, podrażnienie oczu i obrzęk oczu.
[4]Nudności obejmują nudności i wymioty.
[5]Biegunka obejmuje biegunkę oraz zapalenie żołądka i jelit.
[6]Ból brzucha obejmuje ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w podbrzuszu i tkliwość brzucha.
[7]Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, rumień, wyprysk, wysypkę plamistą, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypkę krostkową, pokrzywkę, zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, wysypkę rumieniową, podrażnienie skóry i toksyczność skórną.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane ze strony narządu wzroku
Działania niepożądane dotyczące oczu wystąpiły u 55% z 425 pacjentów z rakiem szyjki macicy, leczonych tisotumabem wedotyny w badaniach klinicznych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ze strony oczu były: zapalenie spojówek (32%), suchość oczu (17%), zapalenie rogówki (12%) i zapalenie brzegów powiek (5%). Działania niepożądane dotyczące oczu stopnia 3 wystąpiły u 3% pacjentów. Przypadki wrzodziejącego zapalenia rogówki stopnia 3 zgłoszono u 1,2% pacjentów. Działania niepożądane dotyczące oczu stopnia 4, w tym wrzodziejące zapalenie rogówki, wystąpiły u 0,2% pacjentów.

Mediana czasu do początku pierwszego zdarzenia dotyczącego oczu dowolnego stopnia wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: od 0 do 17,1). Działania niepożądane ze strony oczu doprowadziły do zaprzestania leczenia u 6% pacjentów, przerwy w dawkowaniu u 13% pacjentów i zmniejszenia dawki u 12% pacjentów. Wśród pacjentów, którzy doświadczyli działań niepożądanych ze strony oczu, podczas ostatniej wizyty kontrolnej stwierdzono, że u 59% objawy ustąpiły całkowicie, a u 31% nastąpiła częściowa poprawa. Wśród pacjentów z utrzymującymi się działaniami niepożądanymi ze strony oczu podczas ostatniej wizyty kontrolnej u 28% pacjentów stwierdzono ich nasilenie stopnia 1, u 10% stopnia 2, a u 3% stopnia 3. U pacjentów, u których zdarzenia ustąpiły, mediana czasu do ich ustąpienia wyniosła 0,59 miesiąca (zakres: od 0 do 12,6) (patrz punkt 4.4).

Neuropatia obwodowa
Neuropatia obwodowa wystąpiła u 39% z 425 pacjentów z rakiem szyjki macicy, leczonych tisotumabem wedotyny w badaniach klinicznych; u 6% o nasileniu 3 stopnia. Najczęstszymi przypadkami neuropatii obwodowej dowolnego stopnia były obwodowa neuropatia czuciowa (23%), neuropatia obwodowa (5%), parestezje (4%), obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa (3%) i osłabienie mięśni (3%).

Mediana czasu do początku pierwszego przypadku neuropatii obwodowej dowolnego stopnia wyniosła 2,4 miesiąca (zakres: od 0 do 11,3). Wśród pacjentów, którzy doświadczyli neuropatii obwodowej, podczas ostatniej wizyty kontrolnej stwierdzono, że u 18% objawy ustąpiły całkowicie, a u 21% nastąpiła częściowa poprawa. Wśród pacjentów z utrzymującą się neuropatią obwodową podczas ostatniej wizyty kontrolnej u 45% pacjentów stwierdzono ich nasilenie stopnia 1, u 27% stopnia 2, a u 10% stopnia 3. U pacjentów, u których zdarzenia ustąpiły, mediana czasu do ich ustąpienia wyniosła 0,72 miesiąca (zakres: od 0 do 20,7) (patrz punkt 4.4).

Ciężkie skórne działania niepożądane
W badaniach klinicznych ciężkie skórne działania niepożądane, w tym rumień wielopostaciowy (0,7%), pęcherzowe zapalenie skóry (0,5%) i SJS (0,5%), wystąpiły u 1,6% z 425 pacjentów z rakiem szyjki macicy, leczonych tisotumabem wedotyny. Ciężkie skórne działania niepożądane stopnia ≥ 3 odnotowano u 0,5% pacjentów, w tym u 1 pacjenta nastąpił zgon.

Mediana czasu do początku pierwszego przypadku ciężkich skórnych działań niepożądanych wyniosła 0,2 miesiąca (zakres: od 0,1 do 0,9). Wśród pacjentów, którzy doświadczyli ciężkich skórnych działań niepożądanych, podczas ostatniej obserwacji stwierdzono, że u 43% objawy ustąpiły całkowicie. U pacjentów, u których zdarzenia ustąpiły, mediana czasu do ich ustąpienia wyniosła 0,79 miesiąca (zakres: od 0,5 do 2,3).

Działania niepożądane ze strony żołądka i jelit
Najczęstszymi zaburzeniami żołądka i jelit o dowolnym stopniu nasilenia zgłoszonymi u 425 pacjentów z rakiem szyjki macicy, leczonych tisotumabem wedotyny były nudności, biegunka, zaparcie, ból brzucha i wymioty. Nudności wystąpiły u 37% pacjentów i u 1% pacjentów ich nasilenie było ≥ 3. Biegunka wystąpiła u 25% pacjentów i u 2% pacjentów ich nasilenie było ≥ 3. Zaparcia wystąpiły u 24% pacjentów i u 1% pacjentów ich nasilenie było ≥ 3. Ból brzucha pojawił się u 22% pacjentów i u 3% pacjentów jego nasilenie było ≥ 3. Wymioty wystąpiły u 20% pacjentów i u 2% pacjentów ich nasilenie było ≥ 3.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Spośród 425 pacjentów z rakiem szyjki macicy, leczonych tisotumabem wedotyny w badaniach klinicznych, 60 (14%) było w wieku ≥ 65 lat. Działania niepożądane stopnia ≥ 3 wystąpiły u 60% pacjentów w wieku ≥ 65 lat i u 55% w wieku < 65 lat. Poważne działania niepożądane odnotowano u 35% pacjentów w wieku ≥ 65 lat i u 38% w wieku < 65 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma znanego antidotum po przedawkowaniu tisotumabu wedotyny. W razie przedawkowania należy bardzo uważnie obserwować czy u pacjenta występują działania niepożądane i wdrożyć leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne przeciwciała monoklonalne i

