

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tivdak 40 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, sisältää 40 mg tisotumabi-vedotiinia.

Käyttökuntoon saatettuna yksi ml infuusionestettä, liuosta, sisältää 10 mg tisotumabi-vedotiinia.

Tisotumabi-vedotiini koostuu täysin ihmisperäisestä IgG1-kappavasta-aineesta, joka on konjugoitu proteaasilla pilkkoutuvalla valiinisitrulliinilinkkerillä (vc-linkkerillä) monometyyliauristatiini E:hen (MMAE).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kakku tai jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tivdak on tarkoitettu monoterapiana uusiutunutta tai metastasoitunutta kohdunkaulan syöpää sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun syöpä on edennyt systeemisen hoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin tulee aloittaa Tivdak-hoito ja valvoa sitä. Silmähoidon ammattilaisen on tehtävä silmätutkimus, mukaan lukien näöntutkimus ja rakovalotutkimus, ennen ensimmäistä infuusiota ja kliinisen tarpeen mukaan (ks. ”Silmien hoito” tämän kohdan lopussa sekä kohdassa 4.4).

Annostus

Tivdak-valmisteen suositeltu annos on 2 mg/kg (≥ 100 kg:n painoisille potilaille enintään 200 mg) 3 viikon välein, kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Annosmuutokset

Suosittelut Tivdak-annoksen pienennysohjeet ovat taulukossa 1. Jos potilas ei siedä annosta 0,9 mg/kg, Tivdak-hoito pitää lopettaa pysyvästi.

Taulukko 1. Annoksen pienennysohjeet

	Annostaso
Aloitusannos	2 mg/kg (enintään 200 mg)
Annoksen ensimmäinen pienennyskerta	1,3 mg/kg (enintään 130 mg)
Annoksen toinen pienennyskerta	0,9 mg/kg (enintään 90 mg)

Suosituksien annosmuutoksista haittavaikutusten yhteydessä ovat taulukossa 2. Uusien silmäoireiden ilmaantuessa tai silmäoireiden pahentuessa potilas on lähetettävä mahdollisimman pian silmähoidon ammattilaisen vastaanotolle (ks. kohta 4.4).

Taulukko 2. Annosmuutokset

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Esiintyvyys	Annosmuutos
Sarveiskalvotulehdus	1. aste	Mikä tahansa	Keskeytä hoito, kunnes potilaan tila on kliinisesti stabiili; jatka hoitoa sitten samalla annoksella.
	2. aste	Ensimmäinen esiintymiskerta	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee $\leq$ 1. asteeseen; jatka hoitoa sitten yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
		Toinen esiintymiskerta	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee $\leq$ 1. asteeseen; jatka hoitoa sitten yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Jos haittavaikutus ei lievene $\leq$ 1. asteeseen, lopeta hoito pysyvästi.
		Kolmas esiintymiskerta	Lopeta hoito pysyvästi.
	3. tai 4. aste	Mikä tahansa	Lopeta hoito pysyvästi.
Sidekalvon haavauma	1. tai 2. aste	Ensimmäinen esiintymiskerta	Keskeytä hoito, kunnes potilaan tila on kliinisesti stabiili; jatka hoitoa sitten yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
		Toinen tai myöhempi esiintymiskerta	Keskeytä hoito, kunnes potilaan tila on kliinisesti stabiili; jatka hoitoa sitten yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Jos tilanne ei stabiloidu tai lievene, lopeta hoito pysyvästi.
	3. tai 4. aste	Mikä tahansa	Lopeta hoito pysyvästi.
Sidekalvon tai sarveiskalvon arpeutuminen tai kiintoluomi (symblefaron)	Kaikki vaikeusasteet	Mikä tahansa	Lopeta hoito pysyvästi.

