

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tivdak 40 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks infusioonilahuse kontsentraadi pulbri viaal sisaldab 40 mg tisotumabvedotiini.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml infusioonilahust 10 mg tisotumabvedotiini.

Tisotumabvedotiin koosneb täielikult inimese immunoglobuliini (Ig) G1 kappa antikehast, mis on konjugeeritud monometüülaaristatiin E-ga (MMAE) proteaasiga lõhustatava valiinist ja tsitrulliinist linkeri vahendusel.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge kuni valkjask lüofiliseeritud kämp või pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tivdak on näidustatud monoteraapiana korduva või metastaatilise emakakaelavähiga täiskasvanud patsientidele, kelle haigus on progresseerunud süsteemse ravi ajal või pärast seda (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Tivdakiga peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamises kogenud arst. Enne esimest infusiooni ja kliinilise näidustuse korral peab silmaarst tegema oftalmoloogilise läbivaatuse, sh kontrollima nägemisteravust ja tegema uuringu pilulambiga (vt selle lõigu lõpus alalõik „Hoolitsemine silmade tervise eest“ ja lõik 4.4).

Annustamine

Tivdaki soovitatav annus on 2 mg/kg (patsientidel kehakaaluga ≥ 100 kg kuni 200 mg) iga 3 nädala järel kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Annuse muutmine

Tabelis 1 on esitatud Tivdaki annuse soovitatav vähendamisskeem. Patsientidel, kes ei talu annust 0,9 mg/kg, tuleb ravi Tivdakiga alatiseks lõpetada.

Tabel 1. Annuse vähendamisskeem

	<u>Annuse tase</u>
Algannus	2 mg/kg (kuni 200 mg)
Annuse esimene vähendamine	1,3 mg/kg (kuni 130 mg)
Annuse teine vähendamine	0,9 mg/kg (kuni 90 mg)

Tabelis 2 on esitatud soovitatavad muudetud annused kõrvaltoimete esinemise korral. Silmadega seotud uute sümptomite tekkimisel või sümptomite süvenemisel tuleb patsiendid esimesel võimalusel suunata silmaarsti vastuvõtule (vt lõik 4.4).

Tabel 2. Annuse muutmine

Kõrvaltoime	Raskusaste*	Kõrvaltoime esinemiskord	Annuse muutmine
Keratiit	1. aste	Iga kord	Lükata annuse manustamine edasi kuni kliinilise seisundi stabiliseerumiseni, seejärel jätkata ravi sama annusega.
	2. aste	Esimene kord	Lükata annuse manustamine edasi kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ 1. astmele, seejärel jätkata ravi taseme võrra väiksema annusega.
		Teine kord	Lükata annuse manustamine edasi kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ 1. astmele, seejärel jätkata ravi taseme võrra väiksema annusega. Kui kõrvaltoime ei taandu $\leq$ 1. astmele, tuleb ravi alatiseks lõpetada.
		Kolmas kord	Ravi tuleb alatiseks lõpetada.
	3. või 4. raskusaste	Iga kord	Ravi tuleb alatiseks lõpetada.
Konjunktivi haavand	1. või 2. raskusaste	Esimene kord	Lükata annuse manustamine edasi kuni kliinilise seisundi stabiliseerumiseni, seejärel jätkata ravi taseme võrra väiksema annusega.
		Teine kord ja kõik järgmised korrad	Lükata annuse manustamine edasi kuni kliinilise seisundi stabiliseerumiseni, seejärel jätkata ravi taseme võrra väiksema annusega. Kui kõrvaltoime ei stabiliseeru ega parane, tuleb ravi alatiseks lõpetada.
	3. või 4. raskusaste	Iga kord	Ravi tuleb alatiseks lõpetada.
Konjunktivi või sarvkesta armistumine või sümblefaron	Kõik raskusastmed	Iga kord	Ravi tuleb alatiseks lõpetada.

Kõrvaltoime	Raskusaste*	Kõrvaltoime esinemiskord	Annuse muutmine
Konjunktiviit ja teised silmadega seotud kõrvaltoimed	1. aste	Iga kord	Lükata annuse manustamine edasi kuni kliinilise seisundi stabiliseerumiseni, seejärel jätkata ravi sama annusega.
	2. aste	Esimene kord	Lükata annuse manustamine edasi kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ 1. astmele, seejärel jätkata ravi sama annusega.
		Teine kord	Lükata annuse manustamine edasi kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ 1. astmele, seejärel jätkata ravi taseme võrra väiksema annusega. Kui kõrvaltoime ei taandu $\leq$ 1. astmele, tuleb ravi alaliseks lõpetada.
		Kolmas kord	Ravi tuleb alaliseks lõpetada.
	3. või 4. raskusaste	Iga kord	Ravi tuleb alaliseks lõpetada.
Perifeerne neuropaatia	2. või 3. raskusaste	Iga kord (kõrvaltoime esmakordne teke või olemasoleva seisundi halvenemine)	Lükata annuse manustamine edasi kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ 1. astmele, seejärel jätkata ravi taseme võrra väiksema annusega.
	4. aste	Iga kord	Ravi tuleb alaliseks lõpetada.
Nahaga seotud rasked kõrvaltoimed (sh Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS))	Kahtlus (kõik raskusastmed)	Iga kord	Kohe katkestada manustamine ja konsulteerida diagnoosi kinnitamiseks spetsialistiga.
	Kinnitatud 3. või 4. raskusaste	Iga kord	Ravi tuleb alaliseks lõpetada.

* Toksilisust hinnati Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumite versiooni 5.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v5.0) järgi, mille kohaselt 1. aste on kerge, 2. aste on mõõdukas, 3. aste on raske ja 4. aste on eluohtlik.

Vahelejäänud annused

Kui Tivdaki annuse kavandatud manustamine jäi vahele, tuleb ravim manustada niipea kui võimalik. Nõuetekohase manustamisintervalli tagamiseks tuleb manustamiste ajakava kohandada.

Hoolitsemine silmade tervise eest

Silmadega seotud kõrvaltoimete riski vähendamiseks peavad patsiendid järgima järgmisi soovitusi (vt lõik 4.4).

Silmade tervise hindamine raviarsti juures

Enne iga infusiooni peab raviarst kontrollima patsiendi silmi, sh kontrollima silmade normaalset liikumist, ja küsima patsiendilt silmadega seotud nähtude või sümptomite esinemise kohta. Silmadega seotud mis tahes nähtude või sümptomite esinemise korral tuleb patsient suunata silmaarsti vastuvõtule (vt lõik 4.4).

Kortikosteroidi sisaldavad säilitusainevabad toopilised silmatilgad (nt deksametasooni 0,1% lahus 3 korda ööpäevas või sellega samaväärne ravim, nagu on määratud)

Patsiente tuleb juhendada, et nad peavad tilgutama 1 tilga mõlemasse silma 3 korda ööpäevas, alustades 1 päev enne iga infusiooni ja jätkates manustamist määratud viisil 3 päeva jooksul pärast iga infusiooni.

Vasokonstriktiivse toimega säilitusainevabad toopilised silmatilgad (nt brimonidiintartraadi 0,2% lahus, 3 tilka mõlemasse silma, või sellega samaväärne ravim, nagu on määratud)
Tilgad tuleb mõlemasse silma tilgutada vahetult enne iga infusiooni.

Külmakotid

Pärast silmatilkade manustamist ja enne infusiooni tuleb silmad katta jahutavate silmapadjakestega, mida tuleb peal hoida infusiooni ajal ja 30 minuti jooksul pärast infusiooni.

Säilitusainevabad libestavad silmatilgad

Patsiente tuleb juhendada, et nad peavad ravi ajal Tivdakiga ja 30 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist iga päev mitu korda tilgutama silma libestavaid silmatilku.

Kontaktläätsed

Patsientidele tuleb soovitada kogu ravi jooksul vältida kontaktläätsede kandmist, välja arvatud juhul, kui seda soovib silmaarst.

Patsientide erirühmad

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge [kreatiniini kliirens (*creatinine clearance*, CrCL) $> 60\text{--}90$ ml/min] ja mõõduka (CrCL $30\text{--}60$ ml/min) neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Tisotumabvedotiini ei ole uuritud raske neerukahjustusega (CrCL $15\text{--}< 30$ ml/min) ega lõppstaadiumis neeruhaigusega (CrCL < 15 ml/min) patsientidel (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin $> 1\text{--}1,5 \times$ normi ülempiir (*upper limit of normal*, ULN) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) mis tahes väärtus või üldbilirubiin $\leq$ ULN ja ASAT $>$ ULN, määratletuna Riikliku Vähiinstituudi maksakahjustuse kriteeriumite järgi) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Kuna kerge maksakahjustusega patsientidel ekspositsioon eeldatavasti suureneb, tuleb kerge maksakahjustusega patsiente ravida ettevaatusega. Tisotumabvedotiini ei ole uuritud mõõduka ega raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Lapsed

Tivdaki ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses < 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tivdak on intravenoosseks kasutamiseks. Soovitatav annus tuleb manustada 30 minutit kestva intravenoosse infusiooni teel. Tisotumabvedotiini ei tohi manustada intravenoosse kiire süstena ega boolussüstena.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Silmadega seotud kõrvaltoimed

Emakaelavähiga patsientidel tehtud kliinilistes uuringutes esines tisetumabvedotiiniga ravitud patsientidel silmadega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Kõige sagedamini esinenud silmadega seotud kõrvaltoimed olid konjunktiviit, kuivsilmsus, keratiit ja blefariit.