koniugaty leków z przeciwciałami. Kod ATC: L01FX23

Mechanizm działania

Tisotumab wedotyny jest koniugatem przeciwciało-lek (ADC, ang. *antibody-drug conjugate*) skierowanym przeciwko czynnikowi tkankowemu (TF, ang. *tissue factor*), białku znajdującemu się na powierzchni komórki i wykazującemu podwyższony, w porównaniu ze zdrową tkanką, poziom ekspresji na różnych typach nowotworów litych. Mała cząsteczka, MMAE, jest związkiem niszczącym mikrotubule, przyłączonym do przeciwciała za pośrednictwem łącznika rozszczepianego przez proteazy. Tisotumab wedotyny wiąże się z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję TF, kompleks ADC-TF ulega internalizacji i następuje miejscowe uwalnianie MMAE przez rozszczepienie proteolityczne. MMAE rozrywa sieć mikrotubul w aktywnie dzielących się komórkach, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy (śmierci komórki).

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem tisotumabu i (lub) tisotumabu wedotyny wykazano bezpośrednią cytotoksyczność w komórkach z ekspresją TF, cytotoksyczność pośrednią, cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał, fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał oraz immunogenną śmierć komórek.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwlekowe (ADA) były często wykrywane (5% we wszystkich badaniach klinicznych). Nie stwierdzono, aby obecność ADA wywierała wpływ na farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo, jednak dane są nadal ograniczone.

Elektrofizjologia serca

Wpływ tisotumabu wedotyny (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie) na odstęp QTc oceniano u 153 pacjentów. W dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie tisotumab wedotyny nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak szyjki macicy
SGNTV-003
Skuteczność tisotumabu wedotyny oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu fazy III (SGNTV-003), w którym wzięło udział 502 pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. Uczestnicy otrzymały wcześniej jeden lub dwa schematy leczenia ogólnoustrojowego, które obejmowały chemioterapię dubletową (dopuszczono pacjentów wcześniej niepoddanych ekspozycji na platynę) z zastosowaniem bewacyzumabu lub bez niego oraz leku anty-PD-1/PD-L1, jeśli zostały do tego zakwalifikowane i takie leki były dostępne. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej tisotumab wedotyny w dawce 2 mg/kg mc. dożylnie raz na 3 tygodnie albo do grupy otrzymującej lek chemioterapeutyczny wybrany przez badacza (topotekan, winorelbinę, gemcytabinę, irynotekan lub pemetreksed), do czasu progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Randomizacja była stratyfikowana według stanu sprawności ocenianego za pomocą skali ECOG („0” wobec „1”), wcześniejszego stosowania bewacyzumabu („tak” wobec „nie”), regionu geograficznego (USA, UE, inny) oraz wcześniejszego stosowania leku anty-PD-1 lub anty-PD-L1 („tak” wobec „nie”). Ocenę odpowiedzi nowotworu na leczenie przeprowadzano co 6 tygodni przez pierwsze 30 tygodni, a następnie co 12 tygodni.

Z badania wykluczono pacjentów, u których występowały pierwotne nowotwory neuroendokrynne, limfoidalne lub sarkomatoidalne potwierdzone w badaniu histopatologicznym, istotna klinicznie aktywna choroba powierzchni oka, jakikolwiek wcześniejszy epizod bliznowaciejącego zapalenia spojówek lub zespołu Stevensa-Johnsona obejmującego narząd wzroku, neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2, istotne klinicznie problemy dotyczące krwawienia lub ryzyko krwawienia, w tym

rozpoznane zaburzenia krzepnięcia krwi, rozlane krwawienie pęcherzykowe w przebiegu zapalenia naczyń krwionośnych i rozpoznana skaza krwotoczna albo istotne problemy lub ryzyko sercowo-naczyniowe.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) i potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*), ocenione przez badacza z zastosowaniem kryteriów RECIST w wersji 1.1.

Wśród 502 zrandomizowanych pacjentów mediana wieku wyniosła 50 lat (zakres: od 26 do 80); 49% pacjentów było rasy białej, 36% rasy azjatyckiej i 2% rasy czarnej. Siedemnaście procent pacjentów było w wieku ≥ 65 lat. Dwadzieścia procent stanowili pacjenci pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego. U 63% pacjentów stwierdzono raka płaskonabłonkowego, u 32% gruczolakoraka, a u 5% nowotwór o typie histologicznym gruczolaka płaskonabłonkowego. Stan sprawności według skali ECOG wynosił 0 (54%) lub 1 (46%). Sześćdziesiąt jeden procent pacjentów było wcześniej poddawanych 1 linii leczenia ogólnoustrojowego, a 38% było poddawanych wcześniej 2 liniom leczenia ogólnoustrojowego. Sześć pacjentów (1,2%) nie było wcześniej poddawanych chemioterapii zawierającej związki platyny, natomiast 496 pacjentów (99%) było jej wcześniej poddanych z powodu nawrotu choroby lub przerzutów. Sześćdziesiąt cztery procent pacjentów otrzymywało bewacyzumab, a 27% leki anty-PD-1 lub anty-PD-L1 w ramach wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej.

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 10,8 miesiąca (95% CI: od 10,3 do 11,6) u pacjentów leczonych tisotumabem wedotyny w badaniu SGNTV-003 wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS, PFS i ORR, w porównaniu z chemioterapią. Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w tabeli 4 oraz na rycinach 1 i 2.