Haittavaikutus	Vaikeusaste*	Esiintyvyys	Annosmuutos
Sidekalvotulehdus ja muut silmäreaktiot	1. aste	Mikä tahansa	Keskeytä hoito, kunnes potilaan tila on kliinisesti stabiili; jatka hoitoa sitten samalla annoksella.
	2. aste	Ensimmäinen esiintymiskerta	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee $\leq$ 1. asteeseen; jatka hoitoa sitten samalla annoksella.
		Toinen esiintymiskerta	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee $\leq$ 1. asteeseen; jatka hoitoa sitten yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Jos haittavaikutus ei lievene $\leq$ 1. asteeseen, lopeta hoito pysyvästi.
		Kolmas esiintymiskerta	Lopeta hoito pysyvästi.
	3. tai 4. aste	Mikä tahansa	Lopeta hoito pysyvästi.
Perifeerinen neuropatia	2. tai 3. aste	Mikä tahansa (perifeerisen neuropatian ilmaantuminen tai paheneminen)	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee $\leq$ 1. asteeseen; jatka hoitoa sitten yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
	4. aste	Mikä tahansa	Lopeta hoito pysyvästi.
Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset (mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä)	Epäilty (kaikki vaikeusasteet)	Mikä tahansa	Keskeytä hoito välittömästi ja konsultoi erikoislääkärää diagnoosin varmistamiseksi.
	Varmistettu 3. tai 4. aste	Mikä tahansa	Lopeta hoito pysyvästi.

*Toksisuuden vaikeusaste määriteltiin NCI-CTCAE v5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0) -kriteerien mukaisesti eli 1. aste on lievä, 2. aste on keskivaikea, 3. aste on vaikea-asteinen ja 4. aste on henkeä uhkaava.

Annosten saamattajääminen

Jos suunniteltu Tivdak-annos jää saamatta, se pitää antaa mahdollisimman pian. Antoaikataulua pitää muuttaa niin, että annosten välinen aika pysyy asianmukaisena.

Silmien hoito

Potilaiden pitää noudattaa seuraavia suosituksia silmiin liittyvien haittavaikutusten riskin vähentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Hoitavan lääkärin tekemä silmätutkimus

Hoitavan lääkärin pitää tutkia potilaan silmät, mukaan lukien normaali silmien liikkeiden hallinta, ennen jokaista infuusiota ja kysyä potilaalta, onko hänellä ollut silmiin liittyviä oireita tai löydöksiä. Jos silmiin liittyviä oireita tai löydöksiä havaitaan, potilas pitää lähettää silmähoidon ammattilaisen vastaanotolle (ks. kohta 4.4).

Paikallisesti käytettävät säilytysaineettomat kortikosteroidisilmätipat (esim. 0,1-prosenttinen deksametasoni 3 kertaa päivässä tai vastaava lääkärin määräyksen mukaisesti)

Potilasta pitää neuvoa tiputtamaan kumpaankin silmään 1 tippa 3 kertaa päivässä alkaen 1 päivää

ennen kutakin infuusiota ja jatkamaan silmätippojen käyttöä lääkärin määräyksen mukaisesti 3 päivän ajan kunkin infuusion jälkeen.

Paikallisesti käytettävät säilytysaineettomat silmien verisuonia supistavat silmätipat (esim. 0,2-prosenttinen brimonidiinitartraatti 3 tippaa silmää kohden tai vastaava lääkärin määräyksen mukaisesti)

Tipat pitää tiputtaa kumpaankin silmään juuri ennen kutakin infuusiota.

Kylmäpakkaukset

Silmien päälle pitää silmätippojen tiputtamisen jälkeen asettaa viilentävät silmätyyny ennen infuusion aloittamista, ja niitä pitää käyttää myös infuusion aikana ja 30 minuutin ajan infuusion jälkeen.

Paikallisesti käytettävät säilytysaineettomat kosteuttavat silmätipat

Potilaita pitää neuvoa tiputtamaan silmiin kosteuttavia silmätippoja useita kertoja joka päivä koko hoidon ajan ja 30 päivän ajan viimeisen Tivdak-annoksen jälkeen.