Enne esimest infusiooni ja kliinilise näidustuse kohaselt tuleb patsiendid silmade põhjalikuks kontrollimiseks (sh nägemisteravuse kontrollimine ja uuring pilulambiga) suunata silmaarsti vastuvõtule. Enne iga infusiooni peab raviarst kontrollima patsiendi silmi, sh kontrollima silmade normaalset liikumist, ja küsima patsiendilt silmadega seotud nähtude või sümptomite esinemise kohta. Patsiente tuleb jälgida silmadega seotud nähtude ja sümptomite tekkimise või halvenemise suhtes ja vajaduse korral suunata nad esimesel võimalusel silmaarsti vastuvõtule. Patsiente tuleb juhendada teatama kohe kõigist silmadega seotud uutest nähtudest või sümptomitest või nende halvenemisest. Olenevalt kõrvaltoime raskusastmest tuleb ravi Tivdakiga katkestada, ravimi annust vähendada või ravi alaliseks lõpetada (vt lõik 4.2).

Silmadega seotud kõrvaltoimete riski vähendamiseks peavad patsiendid järgima lõigu 4.2 alalõigust „Hoolitsemine silmade tervise eest“ antud soovitusi (vt lõik 4.2).

Perifeerne neuropaatia

Tisetumabvedotiiniga ravi ajal on esinenud perifeerset neuropaatiat, sh 3. astme juhte (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neuropaatia üldiste sümptomite, nt paresteesia, torkimis- või põletustunde, neuropaatilise valu, lihase nõrkuse või düsteesia suhtes. Patsientidel, kellel tekib perifeerne neuropaatia või see süveneb, võib olla vaja manustamine katkestada, annust vähendada või Tivdakiga ravi alaliseks lõpetada (vt lõik 4.2).

Nahaga seotud rasked kõrvaltoimed

Tisetumabvedotiiniga ravitaval patsientidel võivad tekkida nahaga seotud rasked kõrvaltoimed, sh letaalse lõppega või eluohtlik SJS. Patsiente tuleb jälgida nahaga seotud raskete kõrvaltoimete suhtes, mis võivad muu hulgas olla märklauasarnased lööbeelemendid, süvenevad nahareaktsioonid, villid või naha koorumine, valulikud haavandid suus, ninas, kurgus või suguelundite piirkonnas, palavik või gripitaolised sümptomid ja paistes lümfisõlmed. Nahaga seotud raskete kõrvaltoimete nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb ravi Tivdakiga kohe katkestada, kuni reaktsiooni etioloogia on kindlaks tehtud. Diagnoosimise täpsuse parandamiseks ja asjakohase ravi määramiseks on soovitatav varakult konsulteerida spetsialistiga. Nahaga seotud 3. ja 4. astme kinnitatud kõrvaltoimete, sh SJS korral tuleb ravi Tivdakiga alaliseks lõpetada (vt lõik 4.2).

Embrüofetaalne toksilisus

Toimemehhanismi ja loomkatsetes täheldatud leidude põhjal võib tisetumabvedotiin rasedale manustamise korral kahjustada loodet, sh põhjustada embrüofetaalset toksilisust ja strukturealseid vääramendeid (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Enne Tivdakiga ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelisi naisi raseduse suhtes kontrollida. Rasestumisvõimelistel naistel tuleb soovitada ravi ajal Tivdakiga ja 2 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist (vt lõik 4.6).

Kliinilistest uuringutest välja jäetud patsiendid

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud järgmiste seisunditega patsiente: silma pindmise kihi kliiniliselt oluline aktiivne haigus, anamneesis kas armistav konjunktiviit või silma SJS, ≥ 2 . astme perifeerne neuropaatia, kliiniliselt olulised veritsushäired või -riskid või kardiovaskulaarsed riskid (vt lõik 5.1). Andmete puudumise tõttu tuleb nendes patsientide rühmades kasutada tisetumabvedotiini ettevaatusega pärast võimalike riskide/ kasu individuaalset kaalumist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tisotumabvedotiiniga ei ole ametlikke ravimi koostoimeuuringuid tehtud.

CYP3A4 inhibiitorid, substraadid ja indutseerijad

Ravimi koostoimeuuringud

Kliinilised uuringud

CYP3A4 tugevad inhibiitorid: ketokonasool (CYP3A4 tugev inhibiitor) koosmanustatuna mõne teise MMAE-d sisaldava antikeha-ravimi konjugaadiga (*antibody-drug conjugate*, ADC) suurendas MMAE ekspositsiooni, aga ei muutnud ADC ekspositsiooni. CYP3A4 tugevate inhibiitorite ja tisotumabvedotiini koosmanustamine avaldab tõenäoliselt sarnast toimet konjugeerimata MMAE-le ja ADC-le. Kui on vajalik ravi CYP3A4 tugevate inhibiitoritega, on soovitatav olla ettevaatlik. Tisotumabvedotiini ja CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt botsepreviiri, klaritromütsiini, kobitsistaadi, indinaviiri, itrakonasooli, nefasodooni, nelfinaviiri, posakonasooli, ritonaviiri, sakvinaviiri, telapreviiri, telitromütsiini, vorikonasooli) samaaegsel manustamisel tuleb patsiente tähelepanelikult jälgida kõrvaltoimete suhtes.

CYP3A4 tugevad indutseerijad: rifampitsiin (CYP3A4 tugev indutseerija) koosmanustatuna mõne teise MMAE-d sisaldava ADC-ga vähendas MMAE ekspositsiooni, aga ei muutnud ADC ekspositsiooni. CYP3A4 tugevate indutseerijate ja tisotumabvedotiini koosmanustamine avaldab tõenäoliselt sarnast toimet konjugeerimata MMAE-le ja ADC-le.

CYP3A4-tundlikud substraadid: ühe teise MMAE-d sisaldava ADC koosmanustamine midasolaamiga (CYP3A4-tundlik substraat) ei mõjutanud midasolaami ekspositsiooni. Samamoodi ei eeldata, et tisotumabvedotiin muudaks CYP3A4 ensüümide vahendusel metaboliseeritavate ravimite ekspositsiooni.

In vitro uuringud

Transporterisüsteemid: MMAE on P-glükoproteiini (P-gp) substraat, kuid mitte P-gp inhibiitor.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon naistel ja meestel

Enne Tivdakiga ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelisi naisi raseduse suhtes kontrollida. Rasestumisvõimelistel naistel tuleb soovitada ravi ajal ja vähemalt 2 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasestumisvõimeliste naispartneritega meestele tuleb soovitada efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist Tivdakiga ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.

Rasedus

Tisotumabvedotiini kasutamise kohta rasedatel teadaolevad andmed puuduvad.

Toimemehhanismi ja loomkatsetes täheldatud leidude põhjal võib tisotumabvedotiin rasedale manustamise korral kahjustada embrüot ja loodet, sh põhjustada embrüofetaalset toksilisust ja strukturealseid vääramendeid (vt lõik 5.3).

Tivdaki ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliinilise seisundi korral on vajalik ravi tisotumabvedotiiniga.

Imetamine

Ei ole teada, kas tisotumabvedotiin eritub rinnapiima. Riski rinnaga toidetavatele lastele ei saa

välistada. Tivdakiga ravi ajaks ja vähemalt 3 nädalaks pärast viimase annuse manustamist tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Loomkatsetes täheldatud leidude põhjal võib tisotumabvedotiin kahjustada isas- ja emasloomade fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tisotumabvedotiin mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võimalike kõrvaltoimete, nt silmadega seotud kõrvaltoimete ja perifeerse neuropaatia (vt lõigud 4.4 ja 4.8) tõttu tuleb patsientidele soovitada autojuhtimisel ja masinatega töötamisel olla ettevaatlik, kuni nad on kindlad, et Tivdak ei põhjusta neil kõrvaltoimeid. Kui hinnatakse patsiendi võimet täita otsustamist ja motoorseid või kognitiivseid oskusi vajavaid ülesandeid, tuleb arvesse võtta tema kliinilist seisundit.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kui ei ole nimetatud teisiti, põhinevad kõrvaltoimete esinemissagedused 3,7-kuulise mediaankestusega kliinilistes uuringutes vähemalt ühe tisotumabvedotiini 2 mg/kg intravenoosse annuse saanud 425 patsiendil täheldatud mis tahes põhjusel tekkinud kõrvaltoimete esinemissagedustel.