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu SGNTV-003

Punkt końcowy	**Tisotumab wedotyny N = 253**	**Chemioterapia N = 249**
Przeżycie całkowite		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	123 (48,6)	140 (56,2)
Mediana w miesiącach (95% CI)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Hazard względny (95% CI)	0,70 (0,54; 0,89)	
Dwustronna wartość *p*	0,0038[1]	
Przeżycie wolne od progresji choroby[2]		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniami	198 (78,3)	194 (77,9)
Mediana w miesiącach (95% CI)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Hazard względny (95% CI)	0,67 (0,54; 0,82)	
Dwustronna wartość *p*	< 0,0001[3]	
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR + PR)[2]		
ORR (%) (95% CI)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Czas trwania odpowiedzi[4]		
Mediana w miesiącach (95% CI)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8, NR)

CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR = odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); NR = nie osiągnięto (ang. *not reached*); ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); PR = odpowiedź częściowa (ang. *partial response*)

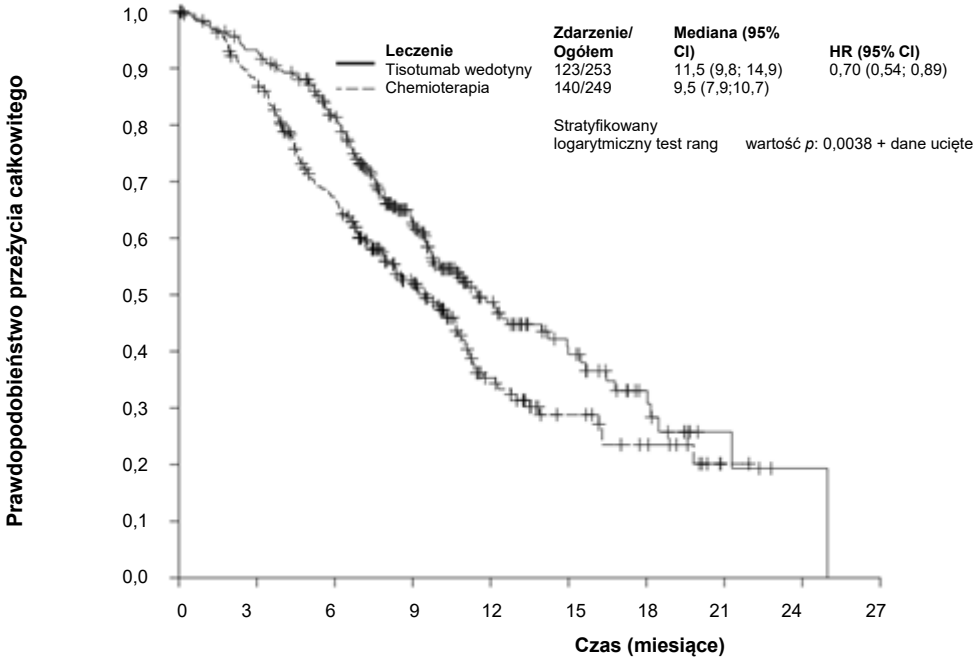
[1]Próg istotności statystycznej wynosi 0,0226 (dwustronny).

[2]Ocenione przez badacza z zastosowaniem kryteriów RECIST w wersji 1.1

[3]Próg istotności statystycznej wynosi 0,0453 (dwustronny).

[4]Biorąc pod uwagę pacjentów z najlepszą odpowiedzią obiektywną potwierdzoną jako pełna lub częściowa odpowiedź (n = 45 dla tisotumabu wedotyny, n = 13 dla chemioterapii)

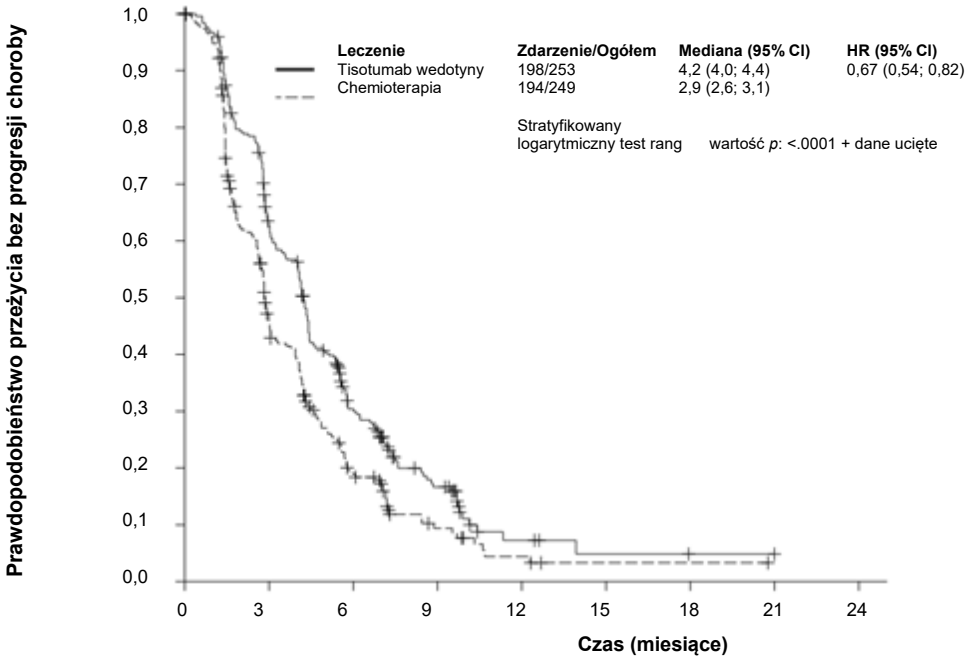
Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca przeżycie całkowite



Pacjenci z grupy ryzyka

Tisotumab wedotyny	253	234	191	109	52	29	14	4	1	0
Chemioterapia	249	212	150	87	37	19	11	1	0	0

Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca przeżycie bez progresji choroby



Pacjenci z grupy ryzyka

Tisotumab wedotyny	253	148	62	25	5	2	1	0	0
Chemioterapia	249	96	34	11	4	1	1	0	0

Wyniki skuteczności dotyczące OS i PFS były na ogół spójne we wcześniej określonych podgrupach.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego

Tivdak we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka szyjki macicy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej oszacowano, że objętość dystrybucji tisotumabu wedotyny w kompartmencie centralnym wynosi 3,10 l.

W warunkach *in vitro* wiązanie MMAE z białkami osocza ludzkiego było w zakresie od 68% do 82%.