Piilolinssit

Potilaita pitää neuvoa välttämään piilolinssien käyttöä koko hoidon ajan, ellei silmähoidon ammattilainen kehota käyttämään niitä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

≥ 65-vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] > 60–90 ml/min) tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–60 ml/min), annosta ei tarvitse muuttaa. Tisotumabi-vedotiinia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCl 15 – < 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairautta (CrCl < 15 ml/min) sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (maksan vajaatoimintaa koskevien National Cancer Institute -kriteerien mukaan määriteltynä kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1 – 1,5 × viitearvojen yläraja [upper limit of normal, ULN] ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuus [ASAT-arvo] mikä tahansa tai kokonaisbilirubiinipitoisuus ≤ ULN ja ASAT-arvo > ULN), annosta ei tarvitse muuttaa. Koska lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla altistus kuitenkin oletettavasti suurenee, lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa kehotetaan varovaisuuteen. Tisotumabi-vedotiinia ei ole tutkittu keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Tivdak-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tivdak-valmiste annetaan laskimoon. Suositeltu annos on annettava 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon. Tisotumabi-vedotiinia ei saa antaa laskimoon paineella eikä bolusinjektiona.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Silmiin liittyvät haittavaikutukset

Tisotumabi-vedotiinihoitoa saaneilla potilailla esiintyi silmiin liittyviä haittavaikutuksia kaikissa kohdunkaulan syöpää sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Yleisimmät silmiin liittyvät haittavaikutukset olivat sidekalvotulehdus, kuivat silmät, sarveiskalvotulehdus ja silmäluomitulehdus.

Potilas pitää ennen ensimmäistä infuusiota ja kliinisen tarpeen mukaan lähettää silmähoidon ammattilaisen vastaanotolle kattavaa silmätutkimusta (mukaan lukien näöntutkimus ja rakovalotutkimus) varten. Hoitavan lääkärin pitää tutkia potilaan silmät, mukaan lukien normaali silmien liikkeen hallinta, ennen jokaista infuusiota ja kysyä potilaalta, onko hänellä ollut silmiin liittyviä oireita tai löydöksiä. Potilaita pitää seurata silmiin liittyvien oireiden ja löydösten ilmaantumisen ja pahenemisen varalta, ja potilas on tarvittaessa lähetettävä mahdollisimman pian silmähoidon ammattilaisen vastaanotolle. Potilaita pitää kehottaa ilmoittamaan viipymättä uusista tai pahenevista silmiin liittyvistä oireista tai löydöksistä. Haittavaikutuksen vaikeusasteen perusteella Tivdak-hoito pitää keskeyttää, annosta pienentää tai hoito lopettaa pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Potilaiden pitää noudattaa kohdassa 4.2 ”Silmien hoito” mainittuja suosituksia silmiin liittyvien haittavaikutusten riskin vähentämiseksi (ks. kohta 4.2).

Perifeerinen neuropatia

Tisotumabi-vedotiinin käytön yhteydessä on ilmennyt perifeeristä neuropatiaa, mukaan lukien 3. asteen tapahtumia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata neuropatian yleisoireiden, kuten parestesioiden, kihelmöinnin tai polttelevien tuntemusten, neuropaattisen kivun, lihasheikkouden tai dysestesian, havaitsemiseksi. Jos potilaalle ilmaantuu perifeeristä neuropatiaa tai perifeerisen neuropatian pahenemista, Tivdak-hoito voi olla tarpeen keskeyttää, annosta pienentää tai lopettaa hoito pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset