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ($\geq 25\%$) olid perifeerne neuropaatia (39%), iiveldus (37%), ninaverejooks (33%), konjunktiviit (32%), alopeetsia (31%), aneemia (27%) ja diarröa (25%).

Raskeid (≥ 3 . aste) kõrvaltoimeid esines 56%-l patsientidest. Kõige sagedamini esinenud rasked kõrvaltoimed ($\geq 2\%$) olid aneemia (10%), perifeerne neuropaatia (6%), väsimus (5%), kõhuvalu (3%), neutropeenia (3%), oksendamine (2%), asteenia (2%) ja diarröa (2%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 37%-l patsientidest. Kõige sagedamini esinenud tõsised kõrvaltoimed ($\geq 2\%$) olid kõhuvalu (2%), kõhukinnisus (2%), palavik (2%), perifeerne neuropaatia (2%) ja oksendamine (2%). Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines 2%-l patsientidest.

Ravi lõpetamist põhjustanud kõrvaltoimeid esines 15%-l tisotumabvedotiiniga ravitud patsientidest; kõige sagedamini esinenud ravi lõpetamist põhjustanud kõrvaltoimed ($\geq 2\%$) olid perifeerne neuropaatia (7%), konjunktiviit (2%) ja keratiit (2%).

Ravi ajutist katkestamist põhjustanud kõrvaltoimeid esines 37%-l patsientidest; kõige sagedamini esinenud ravi ajutist katkestamist põhjustanud kõrvaltoimed ($\geq 2\%$) olid konjunktiviit (6%), perifeerne neuropaatia (6%) ja keratiit (3%).

Annuse vähendamist põhjustanud kõrvaltoimeid esines 25%-l patsientidest; kõige sagedamini esinenud annuse vähendamist põhjustanud kõrvaltoimed ($\geq 2\%$) olid perifeerne neuropaatia (6%), konjunktiviit (5%) ja keratiit (3%).

Kõrvaltoimete tabel

Tisotumabvedotiiniga tehtud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja eelistamine järgi (vt tabel 3). Kõrvaltoimed on igas organsüsteemi klassis loetletud järgmistes esinemissageduse kategooriates: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($\leq 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse rühmas esitatud esinemissageduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	väga sage	aneemia
	sage	neutropeenias
	aeg-ajalt	febriilne neutropeenias
Ainevahetus- ja toitumishäired	väga sage	söögiisu vähenemine
Närvisüsteemi häired	väga sage	perifeerne neuropaatia ¹
Silma kahjustused	väga sage	konjunktiviit, kuivsilmsus ² , keratiit
	sage	silmaärritus ³ , blefariit, punktaatkeraatiit, haavanduv keratiit, silmade sügelus, silma hüperemia, konjunktivi haavand, entropium, konjunktivi hüperemia, episkleriit, meibomianiit
	aeg-ajalt	sarvkesta erosioon, trihhias, sarvkesta värvumine selle töötlemisel värvainega, sarvkesta armistumine, keratopaatia, konjunktivi haigus, konjunktivi erosioon, silmalau turse, madaroos, meibomi näärmete funktsioonihäire, periorbitaalne turse, sümblefaron, halaasion, konjunktivi abrasioon, konjunktivi turse, sarvkesta degeneratsioon, sarvkesta ärritus, sarvkesta hägunemine, sarvkesta armistumine, sarvkesta õhenemine, silmalau erüteem, lauääre rähmasus, mitteinfektsioosne konjunktiviit, silmalau turse
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	väga sage	ninaverejooks
Seedetrakti häired	väga sage	iiveldus ⁴ , diarröa ⁵ , kõhukinnisus, kõhuvalu ⁶ , oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	väga sage	alopeesia, lööve ⁷ , sügelus
	aeg-ajalt	multiformne erüteem, bulloosne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	väsimus, palavik, astenia

¹ Perifeerne neuropaatia hõlmab perifeerset sensoorset neuropaatiat, perifeerset neuropaatiat, paresteesiat, perifeerset sensomotoorset neuropaatiat, lihaskõhust, perifeerset motoorset neuropaatiat, hüpersteesiat, kõnnakuhäireid, neuralgiat, põletustunnet, demüeliniseerivat polüneuropaatiat, neurotoksilisust, polüneuropaatiat, tundlikkuse kadu ja põletustunnet nahal.

² Kuivsilmsus hõlmab kuivsilmsust ja pisaravoolu suurenemist.

³ Silma ärritus hõlmab eritist silmast, silmavalu, silma ärritust ja silma turset.

⁴ Iiveldus hõlmab iiveldust ja öökimist.

⁵ Diarröa hõlmab diarröat ja gastroenteriiti.

⁶ Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu, valu ülakõhus, ebamugavustunnet kõhus, valu alakõhus ja hellust kõhupiirkonnas.

⁷ Lööve hõlmab nahalöövet, makulopapuloosset löövet, erüteemi, ekseemi, makuloosset löövet, akneformset dermatiiti, pustuloosset löövet, urtikaariat, dermatiiti, allergilist dermatiiti, erütematoosset löövet, nahaärritust ja nahatoksilisust.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Silmadega seotud kõrvaltoimed

Silmadega seotud kõrvaltoimeid esines 55%-l kõigis kliinilistes uuringutes tisetumabvedotiiniga ravitud 425-st emakakaelavähiga patsiendist. Kõige sagedamini esinenud silmadega seotud kõrvaltoimed olid konjunktiviit (32%), kuivsilmsus (17%), keratiit (12%) ja blefariit (5%). Silmadega seotud 3. astme kõrvaltoimeid esines 3%-l patsientidest. Haavanduva keratiidi 3. astme juhtudest

teatati 1,2%-l patsientidest. Silmadega seotud 4. astme kõrvaltoimeid, sh haavanduvat keratiiti esines 0,2%-l patsientidest.

Silmadega seotud mis tahes raskusastmega kõrvaltoime esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan oli 1,2 kuud (vahemik 0...17,1). Silmadega seotud kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi 6%-l, katkestati ravi ajutiselt 13%-l ja vähendati annust 12%-l patsientidest. Silmadega seotud kõrvaltoimetega patsientidest 59%-l olid kõrvaltoimed viimase järelkontrolli ajal täielikult taandunud ja 31%-l osaliselt paranenud. Neist patsientidest, kelle silmadega seotud kõrvaltoimed ei olnud viimase järelkontrolli ajaks taandunud, olid 28%-l maksimaalselt 1. astme, 10%-l maksimaalselt 2. astme ja 3%-l maksimaalselt 3. astme kõrvaltoimed. Neil patsientidel, kellel kõrvaltoimed taandusid, oli taandumiseni kulunud aja mediaan 0,59 kuud (vahemik 0...12,6) (vt lõik 4.4).

Perifeerne neuropaatia

Perifeerset neuropaatiat esines 39%-l kõigis kliinilistes uuringutes tisetumabvedotiiniga ravitud 425-st emakakaelavähiga patsiendist; neist 6%-l täheldati 3. astme kõrvaltoimet. Perifeerse neuropaatia kõige sagedamini esinenud mis tahes raskusastmega juhud olid perifeerne sensoorne neuropaatia (23%), perifeerne neuropaatia (5%), paresteesia (4%), perifeerne sensomotoorne neuropaatia (3%) ja lihaskõrge (3%).

Mis tahes raskusastmega perifeerse neuropaatia esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan oli 2,4 kuud (vahemik 0...11,3). Perifeerse neuropaatiaga patsientidest 18%-l oli kõrvaltoime viimase järelkontrolli ajal täielikult taandunud ja 21%-l osaliselt paranenud. Neist patsientidest, kellel ei olnud perifeerne neuropaatia viimase järelkontrolli ajal taandunud, oli 45%-l maksimaalselt 1. astme, 27%-l maksimaalselt 2. astme ja 10%-l maksimaalselt 3. astme kõrvaltoime. Neil patsientidel, kellel kõrvaltoimed taandusid, oli taandumiseni kulunud aja mediaan 0,72 kuud (vahemik 0...20,7) (vt lõik 4.4).

Nahaga seotud rasked kõrvaltoimed

Nahaga seotud raskeid kõrvaltoimeid, sh multiformset erüteemi (0,7%-l), bulloosset dermatiiti (0,5%-l) ja SJS-i (0,5%-l), esines 1,6%-l kõigis kliinilistes uuringutes tisetumabvedotiiniga ravitud 425-st emakakaelavähiga patsiendist. Nahaga seotud ≥ 3 . astme raskeid kõrvaltoimeid esines 0,5%-l patsientidest, sh letaalse lõppega juht 1 patsiendil.

Nahaga seotud raske kõrvaltoime esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan oli 0,2 kuud (vahemik 0,1...0,9). Nahaga seotud raskete kõrvaltoimetega patsientidest 43%-l oli kõrvaltoime viimase järelkontrolli ajal täielikult taandunud. Neil patsientidel, kellel kõrvaltoimed taandusid, oli taandumiseni kulunud aja mediaan 0,79 kuud (vahemik 0,5...2,3).