Metabolizm

Nie badano katabolizmu tisotumabu wedotyny u ludzi, ale oczekuje się, że ulegnie on katabolizmowi do małych peptydów, aminokwasów, nieskoniugowanej MMAE i nieskoniugowanych metabolitów związanych z MMAE. W warunkach *in vitro* tisotumab wedotyny uwalnia MMAE w wyniku rozszczepienia proteolitycznego, a MMAE jest głównie metabolizowana przez enzym CYP3A4. Dane *in vivo* uzyskane w badaniach na zwierzętach i ludziach wskazują, że tylko niewielka część MMAE uwolnionej z tisotumabu wedotyny jest metabolizowana. Nie mierzono stężenia metabolitów MMAE w osoczu ludzkim.

Eliminacja

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że mediana końcowego okresu półtrwania tisotumabu wedotyny wynosi około 4,04 dnia, a końcowy okres półtrwania MMAE około 2,56 dnia. Szacuje się, że liniowy klirens tisotumabu wedotyny wynosi 1,42 l/dobę, a po podaniu dawki 2 mg/kg mc. około 60% dawki ulega eliminacji na drodze klirensu liniowego. Szacuje się, że klirens nieskoniugowanej MMAE wynosi 42,8 l/dobę. Wydaje się, że eliminacja MMAE jest ograniczona szybkością jej uwalniania z tisotumabu wedotyny.

Wydalanie

Wydalanie tisotumabu wedotyny nie zostało w pełni scharakteryzowane. Po jednej dawce innego ADC zawierającego MMAE 17% całkowitej podanej MMAE zostało wydalone z kałem i 6% z moczem w okresie 1 tygodnia, głównie w postaci niezmienionej. Podobnego profilu wydalania MMAE oczekuje się po podaniu tisotumabu wedotyny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek (od 21 do 81 lat) nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę tisotumabu wedotyny.

Płeć
Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że płeć nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę tisotumabu wedotyny.

Zaburzenia czynności nerek
Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na tisotumab wedotyny i MMAE u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny: CrCL > 60–90 ml/min, n = 142) lub umiarkowanymi (CrCL 30–60 ml/min, n = 42) zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek u pacjentów wymagających lub niewymagających dializy na farmakokinetykę tisotumabu wedotyny i nieskoniugowanej MMAE jest nieznany.

Zaburzenia czynności wątroby
Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono znaczących klinicznie różnic w ekspozycji na tisotumab wedotyny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita od > 1 do 1,5 × GGN i dowolna aktywność AspAT albo bilirubina całkowita ≤ GGN i AspAT > GGN, n = 58), w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby, natomiast ekspozycja na MMAE była o 37% większa u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Wpływ umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby albo przeszczepienia wątroby na farmakokinetykę tisotumabu wedotyny i nieskoniugowanego MMAE jest nieznany.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W analizie zależności odpowiedzi od ekspozycji przy dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie większa ekspozycja na tisotumab wedotyny wiązała się z większą częstością niektórych działań niepożądanych (np. działań niepożądanych dotyczących oczu stopnia ≥ 2), a mniejsza ekspozycja wiązała się z mniejszą skutecznością.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzono dla tisotumabu wedotyny w dawkach odpowiadających około 2,3–4,3 razy większemu polu pod krzywą (AUC) w porównaniu z wartością obserwowaną u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej. W badaniu (13 tygodni) po podaniu wielokrotnym dawki ≥ 3 mg/kg mc. u małp zaobserwowano zmiany skórne. Pod koniec 6-tygodniowego okresu rekonwalescencji zmiany te były całkowicie odwracalne. Zarówno u szczurów, jak i makaków krabożernych podawanie MMAE i tisotumabu wedotyny (tylko u makaków po podaniu dawki ≥ 3 mg/kg mc.) prowadziło do odwracalnego toksycznego działania na szpik kostny i związanego z tym wpływu na komórki krwi obwodowej. Po zakończeniu podawania małpom dawki 5 mg/kg mc. tisotumabu wedotyny (13 tygodni) obserwowano zaczerwienienie lub obrzęk oczu i spojówek (z wydzieliną lub bez) i (lub) zapalenie spojówek. Objawy te ulegały odwróceniu po 6-tygodniowym okresie rekonwalescencji.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości tisotumabu wedotyny i MMAE na zwierzętach.

Genotoksyczność

W teście mikrojądrowym *in vivo* szpiku kostnego szczurów MMAE wykazywała działanie genotoksyczne poprzez mechanizm aneugeniczny.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Nie przeprowadzono dedykowanych badań dotyczących wpływu tisotumabu wedotyny lub MMAE na płodność zwierząt. Wyniki badań toksyczności po podaniu wielokrotnym wskazują jednak, że tisotumab wedotyny może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet.

Wyniki 13-tygodniowego badania toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzonego na makakach krabożernych, którym podawano tisotumab wedotyny, wykazały atrofię kanalików nasiennych w jądrach i brak plemników, zmniejszoną liczbę plemników oraz wakuolizację nabłonka w najądrzach. Zmiany te były związane ze zmniejszeniem rozmiaru jąder, a także zaobserwowano zmniejszenie liczby lub całkowity brak plemników oraz ich ruchliwości przy dawkach 1, 3 i 5 mg/kg mc., co odpowiadało około 0,5- do 4-krotności ekspozycji ogólnoustrojowej u ludzi (na podstawie AUC) przy zalecanej klinicznie dawce. Częściową poprawę czynności jąder i najądrzy odnotowano po podaniu dawek 3 i 5 mg/kg mc., natomiast pełną poprawę zaobserwowano po 6-tygodniowym okresie po podaniu dawki 1 mg/kg mc.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym innych koniugatów przeciwciało-lek (ADC) zawierających MMAE stwierdzono niekorzystny wpływ na jajniki. U młodych samic makaków krabożernych po podawaniu dawek ≥ 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez 4 tygodnie obserwowano łagodny lub umiarkowany spadek liczby pęcherzyków jajnikowych drugorzędowych i trzeciorzędowych albo ich brak. Wykazano, że objawy te ustępowały po 6 tygodniach od zakończenia dawkowania; nie zaobserwowano zmian w pęcherzykach pierwotnych.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z zastosowaniem tisotumabu wedotyny w celu oceny jego wpływu na reprodukcję i rozwój płodu. W oparciu o mechanizm działania oraz wyniki badań na zwierzętach stwierdzono, że tisotumab wedotyny mógłby powodować uszkodzenie zarodka i płodu, gdy byłby podawany kobiecie w ciąży. Dożylne podanie MMAE ciężarnym samicom szczura w okresie organogenezy (6 i 13 dzień ciąży) w dawce 0,2 mg/kg mc. (w przybliżeniu półkrotność AUC u człowieka przy zalecanej dawce) spowodowało zwiększoną resorpcję całkowitą, utratę poimplantacyjną, przedwczesny poród, utratę zdolnych do życia płodów oraz teratogenne działanie toksyczne na zarodek i płód.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Sacharoza
D-mannitol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