Tisotumabi-vedotiinihoitoa saaneille potilaille voi ilmaantua vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia, mukaan lukien kuolemaan johtava tai henkeä uhkaava Stevens–Johnsonin oireyhtymä. Potilaita pitää seurata vaikea-asteisten ihon haittavaikutusten oireiden tai löydösten havaitsemiseksi. Niitä voivat olla mm. kokardimaiset ihomuutokset, ihoreaktioiden paheneminen, rakkulat iholla tai ihon kuoriutuminen, kivuliaat haavaumat suussa, nenässä, nielussa tai sukupuolielinten alueella, kuume tai flunssan kaltaiset oireet ja turvonneet imusolmukkeet. Jos vaikea-asteisten ihon haittavaikutusten oireita tai löydöksiä ilmenee, Tivdak-hoito pitää keskeyttää välittömästi, kunnes reaktion syy on selvinnyt. Erikoislääkärin konsultointi varhaisvaiheessa on suositeltavaa, jotta varmistetaan parempi diagnostinen tarkkuus ja asianmukainen hoito. Jos 3. tai 4. asteen vaikea-asteinen ihon haittavaikutus, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä, varmistuu, Tivdak-hoito pitää lopettaa pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Alkio- ja sikiötoksisuus

Tisotumabi-vedotiini voi vaikutusmekanisminsa ja eläintutkimusten havaintojen perusteella raskaana olevalle naiselle annettuna vahingoittaa sikiötä, mukaan lukien aiheuttaa alkio- ja sikiötoksisuutta ja rakenteellisia epämuodostumia (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Ennen Tivdak-hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on varmistettava, onko nainen raskaana. Naisia, jotka voivat saada lapsia, on

neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä Tivdak-hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Kliinisistä tutkimuksista pois suljetut potilaat

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli seuraavia sairauksia: kliinisesti merkittävä aktiivinen silmän pinnan sairaus, jokin aiempi arpeuttava sidekalvotulehdusepisodi tai silmän Stevens–Johnsonin oireyhtymä, ≥ 2 . asteen perifeerinen neuropatia, kliinisesti merkittäviä vuotohäiriöitä tai -riskejä tai sydän- ja verisuoniriskejä (ks. kohta 5.1). Koska tietoja ei ole, tisotumabi-vedotiinin käytössä näille potilasryhmille pitää olla varovainen ja sitä voidaan käyttää vasta mahdollisten hyötyjen ja riskien tarkan yksilöllisen arvioinnin jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tisotumabi-vedotiinilla ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia.

CYP3A4:n estäjät, substraatit ja indusoiijat

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimukset

Kliiniset tutkimukset

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät: ketokonatsoli (voimakas CYP3A4:n estäjä) yhdessä toisen MMAE:ta sisältävän vasta-aineistetun solunsalpaajan kanssa suurensi MMAE-altistusta, mutta altistus vasta-aineistetulle solunsalpaajalle ei muuttunut. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien ja tisotumabi-vedotiinin samanaikaisesta käytöstä aiheutuisi todennäköisesti samankaltaisia vaikutuksia konjugoimattomaan MMAE:hen ja vasta-aineistettuun solunsalpaajaan. Voimakkailla CYP3A4:n estäjillä toteutettavassa hoidossa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta. Potilaita pitää seurata tarkoin haittavaikutusten havaitsemiseksi, jos tisotumabi-vedotiinia annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. bosepreviiri, klaritromysiini, kobisistaatti, indinaviiri, itrakonatsoli, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, vorikonatsoli) kanssa.

Voimakkaat CYP3A4:n indusoiijat: rifampisiini (voimakas CYP3A4:n indusoija) yhdessä toisen MMAE:ta sisältävän vasta-aineistetun solunsalpaajan kanssa pienensi MMAE-altistusta, mutta altistus vasta-aineistetulle solunsalpaajalle ei muuttunut. Voimakkaiden CYP3A4:n indusoiijien ja tisotumabi-vedotiinin samanaikaisesta käytöstä aiheutuisi todennäköisesti samankaltaisia vaikutuksia konjugoimattomaan MMAE:hen ja vasta-aineistettuun solunsalpaajaan.

Herkät CYP3A4:n substraatit: toisen MMAE:ta sisältävän vasta-aineistetun solunsalpaajan samanaikainen käyttö midatsolaamin (herkkä CYP3A4:n substraatti) kanssa ei vaikuttanut midatsolaamialtistukseen. Vastaavasti tisotumabi-vedotiini ei oletettavasti muuta altistusta CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituville lääkkeille.