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed

Tisetumabvedotiiniga ravitud 425 emakakaelavähiga patsiendil olid kõige sagedamini teatatud seedetraktiga seotud kõigi raskusastmetega kõrvaltoimed iiveldus, diarröa, kõhukinnisus, kõhuvalu ja oksendamine. Iiveldust esines 37%-l patsientidest ja selle raskusaste oli 1%-l patsientidest ≥ 3 . Diarröad esines 25%-l patsientidest ja selle raskusaste oli 2%-l patsientidest ≥ 3 . Kõhukinnisust esines 24%-l patsientidest ja selle raskusaste oli 1%-l patsientidest ≥ 3 . Kõhuvalu esines 22%-l patsientidest ja selle raskusaste oli 3%-l patsientidest ≥ 3 . Oksendamist esines 20%-l patsientidest ja selle raskusaste oli 2%-l patsientidest ≥ 3 .

Patsientide erirühmad

Eakad

Kõigis kliinilistes uuringutes tisetumabvedotiiniga ravitud 425-st emakakaelavähiga patsiendist olid 60 (14%) vanuses ≥ 65 aastat. ≥ 3 astme kõrvaltoimeid esines 60%-l patsientidest vanuses ≥ 65 aastat ja 55%-l patsientidest vanuses < 65 aastat. Raskeid kõrvaltoimeid esines 35%-l patsientidest vanuses ≥ 65 aastat ja 38%-l patsientidest vanuses < 65 aastat.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tisotumabvedotiiniga üleannustamise vastu antidoot teadolevalt puudub. Üleannustamise korral tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida kõrvaltoimete suhtes ja manustada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained; teised monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FX23

Toimemehhanism

Tisotumabvedotiin on antikeha-ravimi konjugaat (ADC), mis on suunatud koefaktorile – rakupinna valgule, mille ekspressioon on erinevates soliidtuumorites suurem kui normaalses koes. Madalmolekulaarne MMAE on mikrotoubuleid häiriv aine, mis on kinnitatud antikehale proteaasiga lõhustatava linkeri vahendusel. Tisotumabvedotiin seondub koefaktorit ekspresseerivate kasvajarakkudega, misjärel ADC-koefaktori kompleks siseneb rakkudesse, kus proteolüütilise lõhustamise tulemusena toimub MMAE lokaalne vabanemine. MMAE häirib aktiivselt jagunevate rakkude mikrotoubulite võrgustikku, põhjustades rakutsükli seiskumise ja rakkude apoptootilise surma.

In vitro katsetes on tisotumabi ja/või tisotumabvedotiiniga näidatud otsest tsütotoksilisust koefaktorit ekspresseerivates rakkudes, juhuslikku (*bystander*) tsütotoksilisust, antikehast sõltuvat tsellulaarset tsütotoksilisust, antikehast sõltuvat tsellulaarset fagotsütoosi ja immunogeenset rakusurma.

Immunogeensus

Sageli (kõigis uuringutes 5%-l uuritavatest) tuvastati ravimivastaseid antikehi. Tõendeid ravimivastaste antikehade mõju kohta farmakokineetikale, efektiivsusele ega ohutusele ei leitud, kuid andmeid on veel piiratud hulgal.

Südame elektrofüsioloogia

Tisotumabvedotiini (2 mg/kg iga 3 nädala järel) toimet QTc-intervallile hinnati 153 patsiendil. Tisotumabvedotiini annuse 2 mg/kg manustamine iga 3 nädala järel ei avaldanud kliiniliselt olulist toimet QTc pikenemisele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Emakakaelavähk

SGNTV-003

Tisotumabvedotiini efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises randomiseeritud III faasi uuringus (SGNTV-003) 502-l korduva või metastaatilise emakakaelavähiga patsiendil, kes olid varem saanud ühe või kaks süsteemset raviskeemi, mis hõlmas keemiaravi kahe raviskeemi kombinatsiooniga (uuringusse võis kaasata varem platinapõhist ravi mittesaanud patsiente) koos bevatsizumabi ja ühe programmeeritud rakusurma valgu 1 / programmeeritud rakusurma ligandi 1 (*programmed cell death protein 1 / programmed cell death ligand 1*, PD-1/PD-L1) vastase ravimiga või ilma nendeta, kui need olid näidustatud ja kättesaadavad. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama kas tisotumabvedotiini

2 mg/kg intravenoosselt iga 3 nädala järel või uuringuarsti valitud keemiaravi (topotekaani, vinorelbiini, gemtsitabiini, irinotekaani või pemetrekseidiga) kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Randomiseerimine stratifitseeriti ida onkoloogiaalase koostöörühma (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) sooritusvõime skoori (0 vs. 1), bevatsizumabi varasema manustamise (jah vs. ei), piirkonna (USA, EL, muu) ja PD-1- või PD-L1-vastase ravimi varasema manustamise (jah vs. ei) alusel. Kasvaja ravivastust hinnati esimesel 30 nädalal iga 6 nädala järel ja seejärel iga 12 nädala tagant.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel näitas histoloogiline leid primaarset neuroendokriinset, lümfoidset või sarkomatoidset kasvajat, kes põdesid kliiniliselt olulist aktiivset silma pindmise kihi haigust, kellel oli anamneesis kas armistav konjunktiviit või silma SJS, ≥ 2 . astme perifeerne neuropaatia, kliiniliselt olulised veritsushäired või -riskid, sh teadaolevad koagulatsioonihäired, vaskuliidi põhjustatud difuusne alveolaarne hemorraagia ja teadaolev soodumus veritsuste tekkeks või olulised kardiovaskulaarsed probleemid või riskid.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*overall survival*, OS). Olulised teisesed tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) ja kinnitatud objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), mida hindas uuringuarst soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite versiooni 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1) põhjal.

Randomiseeritud 502 patsiendi mediaanvanus oli 50 aastat (vahemik 26...80 aastat); 49% olid valgenahalised, 36% olid asiaadid ja 2% olid mustanahalised. 17% patsientidest olid vanuses ≥ 65 aastat. 20% patsientidest oli hispaaniakeelsetest riikidest või Ladina-Ameerika päritolu. 63% patsientidest oli lamerakuline kartsinoom, 32%-l oli adenokartsinoom ja 5%-l oli adenoskvamoose histoloogiaga kasvaja. Sooritusvõime skoor ECOG-i järgi oli 0 (54%) või 1 (46%). 61% patsientidest olid varem saanud süsteemset ravi 1 raviskeemiga ja 38% olid varem saanud süsteemset ravi 2 raviskeemiga. Korduva või metastaatilise haigusega patsientidest kuus (1,2%) ei olnud saanud ja 496 patsienti (99%) olid saanud varem keemiaravi plaatina sisaldava raviskeemiga. 64% patsientidest oli saanud bevatsizumabi ja 27% patsientidest oli saanud varasema süsteemse ravi osana ühte PD-1-vastast või PD-L1-vastast ravimit.

Uuringu SGNTV-003 täheldati jälgimise kestuse mediaanpunktis 10,8. kuul (95% CI: 10,3...11,6) tisotumabvedotiiniga ravitud patsientidel OS-i, PFS-i ja ORR-i statistiliselt olulist paranemist võrreldes keemiaravi saanud patsientidel täheldatuga. Efektiivsuse tulemuste kokkuvõtte on esitatud tabelis 4 ning joonistel 1 ja 2.

Tabel 4. Efektiivsuse tulemused uuringus SGNTV-003

Tulemusnäitaja	Tisotumabvedotiin N = 253	Keemiaravi N = 249
Üldine elulemus		
Sündmustega patsientide arv (%)	123 (48,6)	140 (56,2)
Mediaan kuudes (95% CI)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,70 (0,54; 0,89)	
Kahepoolne p-väärtus	0,0038 ¹	
Progressioonivaba elulemus ²		
Sündmustega patsientide arv (%)	198 (78,3)	194 (77,9)
Mediaan kuudes (95% CI)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,67 (0,54; 0,82)	
Kahepoolne p-väärtus	< 0,0001 ³	
Kinnitatud objektiivne ravivastuse määr (CR + PR) ²		
ORR (%) (95% CI)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Ravivastuse kestus ⁴		
Mediaan kuudes (95% CI)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8; NR)

CI = usaldusvahemik; CR = täielik ravivastus; NR = ei saavutatud; ORR = objektiivne ravivastuse määr; PR = osaline ravivastus.