5 lat

Roztwór po rekonstytucji w fiolce

Wykazano, że po rekonstytucji roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres do 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C lub przez okres do 8 godzin w temperaturze od 9 do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda rekonstytucji nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, zrekonstytuowany roztwór należy użyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

Rozcieńczony roztwór w worku infuzyjnym

Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okresy podane w tabeli 5.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda rozcieńczania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, rozcieńczony roztwór należy użyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

Tabela 5. Warunki przechowywania w lodówce rozcieńczonego roztworu produktu Tivdak

Rozpuszczalnik stosowany do przygotowania roztworu do infuzji	Warunki przechowywania rozcieńczonego roztworu produktu Tivdak (w tym czas infuzji)
Chlorek sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9% (9 mg/ml)	Do 18 godzin w temperaturze od 2 do 8°C
Dekstroza do wstrzykiwań o stężeniu 5% (50 mg/ml)	Do 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C
Roztwór Ringera z mleczanami do wstrzykiwań	Do 12 godzin w temperaturze od 2 do 8°C

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2–8°C).
Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 10 ml ze szkła typu I, z szarym korkiem z gumy butylowej, zatyczką i nasadką, ze srebrnym aluminiowym kapslem uszczelniającym o średnicy 20 mm i ciemnoczerwonym krążkiem.
Każde pudełko zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucja w fiolce jednodawkowej

1. Przestrzegać procedur właściwego przygotowywania i usuwania cytotoksycznych produktów leczniczych.
2. Stosować odpowiednią technikę aseptyczną w trakcie rekonstytucji i przygotowywania roztworów do podawania.
3. Obliczyć zalecaną dawkę na podstawie rzeczywistej masy ciała pacjenta w celu określenia liczby potrzebnych fiolek.
4. Zrekonstytuować każdą fiolkę 40 mg przy użyciu 4 ml jałowej wody do wstrzykiwań, aby uzyskać roztwór produktu Tivdak o stężeniu 10 mg/ml.
5. Powoli obracać każdą fiolkę aż do całkowitego rozpuszczenia zawartości. Po rekonstytucji odczekać, aby fiolka (fiolki) osiągnęła (osiągnęły) stan równowagi. Nie wstrząsać fiolką. Nie wystawiać na bezpośrednie działanie promieni słonecznych.
6. Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień, jeżeli pozwala na to roztwór i pojemnik. Zrekonstytuowany roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub brązowawo-żółty i wolny od widocznych cząstek stałych. Wyrzucić każdą fiolkę z widocznymi cząstkami lub odbarwieniami.
7. Przestrzegając obliczonej wielkości dawki, zrekonstytuowany roztwór z fiolki (fiolek) należy natychmiast przenieść do worka infuzyjnego. Ten produkt nie zawiera środka konserwującego. Jeśli fiolki po rekonstytucji nie zostaną użyte natychmiast, można je przechowywać do 24 godzin w lodówce w temperaturze od 2 do 8°C lub maksymalnie przez 8 godzin w temperaturze pokojowej (od 9 do 25°C) przed rozcieńczeniem. Nie zamrażać. Niewykorzystane fiolki ze zrekonstytuowanym roztworem wyrzucić po upływie zalecanego czasu przechowywania.

Rozcieńczanie w worku infuzyjnym

8. Pobrać obliczoną dawkę zrekonstytuowanego roztworu z fiolki (fiolek) i przenieść do worka infuzyjnego.
9. Rozcieńczyć produkt leczniczy Tivdak jednym z następujących roztworów do wstrzykiwań: dekstroza 5% (50 mg/ml), chlorek sodu 0,9% (9 mg/ml) lub roztwór Ringera z mleczanami.

Wielkość worka infuzyjnego powinna umożliwić dodanie wystarczającej ilość rozcieńczalnika do uzyskania końcowego stężenia produktu Tivdak, wynoszącego od 0,7 mg/ml do 2,4 mg/ml.
10. Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne odwracanie worka. Nie potrząsać workiem. Nie wystawiać na bezpośrednie działanie promieni słonecznych.
11. Przed użyciem sprawdzić wzrokowo worek infuzyjny pod kątem obecności cząstek stałych lub odbarwień. Zrekonstytuowany roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub brązowawo-żółty i wolny od widocznych cząstek stałych. Nie używać worka infuzyjnego w razie zaobserwowania cząstek stałych lub odbarwień.
12. Wyrzucić wszelkie niezużyte resztki produktu pozostałe w fiolkach jednodawkowych.

Podawanie

13. Potwierdzić podanie kropli do oczu zawierających steroidy i środki obkurczające naczynia krwionośne (patrz punkt 4.2).
14. Po podaniu do oczu kropli obkurczających naczynia krwionośne nałożyć na oczy zimne okłady i pozostawić je na czas infuzji i 30 minut po jej zakończeniu. W razie konieczności podczas infuzji zmieniać zimne okłady, aby zapewnić chłód w okolicy oczu (patrz punkt 4.2).
15. Bezzwłocznie podawać infuzję przez 30 minut przez linię dożylną zawierającą filtr o wielkości porów 0,2 µm.
16. Jeśli wlew nie zostanie podany natychmiast, rozcieńczony roztwór produktu Tivdak przechowywać w lodówce, zgodnie ze wskazówkami w tabeli 5 (patrz punkt 6.3). Wyrzucić, jeśli czas przechowywania przekroczy te limity. Nie zamrażać. Po wyjęciu z lodówki rozcieńczony roztwór produktu Tivdak podawać w ciągu 4 godzin (wliczając w to czas infuzji).