In vitro -tutkimukset

Kuljettajajärjestelmät: MMAE on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti, mutta se ei ole P-gp:n estäjä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisille ja miehille

Ennen Tivdak-hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on varmistettava, onko nainen raskaana. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää kehottaa käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Miehiä, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen Tivdak-annoksen jälkeen.

Raskaus

Tisotumabi-vedotiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Tisotumabi-vedotiini voi vaikutusmekanisminsa ja eläimillä tehtyjen tutkimusten havaintojen perusteella raskaana olevalle naiselle annettuna vahingoittaa alkiota ja sikiötä, mukaan lukien aiheuttaa alkio- ja sikiötoksisuutta ja rakenteellisia epämuodostumia (ks. kohta 5.3).

Tivdak-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä tisotumabi-vedotiinihoitoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tisotumabi-vedotiini ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys pitää lopettaa Tivdak-hoidon ajaksi ja vähintään 3 viikoksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehtyjen tutkimusten havaintojen perusteella tisotumabi-vedotiini voi heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tisotumabi-vedotiinilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Haittavaikutukset, kuten silmiin liittyvät haittavaikutukset ja perifeerinen neuropatia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8), ovat mahdollisia, joten potilaita pitää kehottaa noudattamaan varovaisuutta ajaessaan moottoriajoneuvoa tai käyttäessään koneita, kunnes he ovat varmoja, ettei Tivdak-hoidosta aiheudu haittavaikutuksia. Potilaan kliininen tila pitää ottaa huomioon arvioitaessa potilaan kykyä suoriutua arviokykyä tai motorista tai kognitiivista toimintakykyä edellyttävistä toimista.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ellei toisin mainita, haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat sellaisten mistä tahansa syystä aiheutuneiden haittatapahtumien esiintyvyyksiin, jotka tunnistettiin 425 potilaalla, jotka altistuivat kliinisissä tutkimuksissa vähintään yhdelle laskimoon annetulle 2 mg/kg tisotumabi-vedotiiniannokselle 3,7 kuukauden (mediaani) aikana.

Yleisimmät haittavaikutukset (≥ 25 %) olivat perifeerinen neuropatia (39 %), pahoinvointi (37 %), nenäverenvuoto (33 %), sidekalvotulehdus (32 %), alopesia (31 %), anemia (27 %) ja ripuli (25 %).

Vaikea-asteisia (≥ 3 . aste) haittavaikutuksia esiintyi 56 %:lla potilaista. Yleisimmät vaikea-asteiset haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat anemia (10 %), perifeerinen neuropatia (6 %), väsymys (5 %), vatsakipu (3 %), neutropenia (3 %), oksentelu (2 %), voimattomuus (2 %) ja ripuli (2 %).

Vakavia haittavaikutuksia esiintyi 37 %:lla potilaista. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat vatsakipu (2 %), ummetus (2 %), kuume (2 %), perifeerinen neuropatia (2 %) ja oksentelu (2 %). Kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 2 %:lla potilaista.

Hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 15 %:lla tisotumabi-vedotiinia saaneista potilaista; yleisimmät hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat perifeerinen neuropatia (7 %), sidekalvotulehdus (2 %) ja sarveiskalvotulehdus (2 %).

Hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 37 %:lla potilaista; yleisimmät hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat sidekalvotulehdus (6 %), perifeerinen neuropatia (6 %) ja sarveiskalvotulehdus (3 %).

Annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 25 %:lla potilaista; yleisimmät annoksen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat perifeerinen neuropatia (6 %), sidekalvotulehdus (5 %) ja sarveiskalvotulehdus (3 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tisetumabi-vedotiinitutkimuksissa havaitut haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja Preferred Term -termien mukaisesti (ks. taulukko 3). Haittavaikutukset on lueteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa esiintyvyyden mukaisesti seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyden luokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintyvyyden luokka	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	anemia
	Yleinen	neutropenia
	Melko harvinainen	kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Hyvin yleinen	perifeerinen neuropatia ¹
Silmät	Hyvin yleinen	sidekalvotulehdus, kuivasilmäisyys ² , sarveiskalvotulehdus
	Yleinen	silmä-ärsytys ³ , blefariitti, pisteinen sarveiskalvotulehdus, haavainen sarveiskalvotulehdus, silmien kutina, silmien hyperemia, sidekalvon haavauma, entropium, sidekalvon hyperemia, episkleriitti, meibomiitti
	Melko harvinainen	sarveiskalvon eroosio, trikiaasi, sarveiskalvossa värjäymä diagnostisella väriaineella, sidekalvon arpeuma, sarveiskalvosairaus, sidekalvosairaus, sidekalvon eroosio, silmäluomen turvotus, madaroosi, Meibomin rauhasen toimintahäiriö, periorbitaalinen turvotus, kiintoluomi (symblefaron), luomirakkula, sidekalvon hankauma, sidekalvon turvotus, sarveiskalvon rappeuma, sarveiskalvoärsytys, sarveiskalvon samentuma, sarveiskalvon arpeuma, sarveiskalvon ohentuma, silmäluomen punoitus, silmäluomen reunan karstoittuminen, ei-infektiivinen sidekalvotulehdus, silmäluomen turpoaminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	pahoinvointi ⁴ , ripuli ⁵ , ummetus, vatsakipu ⁶ , oksentelu

Elinjärjestelmä	Esiintyvyyssluokka	Haittavaikutus
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	alopesia, ihottuma ⁷ , kutina
	Melko harvinainen	erythema multiforme, rakkulainen dermatiitti, Stevens–Johnsonin oireyhtymä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	väsytys, kuume, voimattomuus

¹Perifeerinen neuropatia käsittää seuraavat: perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen neuropatia, parestesiat, perifeerinen sensomotorinen neuropatia, lihasheikkous, perifeerinen motorinen neuropatia, hypestesia, kävelyn häiriö, hermosärky, polttelun tunne, demyelinoiva polyneuropatia, hermotoksisuus, polyneuropatia, tuntupuutos ja polttava tunne ihossa.

²Kuivasilmäisyys käsittää seuraavat: kuivat silmät ja lisääntynyt kyynelnesteen erityys.

³Silmä-ärsytys käsittää seuraavat: erite silmästä, silmäkipu, silmä-ärsytys ja silmän turvotus.

⁴Pahoinvointi käsittää seuraavat: pahoinvointi ja yökkäily.

⁵Ripuli käsittää seuraavat: ripuli ja maha-suolitulehdus.

⁶Vatsakipu käsittää seuraavat: vatsakipu, ylävatsakipu, epämukavat tuntemukset vatsassa, alavatsakipu ja vatsan aristus.

⁷Ihottuma käsittää seuraavat: ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, punoitus, ekseema, makulaarinen ihottuma, aknetyyppinen ihotulehdus, märkärakkulainen ihottuma, urtikaria, dermatiitti, allerginen dermatiitti, erytematoottinen ihottuma, ihoärsytys ja ihotoksisuus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Silmiin liittyvät haittavaikutukset

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia esiintyi 55 %:lla kliinisissä tutkimuksissa tisetumabi-vedotiinihoitoa saaneista 425:stä kohdunkaulan syöpää sairastaneesta potilaasta. Yleisimmät silmiin liittyvät haittavaikutukset olivat sidekalvotulehdus (32 %), kuivasilmäisyys (17 %), sarveiskalvotulehdus (12 %) ja silmäluomitulehdus (5 %). Silmiin liittyviä 3. asteen haittavaikutuksia esiintyi 3 %:lla potilaista. 3. asteen haavaista sarveiskalvotulehdesta raportoitiin 1,2 %:lla potilaista. Silmiin liittyviä 4. asteen haittavaikutuksia, mukaan lukien haavaista sarveiskalvotulehdesta, esiintyi 0,2 %:lla potilaista.