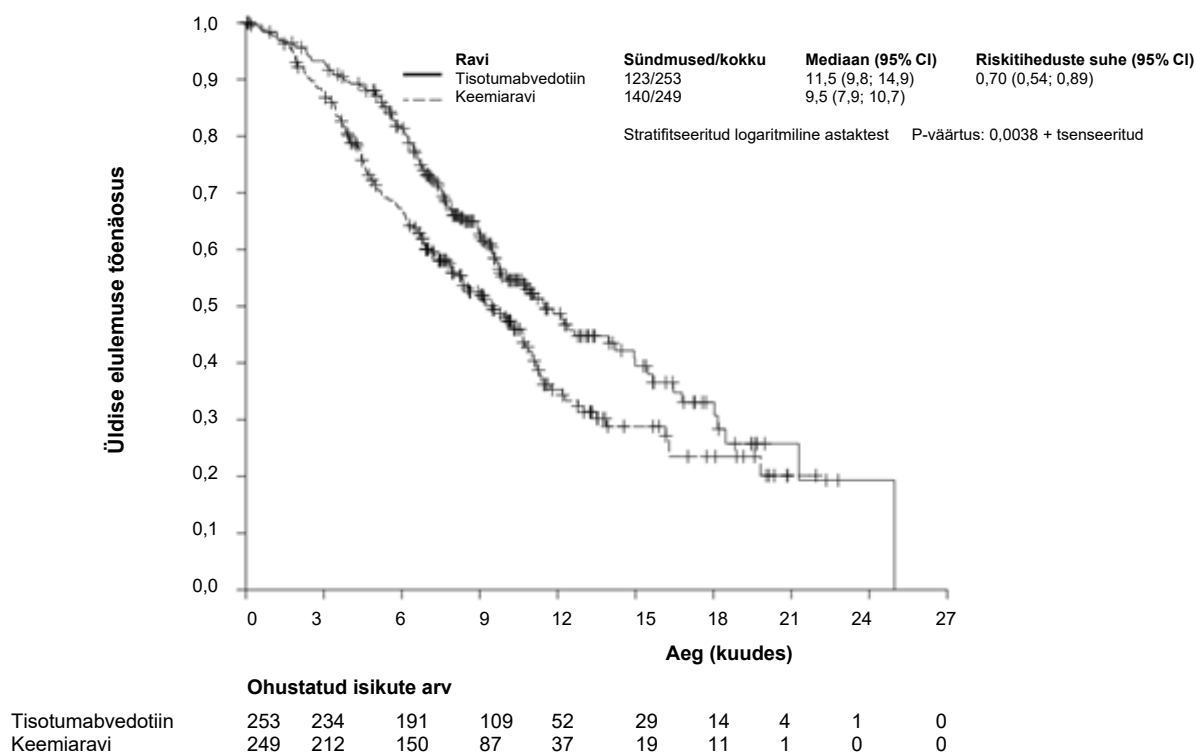
¹ Statistilise olulisuse lävend on 0,0226 (kahepoolne).

² Uuringuarsti hinnang RECIST v1.1 põhjal.

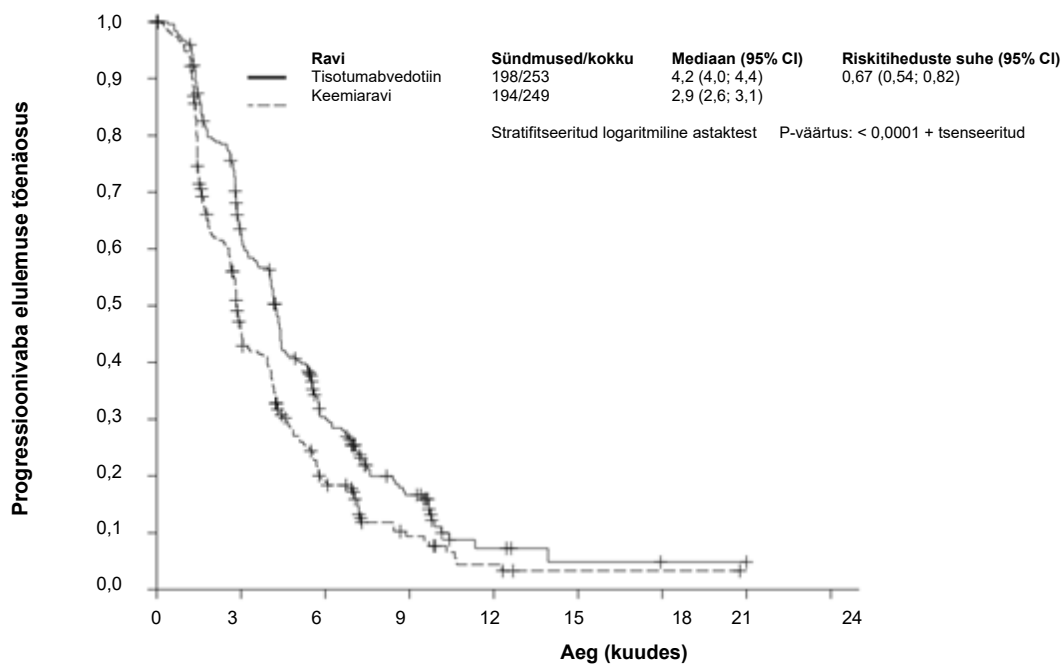
³ Statistilise olulisuse lävend on 0,0453 (kahepoolne).

⁴ Põhineb parima objektiivse ravivastuse (kinnitatud täieliku või osalise ravivastuse) saanud patsientide andmetel (n = 45 tisotumabvedotiini kasutamisel, n = 13 keemiaravi kasutamisel).

Joonis 1. Üldine elulemus Kaplani-Meieri kõveral



Joonis 2. Progressioonivaba elulemus Kaplani-Meieri kõveral



	Ohustatud isikute arv								
Tisotumabvedotiin	253	148	62	25	5	2	1	0	0
Keemiaravi	249	96	34	11	4	1	1	0	0

Efektiivsuse tulemused OS-i ja PFS-i põhjal olid üldiselt kõigis eelmääratletud patsiendirühmades ühesugused.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Tivdakiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta emakakaelavähi näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemuste põhjal oli tisotumabvedotiini tsentraalne jaotusruumala hinnanguliselt 3,10 liitrit.

In vitro seondus MMAE inimese plasmavalkudega 68...82% ulatuses.

Biotransformatsioon

Tisotumabvedotiini katabolismi ei ole inimestel uuritud; siiski eeldatakse, et toimub katabolism väikesteks peptiidideks, aminohapeteks, konjugeerimata MMAE-ks ja konjugeerimata MMAE-ga seotud metaboliitideks. MMAE vabaneb tisotumabvedotiinist proteolüütilise lõhustamise teel ja MMAE metaboliseerub *in vitro* peamiselt CYP3A4 vahendusel. Loomadelt ja inimestelt saadud *in vivo* andmed viitavad sellele, et ainult väike osa tisotumabvedotiinist vabanenud MMAE-st metaboliseeritakse. MMAE metaboliitide sisaldust inimese vereplasmas ei ole mõõdetud.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on tisotumabvedotiini lõpliku poolväärtusaja mediaan ligikaudu 4,04 päeva ja MMAE lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 2,56 päeva. Tisotumabvedotiini lineaarne kliirens oli hinnanguliselt 1,42 l ööpäevas ja pärast annuse 2 mg/kg manustamist eritus

ligikaudu 60% annusest hinnanguliselt lineaarselt. Konjugeerimata MMAE kliirens oli hinnanguliselt 42,8 l ööpäevas. MMAE eritumist näis piiravat selle tisotumabvedotiini vabanemise kiirus.

Ekskretsioon

Tisotumabvedotiini eritumist ei ole täielikult iseloomustatud. Pärast ühe teise MMAE-d sisaldava ADC ühe annuse manustamist eritus ühenädalase perioodi jooksul muutumatul kujul kogu manustatud MMAE-st 17% roojaga ja 6% uriiniga. Sarnast eritumisprofiili eeldatakse ka pärast tisotumabvedotiini manustamist.

Patsientide erirühmad

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei avalda vanus (21...81 aastat) kliiniliselt tähenduslikku toimet tisotumabvedotiini farmakokineetikale.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei avalda sugu kliiniliselt tähenduslikku toimet tisotumabvedotiini farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei täheldatud kerge (kreatiniini kliirens; CrCL > 60...90 ml/min, n = 142) või mõõduka (CrCL 30...60 ml/min, n = 42) neerukahjustusega patsientidel tisotumabvedotiini ja MMAE ekspositsiooni kliiniliselt tähenduslikku erinevust võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidel täheldatuga. Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaiguse (dialüüsiraviga või ilma selleta) toime tisotumabvedotiini ja konjugeerimata MMAE farmakokineetikale ei ole teada.