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1911/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 marca 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Szwajcaria

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tivdak 40 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
tisotumab wedotyny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 40 mg tisotumabu wedotyny. Po rekonstytucji każdy mililitr roztworu zawiera 10 mg tisotumabu wedotyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: D-mannitol, L-histydynę, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharozę

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do infuzji dożylnej po rekonstytucji
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.
Wyłącznie do jednorazowego użytku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny: obchodzić się z nim ostrożnie.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1911/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tivdak 40 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
tisotumab wedotyny
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podawania dożylnego wyłącznie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

40 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tivdak 40 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
tisotumab wedotyny

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tivdak i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Tivdak
3. Jak podawany jest lek Tivdak
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tivdak
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tivdak i w jakim celu się go stosuje

Lek Tivdak jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną o nazwie tisotumab wedotyny.

Lek ten stosowany jest u dorosłych w leczeniu raka szyjki macicy. Pacjentkom podaje się lek Tivdak w przypadku nawrotu choroby nowotworowej lub rozprzestrzenienia się raka po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym.

Substancją czynną leku Tivdak jest przeciwciało monoklonalne (rodzaj białka, którego zadaniem jest rozpoznawanie i łączenie się z określonym celem) połączone z MMAE, substancją przeznaczoną do niszczenia komórek raka. Przeciwciało monoklonalne przyłącza się do białka o nazwie czynnik tkankowy, które występuje w dużych ilościach na powierzchni wielu typów komórek raka, i dostarcza MMAE do ich wnętrza. Po dostaniu się do komórek raka MMAE niszczy je, zakłócając ich zdolność do podziału i wzrostu. Lek Tivdak stymuluje także układ odpornościowy (naturalny mechanizm obronny organizmu) do atakowania komórek nowotworowych. Oczekuje się, że łącznie te działania spowolnią postęp choroby.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Tivdak

Kiedy nie przyjmować leku Tivdak

- jeśli pacjent ma uczulenie na tisotumab wedotyny lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Przed przyjęciem leku Tivdak należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich chorobach, w tym jeśli u pacjenta:

- występowały problemy ze wzrokiem lub oczami
- występuje neuropatia obwodowa (uszkodzenie nerwów powodujące drętwienie lub mrowienie w dłoniach lub stopach)
- występują choroby wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Problemy okulistyczne

Lek Tivdak może powodować problemy okulistyczne, w tym suchość oczu, świąd oczu, uczucie obecności ciała obcego w oku, zaczerwienienie oczu, ból oczu, nadmierne łzawienie, trudności z otwieraniem oka, wydzielinę z tworzeniem się strupków wokół oka, podrażnienie oczu, uczucie pieczenia lub kłucia w oku, pogorszenie widzenia lub nieprawidłową wrażliwość na światło.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tivdak pacjent zostanie skierowany do okulisty w celu przeprowadzenia badania okulistycznego. Lekarz zbada oczy pacjenta przed podaniem każdej infuzji (wlewu kroplowego) i zapyta, czy u pacjenta występują objawy problemów dotyczących oczu. Pacjent może zostać skierowany do okulisty w przypadku nowych lub nasilających się objawów problemów dotyczących oczu. Jeśli pacjent ma problemy dotyczące oczu, lekarz może przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę leku do czasu ustąpienia objawów. Jeśli problem okulistyczny się nasili, lekarz może zaprzestać leczenia.

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Tivdak lekarz przepisze 3 różne rodzaje kropli do oczu.

Za każdym razem, gdy podawany jest lek Tivdak, należy zabrać krople do oczu oraz stosować je zgodnie z zaleceniami lekarza, aby zmniejszyć ryzyko problemów okulistycznych:

- wkraplać 1 kroplę steroidu do każdego oka 3 razy na dobę, rozpoczynając 1 dzień przed każdą infuzją i kontynuować, zgodnie z zaleceniami, przez 3 dni po każdej infuzji
- bezpośrednio przed każdą infuzją do każdego oka wkraplać krople obkurczające naczynia
- stosować kilkakrotnie każdego dnia krople nawilżające do oczu przez cały okres leczenia i przez 30 dni po ostatniej dawce leku Tivdak.

Na oczy pacjenta będą nakładane zimne okłady przed każdą infuzją, w trakcie infuzji i przez 30 minut po niej.

Pacjenci nie powinni nosić soczewek kontaktowych przez cały okres leczenia lekiem Tivdak, chyba że zostanie to zalecone przez lekarza.

Problemy dotyczące nerwów

Lek Tivdak może powodować problemy dotyczące nerwów (neuropatię), takie jak drętwienie, mrowienie lub uczucie pieczenia w dłoniach lub stopach albo osłabienie mięśni. Jeśli pacjent ma objawy problemów dotyczących nerwów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. W takim przypadku lekarz może wstrzymać leczenie lub zmniejszyć dawkę leku do czasu ustąpienia objawów. Jeśli objawy się nasilą, lekarz może zaprzestać leczenia.

Problemy skórne

Lek Tivdak może powodować ciężkie reakcje skórne, na przykład zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy (tworzenie się czerwonych plam na skórze) i pęcherzowe zapalenie skóry. Do objawów zalicza się wysypkę, która wygląda jak pierścienie (zmiany przypominające tarcze strzelnicze), pęcherze skórne lub łuszczenie się skóry, bolesne wykwity lub owrzodzenia w jamie ustnej, nosie, gardle lub okolicach narządów płciowych, gorączkę lub objawy grypopodobne, a także obrzęk węzłów chłonnych. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpią objawy

podmiotowe lub przedmiotowe ciężkich reakcji skórnych. Lekarz może wstrzymać leczenie do momentu ustalenia przyczyny tych objawów. Jeśli reakcja skórna nasili się i jej przyczyna zostanie potwierdzona, lekarz może zaprzestać leczenia.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Tivdak a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (np. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol) lub zakażeniach wirusowych (np. boceprewir, kobicystat, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telaprewir), gdyż mogą one zwiększać ilość leku Tivdak we krwi. Jeśli pacjent zwykle przyjmuje te leki, lekarz może dokonać zamiany i przepisać inny lek w trakcie terapii.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje leki przeciwbakteryjne (np. klarytromycynę, telitromycynę, ryfampicynę), ponieważ mogą one zwiększać lub zmniejszać ilość leku Tivdak we krwi. Jeśli pacjent zwykle przyjmuje te leki, lekarz może dokonać zamiany i przepisać inny lek w trakcie terapii.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lek Tivdak może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Nie należy stosować tego leku podczas ciąży.