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei täheldatud kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin > 1...1,5 × ULN ja ASAT-i mis tahes väärtus või üldbilirubiin ≤ ULN ja ASAT > ULN, n = 58) ja normaalse maksafunktsiooniga patsientidel tisotumabvedotiini ekspositsiooni kliiniliselt tähenduslikku erinevust, samas kui MMAE ekspositsioon oli kerge maksakahjustuse korral 37% suurem kui normaalse maksafunktsiooni korral. Mõõduka või raske maksakahjustuse või maksasiirdamise toime tisotumabvedotiini või konjugeerimata MMAE farmakokineetikale ei ole teada.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Annuse 2 mg/kg iga 3 nädala järel manustamise ekspositsiooni ja ravivastuse seose analüüsi tulemuste kohaselt seostati tisotumabvedotiini suuremat ekspositsiooni teatud kõrvaltoimete (nt silmadega seotud ≥ 2. astme kõrvaltoimed) suurema esinemissagedusega ja väiksemat ekspositsiooni seostati väiksema efektiivsusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Korduvtoksilisuse uuringuid tehti tisotumabvedotiini annustega, mille korral oli kõveraalne pindala (AUC) ligikaudu 2,3...4,3 korda suurem kui inimestele soovitatava kliinilise annuse kasutamisel. Ahvidel tehtud korduvtoksilisuse uuringutes (kestusega 13 nädalat) annuse ≥ 3 mg/kg manustamisel täheldati nahakahjustusi. Kuuenädalase taastumisperioodi lõpuks olid nahamuutused täielikult pöördunud. MMAE manustamine nii rottidele kui ka jaava makaakidele ja tisotumabvedotiini annuse ≥ 3 mg/kg manustamine ainult ahvidele põhjustas luuüdi pöörduvat toksilisust ja sellega kaasnevaid toimeid perifeerse vere rakkudele. Pärast (13 nädalat kestnud) tisotumabvedotiiniga ravi annusega 5 mg/kg täheldati ahvidel silmade ja konjunktivi punetust või turset (kas koos eritisega või ilma selleta) ja/või konjunktiviiti. Need leiud taandusid 6-nädalase taastumisperioodi ajal.

Kartsinogeensus

Loomadel ei ole tisotumabvedotiini ega MMAE-ga kartsinogeensusuuringuid tehtud.

Genotoksilisus

Rottidel tehtud luuüdi mikrotuumade *in vivo* uuringus põhjustas MMAE aneugeenilise mehhanismi teel genotoksilisust.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Tisotumabvedotiini ega MMAE-ga ei ole loomadel spetsiaalseid fertiilsusuuringuid tehtud. Siiski näitavad korduvtoksilisuse uuringute tulemused, et tisotumabvedotiin võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust.

Jaava makaakidel tehtud 13-nädalases korduvtoksilisuse uuringus, kus loomadele manustati tisotumabvedotiini, täheldati munandite seemnetorukeste atroofiat ja sperma puudumist, spermide arvu vähenemist ja munandimanuste epiteeli vakuolisatsiooni. Muutusi seostati munandite suuruse vähenemisega; spermide arvu ning liikuvuse vähenemist või täielikku puudumist täheldati annuste 1, 3 ja 5 mg/kg manustamisel, mille korral tekkinud ekspositsioon (köveraalse pindala [*area under the curve*, AUC] põhjal) oli ligikaudu 0,5...4-kordne süsteemne ekspositsioon inimestel soovitatava kliinilise annuse manustamisel. Munandite ja munandimanustega seotud leiud taandusid pärast 6-nädalast manustamisjärgset perioodi annuste 3 ja 5 mg/kg korral osaliselt ja annuse 1 mg/kg korral täielikult.

Munasarjadega seotud toimeid täheldati MMAE-d sisaldavate teiste ADC-dega tehtud korduvtoksilisuse uuringutes. Noortel emastel jaava makaakidel täheldati annuse ≥ 3 mg/kg manustamisel üks kord nädalas 4 nädala jooksul sekundaarsete ja tertsiaarsete munasarjafolliikulite arvu kerget kuni mõõdukat vähenemist või nende puudumist. Nende toimete taandumise märgid ilmnesid 6 nädalat pärast manustamise lõpetamist ja primordiaalses folliikulites mingeid muutusi ei täheldatud.

Tisotumabvedotiini toime hindamiseks reproduktsioonile ja loote arengule ei ole loomadel reproduktsiooniuuringuid tehtud. Toimemehhanismi ja loomkatsetes täheldatud leidude põhjal võib tisotumabvedotiin rasedatele manustamisel põhjustada embrüofetaalset kahju. MMAE intravenoossel manustamisel tiinetele rottidele organogeneesi ajal (6. kuni 13. gestatsioonipäeval) suurenesid üldine resorptsioon, embrüote implantatsioonijärgne hukkumine, enneaegne sünnitus, elujõuliste loodete hukkumine ja teratogeenne embrüofetaalne toksilisus annuse 0,2 mg/kg manustamisel (ligikaudu 0,5-kordne AUC inimestel soovitatava annuse manustamisel).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Sahharoos
Mannitool

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal

5 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus viaalis

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C või kuni 8 tunni jooksul temperatuuril 9 °C...25 °C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Lahjendatud lahus infusioonikotis

Lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud tabelis 5 loetletud ajaperioodide jooksul.

Kui preparaadi lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Tabel 5. Tivdaki lahjendatud lahuse külmkapis hoidmise tingimused

Infusioonilahuse ettevalmistamiseks kasutatud lahusti	Tivdaki lahuse säilitamistingimused (sh infusiooniaeg)
Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus	Kuni 18 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C
Dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahus	Kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C
Ringeri laktaadilahus süstimiseks	Kuni 12 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml I tüüpi klaasist viaal, millel on hall butüülkummist punnkork, kaas ja kate, 20 mm kaitsekate hõbedavärvi alumiiniumkorgi ja tumepunase kettaga. Ühes karbis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmine üheannuselises viaalis

1. Järgida tuleb tsütotoksiliste ravimpreparaatide käsitlemise ja hävitamise korda.
2. Manustamiseks mõeldud lahuse manustamiskõlblikuks muutmisel ja ettevalmistamisel tuleb kasutada nõuetekohast aseptilist tehnikat.
3. Soovitav annus ja vajaminevate viaalide arv tuleb välja arvutada patsiendi tegeliku kehakaalu põhjal.
4. Iga 40 mg viaal tuleb muuta manustamiskõlblikuks 4 ml steriilse süsteveega, mille tulemusena saadakse Tivdaki 10 mg/ml lahus.
5. Viaali tuleb aeglaselt keerutada, kuni selle sisu on täielikult lahustunud. Manustamiskõlblikuks muudetud viaali(de)l tuleb lasta seista. Viaali ei tohi loksutada. Vältida kokkupuudet otsese päikesevalgusega.

6. Kui see on lahuse ja konteineri puhul võimalik, tuleb parenteraalseid ravimpreparaate enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni kergelt pärlelv, värvitu kuni pruunikaskollane ja ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Nähtavaid osakesi sisaldavad või värvi muutnud sisuga viaalid tuleb hävitada.
7. Väljaarvutatud annuse põhjal tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus viaali(de)st kohe infusioonikotti lisada. Ravim ei sisalda säilitusainet. Kui manustamiskõlblikuks muudetud viaale ei kasutata kohe, võib neid hoida kuni 24 tundi külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C või enne lahjendamist toatemperatuuril (9 °C...25 °C) kuni 8 tundi. Mitte lasta külmuda. Pärast soovitatava säilitusaja lõppemist tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahusega viaalid hävitada.

Lahjendamine infusioonikotis

8. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse väljaarvutatud annus tuleb viaali(de)st välja tõmmata ja lisada infusioonikotti.
9. Tivdaki lahjendamiseks tuleb kasutada ühe järgmistest lahustest: dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahus, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus või Ringeri laktaadi süstelahus. Infusioonikott peab olema nii suur, et sinna mahuks piisavalt lahustit Tivdaki lõpliku kontsentratsioonini 0,7...2,4 mg/ml saavutamiseks.
10. Lahjendatud lahuse segamiseks tuleb kott ettevaatlikult ümber pöörata. Kotti ei tohi loksutada. Vältida kokkupuudet otsese päikesevalgusega.
11. Enne kasutamist tuleb infusioonikotti kontrollida visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni kergelt pärlelv, värvitu kuni pruunikaskollane ja ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Infusioonikotti ei tohi kasutada, kui selles täheldatakse tahkeid osakesi või värvimuutust.
12. Üheannuselisse viaali jäänud ravimpreparaadi kasutamata osa tuleb ära visata.

Manustamine

13. Kontrollige, et manustatud oleksid steroide sisaldavad ja vasokonstriktiivse toimega silmatilgad (vt lõik 4.2).
14. Pärast vasokonstriktiivse toimega silmatilkade manustamist katke silmad täielikult külmakottidega. Jätke need peale kogu infusiooni ajaks ja 30 minutiks pärast infusiooni lõppu. Kogu infusiooni jooksul silmade piirkonna jahutamise tagamiseks tuleb vajaduse korral külmakotte vahetada (vt lõik 4.2).
15. Infusioon tuleb manustada kohe 30 minuti jooksul, kasutades 0,2 µm avadega voolikulisese filtriga veeniteed.
16. Kui infusiooni ei manustata kohe, tuleb Tivdaki lahjendatud lahust hoida külmkapis, nagu on esitatud tabelis 5 (vt lõik 6.3). Kui lahust on hoitud esitatud piirmäärdest kauem, tuleb see hävitada. Mitte lasta külmuda. Pärast külmkapist väljavõtmist tuleb Tivdaki lahjendatud infusioonilahuse manustamine lõpetada 4 tunni jooksul (see hõlmab infusiooniega).