Jeśli pacjentka stosuje lek Tivdak i jest zdolna do zajścia w ciążę, powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji (środki antykoncepcyjne) w trakcie leczenia i przez co najmniej 2 miesiące po zakończeniu stosowania tego leku. Jeśli pacjent jest mężczyzną stosującym lek Tivdak, a jego partnerka może zajść w ciążę, powinien stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu stosowania tego leku. Należy porozmawiać z lekarzem, aby dowiedzieć się, które sposoby antykoncepcji są dla pacjenta odpowiednie.

Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka ludzkiego i w związku z tym może być szkodliwy dla dziecka. Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie po zakończeniu stosowania leku Tivdak.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeśli leczenie wywołuje złe samopoczucie.

3. Jak podawany jest lek Tivdak

Lek Tivdak będzie podawany w szpitalu lub przychodni, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w prowadzeniu takiej terapii.

Jaka dawka leku Tivdak zostanie podana

Zalecana dawka tego leku wynosi 2 mg na każdy kilogram masy ciała (maksymalnie 200 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg) podawane raz na 3 tygodnie. Lekarz zdecyduje, ile dawek będzie potrzebnych.

W jaki sposób będzie podawany lek Tivdak

Lek Tivdak będzie podawany w postaci wlewu dożylnego (wlewu kroplowego) trwającego 30 minut. Lekarz może zmniejszyć dawkę leku, tymczasowo wstrzymać jego stosowanie lub całkowicie zaprzestać leczenia lekiem Tivdak, jeśli pojawią się działania niepożądane. Podczas wlewu i przez 30 minut po jego zakończeniu na oczach pacjenta zostaną położone zimne okłady.

Pominięcie przyjęcia dawki leku Tivdak

Bardzo istotne jest, aby pacjent zgłaszał się na wszystkie wizyty w celu otrzymania leku Tivdak. W przypadku opuszczenia wizyty należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem w celu ustalenia terminu kolejnej dawki.

Przerwanie stosowania leku Tivdak

Nie należy przerywać leczenia lekiem Tivdak, chyba że zostało to omówione z lekarzem. Przerwanie leczenia może spowodować utratę skuteczności leku.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre możliwe działania niepożądane mogą być ciężkie:

Należy bezzwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią któregokolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych.

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób):
- Zapalenie cienkiej błony pokrywającej przednią część oka (zapalenie spojówek) lub przezroczystej warstwy pokrywającej źrenicę i tęczówkę (zapalenie rogówki).
- Problemy dotyczące nerwów. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi drętwienie, mrowienie lub pieczenie w dłoniach lub stopach albo osłabienie mięśni.

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób):
- Uszkodzenie lub owrzodzenie przezroczystej warstwy pokrywającej źrenicę i tęczówkę (punktowe zapalenie rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki) lub cienkiej błony pokrywającej przednią część oka (owrzodzenie spojówki).
- Podwinięcie powieki do wewnątrz (entropium).

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób):
- Ciężkie reakcje skórne. Ten lek może powodować reakcje skórne, na przykład zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy (tworzenie czerwonych plam na skórze) i pęcherzowe zapalenie skóry (pęcherze na skórze). Należy bezzwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów ciężkiej reakcji skórnej: reakcje skórne wyglądające jak pierścienie (zmiany przypominające tarcze strzelnicze), nasilająca się wysypka lub świąd, powstawanie pęcherzy lub łuszczenie się skóry, bolesne wykwity lub owrzodzenia w jamie ustnej, nosie, gardle lub okolicy narządów płciowych, gorączka lub objawy grypopodobne, obrzęk węzłów chłonnych.
- Blizny lub zmiany w przezroczystej warstwie pokrywającej źrenicę i tęczówkę (blizna rogówki, zwyrodnienie rogówki) lub w cienkiej błonie pokrywającej przednią część oka (blizna spojówkowa).
- Zapalenie oka powodujące przyklejenie się powieki do gałki ocznej (symblefaron).

Inne możliwe działania niepożądane

Pozostałe działania niepożądane wymieniono poniżej. Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli wystąpi którekolwiek z tych działań niepożądanych.

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób):
- Nudności (mdłości)
- Krwawienie z nosa
- Wypadanie włosów (łysienie)
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- Biegunka
- Zaparcia
- Zmniejszenie łaknienia
- Zmęczenie (znużenie)
- Ból brzucha
- Wysypka
- Suchość oczu
- Wymioty
- Gorączka
- Brak energii (astenia)
- Suchość lub świąd skóry (swędzenie)

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób):
- Podrażnienie oczu
- Zmniejszenie liczby krwinek białych (neutropenia)
- Zapalenie brzegów powiek lub gruczołów powieki (gruczołów Meiboma)
- Świąd (swędzenie) oka
- Zaczerwienienie (przekrwienie) oka lub cienkiej błony pokrywającej przednią część oka (przekrwienie spojówki)
- Zapalenie tkanki między wewnętrzną stroną powieki a białkówką oka (zapalenie nadtwardówki)

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób):
- Uszkodzenie, podrażnienie, zmętnienie lub ścieńczenie przezroczystej warstwy pokrywającej źrenicę i tęczówkę (nadżerka rogówki, dodatni wynik przyżyciowego barwienia rogówki, keratopatia, podrażnienie rogówki, zmętnienie rogówki, ścieńczenie rogówki)
- Wzrost rzęs wstecz, w kierunku oka (trichiaza)
- Gorączka ze zmniejszeniem liczby krwinek białych (gorączka neutropeniczna)
- Uszkodzenie, obrzęk lub zapalenie cienkiej błony pokrywającej przednią część oka (zaburzenia spojówek, nadżerki spojówek, otarcia spojówek, obrzęk spojówek, niezakaźne zapalenie spojówek)
- Obrzęk, zaczerwienienie lub strupy na powiekach (obrzęk powiek, opuchlizna powiek, rumień powiek, strupy na brzegach powiek)
- Wypadanie rzęs (madaroza)
- Zaburzenia czynności gruczołów powiekowych (zaburzenia czynności gruczołów Meiboma)
- Opuchlizna wokół oka (obrzęk okołooczodołowy)
- Guzek na powiece (gradówka)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tivdak

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2ºC–8ºC). Nie zamrażać.