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1911/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JARAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Šveits

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1-104
1118 CL Schiphol
Madalmaad

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis. Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tivdak 40 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
tisotumabvedotiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks infusioonilahuse kontsentraadi pulbri viaal sisaldab 40 mg tisotumabvedotiini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 10 mg tisotumabvedotiini.

3. ABIAINED

Sisaldab ka järgmist: mannitool, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks infusiooniks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatlikult.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1911/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tivdak 40 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
tisotumabvedotiin
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tivdak 40 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber tisotumabvedotiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tivdak ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne kui teile Tivdaki manustatakse
3. Kuidas Tivdaki manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tivdaki säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tivdak ja milleks seda kasutatakse

Tivdak on vähiravim, mis sisaldab toimeainet tisotumabvedotiini.

Seda kasutatakse emakakaelavähi raviks täiskasvanutel. Tivdaki manustatakse inimestele, kellel on vähkkasvaja pärast eelnevat vähivastast ravi tagasi tulnud või levinud.

Tivdaki toimeaine on monoklonaalne antikeha (teatud tüüpi valk, mis on välja töötatud spetsiifilist sihtmärki ära tundma ja sellele kinnituma), mis on ühendatud vähirakke hävitama mõeldud aine monometüülauristatiin E-ga (MMAE). Monoklonaalne antikeha kinnitub mitut tüüpi vähirakkude pinnal suures koguses leiduvale koefaktoriks nimetatavale valgule ja toimetab MMAE vähirakkudesse. Vähirakkudesse viidud MMAE tapab vähirakke, häirides nende võimet jaguneda ja kasvada. Tivdak stimuleerib ka immuunsüsteemi (organismi loomulikku kaitsesüsteemi) ründama vähirakke ja need koostoimed eeldatavasti aeglustavad haiguse progresseerumist.

2. Mida on vaja teada enne kui teile Tivdaki manustatakse

Tivdaki ei tohi teile manustada

- kui olete tisotumabvedotiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Enne Tivdaki saamist teatage oma tervishoiutöötajale oma kõikidest haigustest, sh kui teil on:

- varem olnud probleeme nägemise või silmadega;
- perifeerne neuropaatia (närvikahjustus, mis põhjustab tuimus- või surisemistunnet kätes või jalgades);
- maksaprobleemid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Silmaprobleemid

Tivdak võib põhjustada probleeme silmadega, sh kuivsilmsust, silmade sügelemist, tunnet, et midagi on silmas, silmapunetust, silmavalu, liigset pisaravoolu, raskusi silma avamisel, rähma silma ümbruses, silmaärritust, põletus- või torkimistunnet silmas, nägemise halvenemist või ebanormaalset valgustundlikkust.

Enne Tivdakiga ravi alustamist suunatakse teid silmade uurimiseks silmaarsti vastuvõtule. Enne iga infusiooni (tilgutiga manustamist) kontrollib arst teie silmi ja küsib, kas te olete täheldanud silmaprobleemide nähte või sümptomeid. Kui teil tekivad või süvenevad silmaprobleemidele viitavad nähud või sümptomid, võidakse teid suunata silmaarsti vastuvõtule. Kui teil on silmaprobleemid, võib arst kuni nähtude või sümptomite leevenemiseni teie ravi ajutiselt katkestada või annust vähendada. Silmaprobleemide süvenemise korral võib arst teie ravi lõpetada.

Enne Tivdakiga ravi alustamist määrab arst teile 3 erinevat tüüpi silmatilku.

Silmadega seotud probleemide riski vähendamiseks võtke iga kord, kui teile Tivdaki manustatakse, silmatilgad endaga kaasa ja kasutage neid nii, nagu arst on juhendanud.

- Tilgutage steroidi sisaldavat ravimit 1 tilk mõlemasse silma 3 korda ööpäevas, alustades üks päev enne iga infusiooni, ja jätkake manustamist ettekirjutuse kohaselt kuni 3 päeva pärast iga infusiooni.
- Vahetult enne iga infusiooni peate mõlemasse silma tilgutama veresooni ahendavaid silmatilku.
- Ravi ajal Tivdakiga ja 30 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist peate kasutama libestavaid silmatilku iga päev mitu korda.

Enne infusiooni pannakse teie silmadele külmakotid ja need jäävad sinna infusiooni ajaks ja 30 minutiks pärast infusiooni.

Tivdakiga ravi ajal ei tohi kanda kontaktläätsi, välja arvatud juhul, kui arst on palunud teil neid kanda.

Närviprobleemid

Tivdak võib põhjustada probleeme närvidega (neuropaatiat), nt tuimust, surisemis- või põletustunnet kätes või jalgades või lihase nõrkust. Teatage kohe arstile, kui teil on närviprobleemide sümptomid. Sellisel juhul võib arst ravi ajutiselt katkestada või teie annust vähendada kuni sümptomite leevenemiseni. Sümptomite süvenemise korral võib arst teie ravi lõpetada.

Nahaprobleemid

Tivdak võib põhjustada raskeid nahaprobleeme, nt Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), mitmekujulist (multiformset) erüteemi (nahale moodustuvad punased laigud) ja bullooset dermatiiti (villid nahal). Nähud ja sümptomid on muu hulgas lööve, mis näeb välja nagu ringid (märklauasarnased lööbelemendid), naha ketendamine või koorumine, valulikud haavandid suus, ninas, kurgus või suguelundite piirkonnas, palavik või gripitaolised sümptomid või lümfisõlmede paistetus. Teatage kohe arstile, kui teil on raskete nahareaktsioonide sümptomid. Kuni sümptomite tekkepõhjuste väljaselgitamiseni võib arst teie ravi ajutiselt katkestada. Nahareaktsioonide süvenemise korral, ja kui need on kinnitatud, võib arst teie ravi lõpetada.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ega alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Tivdak

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile, kui võtate seennakkuste vastaseid ravimeid (nt ketokonasooli, itrakonasooli, posakonasooli, vorikonasooli) või viirusnakkuste vastaseid ravimeid (nt botsepreviiri, kobitsistaati, indinaviiri, nefasodooni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakvinaviiri, telapreviiri), sest need võivad suurendada Tivdaki kogust teie veres. Kui te võtate neid ravimeid regulaarselt, võib arst neid muuta ja määrata teile ravi ajaks mõne muu ravimi.

Teatage oma arstile, kui võtate bakteriaalsete nakkuste vastaseid ravimeid (nt klaritromütsiini, telitromütsiini, rifampitsiini), sest need võivad suurendada või vähendada Tivdaki kogust teie veres. Kui te võtate neid ravimeid regulaarselt, võib arst neid muuta ja määrata teile ravi ajaks mõne muu ravimi.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamise alustamist nõu oma arstiga.

Tivdak võib loodet kahjustada. Seda ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada.

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, kes kasutab Tivdaki, peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid selle ravimiga ravi ajal ja vähemalt 2 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Kui te olete mees ja kasutate Tivdaki ning teie partner on rasestumisvõimeline naine, peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast ravimi manustamise lõpetamist. Pidage nõu oma arstiga, millised rasestumisvastased vahendid sobivad teile kõige paremini.

Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima ja võib imikut kahjustada. Tivdakiga ravi ajal ja vähemalt 3 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist ei tohi last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te ei tunne ennast ravi ajal hästi, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

3. Kuidas Tivdaki manustatakse

Tivdaki manustatakse teile haiglas või kliinikus sellise ravi kogemusega arsti järelevalve all.

Kui palju teile Tivdaki manustatakse

Ravimi soovitatav annus on 2 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta (patsientidel kehakaaluga ≥ 100 kg kuni 200 mg), manustatuna iga 3 nädala järel. Arst otsustab, mitut ravikorda te vajate.

Kuidas teile Tivdaki manustatakse

Tivdaki manustatakse teile 30 minutit kestva veenisisesse infusiooni teel (tilgutiga). Kõrvaltoimete esinemise korral võib arst Tivdaki annust vähendada, ravi ajutiselt katkestada või alatiseks lõpetada. Infusiooni ajaks pannakse teie silmadele külmakotid ja neid hoitakse seal kuni 30 minutit pärast infusiooni.

Kui Tivdaki annus jääb vahele

On väga tähtis, et käiksite kõigil Tivdaki manustamise visiitidel. Kui teil jääb visiit vahele, võtke niipea kui võimalik järgmise annuse saamise aja plaanimise suhtes ühendust oma arstiga.