Nie przechowywać niezużytej pozostałości roztworu do infuzji w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tivdak

- Substancją czynną jest tisotumab wedotyny.
- Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 40 mg tisotumabu wedotyny.
- Po rekonstytucji każdy mililitr roztworu zawiera 10 mg tisotumabu wedotyny.

Pozostałe składniki to L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza oraz D-mannitol.

Jak wygląda lek Tivdak i co zawiera opakowanie

Tivdak proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji ma postać białego lub białawego liofilizowanego zbrylonego krążka lub proszku.

Tivdak jest dostarczany w pudełku tekturowym zawierającym 1 szklaną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Instrukcje dotyczące przygotowywania i podawania

Rekonstytucja w fiolce jednodawkowej

1. Przestrzegać procedur właściwego przygotowywania i usuwania cytotoksycznych produktów leczniczych.
2. Stosować odpowiednią technikę aseptyczną w trakcie rekonstytucji i przygotowywania roztworów do podawania.
3. Obliczyć zalecaną dawkę na podstawie rzeczywistej masy ciała pacjenta w celu określenia liczby potrzebnych fiolek.
4. Zrekonstytuować każdą fiolkę 40 mg przy użyciu 4 ml jałowej wody do wstrzykiwań, aby uzyskać roztwór produktu Tivdak o stężeniu 10 mg/ml.
5. Powoli obracać każdą fiolkę aż do całkowitego rozpuszczenia zawartości. Po rekonstytucji odczekać, aby fiolka (fiolki) osiągnęła (osiągnęły) stan równowagi. Nie wstrząsać fiolką. Nie wystawiać na bezpośrednie działanie promieni słonecznych.
6. Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień, jeżeli pozwala na to roztwór i pojemnik. Zrekonstytuowany roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub brązowawo-żółty i wolny od widocznych cząstek stałych. Wyrzucić każdą fiolkę z widocznymi cząstkami lub odbarwieniami.
7. Przestrzegając obliczonej wielkości dawki, zrekonstytuowany roztwór z fiolki (fiolek) należy natychmiast przenieść do worka infuzyjnego. Ten produkt nie zawiera środka konserwującego. Jeśli fiolki po rekonstytucji nie zostaną użyte natychmiast, można je przechowywać do 24 godzin w lodówce w temperaturze od 2 do 8°C lub maksymalnie przez 8 godzin w temperaturze pokojowej (od 9 do 25°C) przed rozcieńczeniem. Nie zamrażać. Niewykorzystane fiolki ze zrekonstytuowanym roztworem wyrzucić po upływie zalecanego czasu przechowywania.

Rozcieńczanie w worku infuzyjnym

8. Pobrać obliczoną dawkę zrekonstytuowanego roztworu z fiolki (fiolek) i przenieść do worka infuzyjnego.
9. Rozcieńczyć produkt leczniczy Tivdak jednym z następujących roztworów do wstrzykiwań: dekstroza 5% (50 mg/ml), chlorek sodu 0,9% (9 mg/ml) lub roztwór Ringera z mleczanami. Wielkość worka infuzyjnego powinna umożliwić dodanie wystarczającej ilość rozcieńczalnika do uzyskania końcowego stężenia produktu Tivdak, wynoszącego od 0,7 mg/ml do 2,4 mg/ml.
10. Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne odwracanie worka. Nie potrząsać workiem. Nie wystawiać na bezpośrednie działanie promieni słonecznych.
11. Przed użyciem sprawdzić wzrokowo worek infuzyjny pod kątem obecności cząstek stałych lub odbarwień. Zrekonstytuowany roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub brązowawo-żółty i wolny od widocznych cząstek stałych. Nie używać worka infuzyjnego w razie zaobserwowania cząstek stałych lub odbarwień.
12. Wyrzucić wszelkie niezużyte resztki produktu pozostałe w fiolkach jednodawkowych.

Podawanie

13. Potwierdzić podanie kropli do oczu zawierających steroidy i środki obkurczające naczynia krwionośne (patrz punkt 4.2).
14. Po podaniu do oczu kropli obkurczających naczynia krwionośne nałożyć na oczy zimne okłady i pozostawić je na czas infuzji i 30 minut po jej zakończeniu. W razie konieczności podczas infuzji zmieniać zimne okłady, aby zapewnić chłód w okolicy oczu (patrz punkt 4.2).
15. Bezzwłocznie podawać infuzję przez 30 minut przez linię dożylną zawierającą filtr o wielkości porów 0,2 µm.

16. Jeśli wlew nie zostanie podany natychmiast, rozcieńczony roztwór produktu Tivdak przechowywać w lodówce, zgodnie ze wskazówkami w tabeli 5 (patrz punkt 6.3). Wyrzucić, jeśli czas przechowywania przekroczy te limity. Nie zamrażać. Po wyjęciu z lodówki rozcieńczony roztwór produktu Tivdak podawać w ciągu 4 godzin (wliczając w to czas infuzji).

Tabela 1. Warunki przechowywania w lodówce rozcieńczonego roztworu produktu Tivdak

Rozpuszczalnik stosowany do przygotowania roztworu do infuzji	**Warunki przechowywania rozcieńczonego roztworu produktu Tivdak (w tym czas infuzji)**
Chlorek sodu o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) do wstrzykiwań	Do 18 godzin w temperaturze od 2 do 8°C
Dekstroza o stężeniu 5% (50 mg/ml) do wstrzykiwań	Do 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C
Roztwór Ringera z mleczanami do wstrzykiwań	Do 12 godzin w temperaturze od 2 do 8°C

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.