Kui te lõpetate Tivdaki saamise

Ravi Tivdakiga **ei tohi lõpetada**, välja arvatud juhul, kui te olete seda arutanud oma arstiga. Ravi lõpetamine võib ravimi toime peatada.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib mis tahes järgmine tõsine kõrvaltoime.

Väga sage (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- silma esiosa katva õhukese kihi põletik (konjunktiviit) või pupilli ja iirist katva läbipaistva kihi põletik (keratiit);
- närviprobleemid. Teatage kohe oma arstile, kui tunnete tuimust, surisemist või põletustunnet kätes või jalgades või lihastenõrkust.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- pupilli ja iirist katva läbipaistva kihi kahjustus või haavand (punktaatkeratiit, haavanduv keratiit) või silma esiosa katva õhukese kihi kahjustus või haavand (sidekesta ehk konjunktivi haavand);
- lauääre sissepöördumine (entroopium).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- rasked nahareaktsioonid. See ravim võib põhjustada nahaprobleeme, nagu Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), mitmekujulist (multiformset) erüteemi (nahale moodustuvad punased laigud) ja bullooset dermatiiti (villid nahal). Teatage kohe oma arstile, kui teil on mõni järgmine raske nahareaktsiooni näht või sümptom: nahareaktsioonid, mis näevad välja nagu ringid (märklauasarnased lööbeelemendid), süvenev lööve või sügelus, villid nahal või naha koorumine, valulikud haavandid suus, ninas, kurgus või suguelundite piirkonnas, palavik või gripitaolised sümptomid või lümfisõlmede paistetus;
- pupilli ja iirist katva läbipaistva kihi armistumine või muutus (sarvkesta armistumine, sarvkesta degeneratsioon) või silma esiosa katva õhukese kihi armistumine või muutus (sidekesta ehk konjunktivi armistumine);
- silmapõletik, mis põhjustab silmalau kleepumist silmamuna külge (sümblefaron).

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Muud kõrvaltoimed on loetletud allpool. Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist nimetatud kõrvaltoimet.

Väga sage (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- iiveldus;
- ninaverejooks;
- juuste väljalangemine (alopeesia);
- vere punaliblede vähesus (aneemia);
- kõhulahtisus;
- kõhukinnisus;
- söögiisu vähenemine;
- väsimus;
- kõhuvalu;
- lööve;

- kuivsilmsus;
- oksendamine;
- palavik
- energiapuudus (asteenia);
- kuiv või sügelev nahk (*pruritus*).

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- silmäärritus;
- vere valgeliblede vähesus (neutropeenias);
- silmalau põletik (blefariit) või silmalau näärmete põletik (meibomianiit);
- silma sügelemine;
- silmapunetus (silma hüperemia) või silma esiosa katva õhukese kihi punetus (sidekesta ehk konjunktivi hüperemia);
- silmalau sisekülje ja silmavalge vahel oleva koe põletik (episkleriit).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- pupilli ja iirist katva läbipaistva kihi kahjustus, ärritus, hägunemine ja õhenemine (sarvkesta erosioon, sarvkesta värvumine selle töötlemisel värvainega, keratopaatia, sarvkesta ärritus, sarvkesta hägunemine, sarvkesta õhenemine);
- silma sisse kasvavad ripsmekarvad (trihhiaas);
- palavik koos vere valgeliblede vähesusega (febriilne neutropeenias);
- silma esiosa katva õhukese kihi kahjustus, turse või põletik (sidekestahaigus, sidekesta erosioon, sidekesta abrasioon, sidekesta turse, mitteinfektsioosne konjunktiviit);
- silmalau turse, punetus või rähmasus (silmalau turse, silmalau paistetus, silmalau erüteem, lauääre rähmasus);
- ripsmete väljalangemine (madaroos);
- silmalau näärmete talitlushäire (tarsaalnäärme talitlushäire);
- silma ümbruse paistetus (periorbitaalne turse);
- sõlmeke silmalau sees (rahetera ehk halaasion).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi \(vt V lisa\)](#) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tivdaki säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Ärge säilitage infusioonilahuse kasutamata osa uuesti kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tivdak sisaldab

- Toimeaine on tisotumabvedotiin.
- Üks infusioonilahuse kontsentraadi pulbri viaal sisaldab 40 mg tisotumabvedotiini.

– Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 10 mg tisotumabvedotiini.

Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos ja mannitool.

Kuidas Tivdak välja näeb ja pakendi sisu

Tivdaki infusioonilahuse kontsentraadi pulber on valge kuni valkjas lüofiliseeritud kook või pulber.

Tivdaki tarnitakse karbis, milles on 1 klaasviaal.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1-104
1118 CL Schiphol
Madalmaad

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Biopharma S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ettevalmistamise ja manustamise juhisedManustamiskõlblikuks muutmise üheannuselises viaalis

1. Järgida tuleb tsütotoksiliste ravimpreparaatide käsitlemise ja hävitamise korda.
2. Manustamiseks mõeldud lahuse manustamiskõlblikuks muutmisel ja ettevalmistamisel tuleb kasutada nõuetekohast aseptilist tehnikat.
3. Soovitav annus ja vajaminevate viaalide arv tuleb välja arvutada patsiendi tegeliku kehakaalu põhjal.
4. Iga 40 mg viaal tuleb muuta manustamiskõlblikuks 4 ml steriilse süsteveega, mille tulemusena saadakse Tivdaki 10 mg/ml lahus.

5. Viaali tuleb aeglaselt keerutada, kuni selle sisu on täielikult lahustunud. Manustamiskõlblikuks muudetud viaali(de)l tuleb lasta seista. Viaali ei tohi loksutada. Vältida kokkupuudet otsese päikesevalgusega.
6. Kui see on lahuse ja konteineri puhul võimalik, tuleb parenteraalseid ravimpreparaate enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni kergelt pärleandav, värvitu kuni pruunikaskollane ja ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Nähtavaid osakesi sisaldavad või värvi muutnud sisuga viaalid tuleb hävitada.
7. Väljaarvutatud annuse põhjal tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus viaali(de)st kohe infusioonikotti lisada. Ravim ei sisalda säilitusainet. Kui manustamiskõlblikuks muudetud viaale ei kasutata kohe, võib neid hoida kuni 24 tundi külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C või enne lahjendamist toatemperatuuril (9 °C...25 °C) kuni 8 tundi. Mitte lasta külmuda. Pärast soovitatava säilitusaja lõppemist tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahusega viaalid hävitada.

Lahjendamine infusioonikotis

8. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse väljaarvutatud annus tuleb viaali(de)st välja tõmmata ja lisada infusioonikotti.
9. Tivdaki lahjendamiseks tuleb kasutada ühe järgmistest lahustest: dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahus, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus või Ringeri laktaadi süstelahus. Infusioonikott peab olema nii suur, et sinna mahuks piisavalt lahustit Tivdaki lõpliku kontsentratsioonini 0,7...2,4 mg/ml saavutamiseks.
10. Lahjendatud lahuse segamiseks tuleb kott ettevaatlikult ümber pöörata. Kotti ei tohi loksutada. Vältida kokkupuudet otsese päikesevalgusega.
11. Enne kasutamist tuleb infusioonikotti kontrollida visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge kuni kergelt pärleandav, värvitu kuni pruunikaskollane ja ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Infusioonikotti ei tohi kasutada, kui selles täheldatakse tahkeid osakesi või värvimuutust.
12. Üheannuselisse viaali jäänud ravimpreparaadi kasutamata osa tuleb ära visata.

Manustamine

13. Kontrollige, et manustatud oleksid steroide sisaldavad ja vasokonstriktiivse toimega silmatilgad (vt lõik 4.2).
14. Pärast vasokonstriktiivse toimega silmatilkade manustamist katke silmad täielikult külmakottidega. Jätke need peale kogu infusiooni ajaks ja 30 minutiks pärast infusiooni lõppu. Kogu infusiooni jooksul silmade piirkonna jahutamise tagamiseks tuleb vajaduse korral külmakotte vahetada (vt lõik 4.2).
15. Infusioon tuleb manustada kohe 30 minuti jooksul, kasutades 0,2 µm avadega voolikuisese filtriga veeniteed.
16. Kui infusiooni ei manustata kohe, tuleb Tivdaki lahjendatud lahust hoida külmkapis, nagu on esitatud tabelis 1. Kui lahust on hoitud esitatud piirmääradest kauem, tuleb see hävitada. Mitte lasta külmuda. Pärast külmkapist väljavõtmist tuleb Tivdaki lahjendatud infusioonilahuse manustamine lõpetada 4 tunni jooksul (see hõlmab infusiooniaega).

Tabel 1. Tivdaki lahjendatud lahuse külmkapis hoidmise tingimused

Infusioonilahuse ettevalmistamiseks kasutatud lahusti	Tivdaki lahuse säilitamistingimused (sh infusiooniaeg)
Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus	Kuni 18 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C
Dekstroosi 50 mg/ml (5%) süstelahus	Kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C
Ringeri laktaadilahus süstimiseks	Kuni 12 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.