Silmiin liittyvää minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutusta koskevan tapahtuman ensimmäiseen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,2 kuukautta (vaihteluväli: 0–17,1). Silmiin liittyvät haittavaikutukset johtivat hoidon lopettamiseen 6 %:lla potilaista, hoidon keskeyttämiseen 13 %:lla potilaista ja annoksen pienentämiseen 12 %:lla potilaista. Niistä potilaista, joille silmiin liittyviä haittavaikutuksia ilmaantui, 59 %:lla haittavaikutus oli hävinnyt täysin ja 31 %:lla haittavaikutus oli lieventynyt osittain viimeisessä seurannassa. Niistä potilaista, joilla vielä oli silmiin liittyviä haittavaikutuksia viimeisessä seurannassa, 28 %:lla potilaista oli enintään 1. asteen haittavaikutus, 10 %:lla oli enintään 2. asteen haittavaikutus ja 3 %:lla oli enintään 3. asteen haittavaikutus. Potilailla, joilla tapahtumat hävisivät, tapahtumien häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli 0,59 kuukautta (vaihteluväli: 0–12,6) (ks. kohta 4.4).

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa esiintyi 39 %:lla kliinisissä tutkimuksissa tisetumabi-vedotiinihoitoa saaneista 425:stä kohdunkaulan syöpää sairastaneesta potilaasta; 6 %:lla oli 3. asteen perifeeristä neuropatiaa. Yleisimpiä minkä tahansa vaikeusasteen perifeeristä neuropatiaa koskevia tapahtumia olivat perifeerinen sensorinen neuropatia (23 %), perifeerinen neuropatia (5 %), parestesiat (4 %), perifeerinen sensomotorinen neuropatia (3 %) ja lihasheikkous (3 %).

Perifeeristä neuropatiaa koskevan minkä tahansa vaikeusasteen tapahtuman ensimmäiseen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,4 kuukautta (vaihteluväli: 0–11,3). Niistä potilaista, joille perifeeristä neuropatiaa ilmaantui, 18 %:lla haittavaikutus oli hävinnyt täysin ja 21 %:lla haittavaikutus oli lieventynyt osittain viimeisessä seurannassa. Niistä potilaista, joilla vielä oli perifeeristä neuropatiaa viimeisessä seurannassa, 45 %:lla potilaista oli enintään 1. asteen haittavaikutus, 27 %:lla oli enintään 2. asteen haittavaikutus ja 10 %:lla oli enintään 3. asteen

haittavaikutus. Potilailla, joilla tapahtumat hävisivät, tapahtumien häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli 0,72 kuukautta (vaihteluväli: 0–20,7) (ks. kohta 4.4).

Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset

Vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia, mukaan lukien erythema multiforme (0,7 %), rakkulaista dermatiittia (0,5 %) ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää (0,5 %), ilmaantui 1,6 %:lle kliinisissä tutkimuksissa tisotumabi-vedotiinihoitoa saaneista 425:stä kohdunkaulan syöpää sairastaneesta potilaasta. ≥ 3 . asteen vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia ilmaantui 0,5 %:lle potilaista, mukaan lukien yksi potilas, jolla haittavaikutus johti kuolemaan.

Vaikea-asteista ihon haittavaikutusta koskevan minkä tahansa vaikeusasteen tapahtuman ensimmäiseen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 0,2 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–0,9). Niistä potilaista, joille ilmaantui vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia, 43 %:lla haittavaikutus oli hävinnyt täysin viimeisessä seurannassa. Potilailla, joilla tapahtumat hävisivät, tapahtumien häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli 0,79 kuukautta (vaihteluväli: 0,5–2,3).

Ruoansulatuselimistön haittavaikutukset

Yleisimpiä minkä tahansa vaikeusasteen ruoansulatuselimistön haittoja, joita raportoitiin 425:llä kohdunkaulan syöpää sairastavalla tisotumabi-vedotiinihoitoa saaneella potilaalla, olivat pahoinvointi, ripuli, ummetus, vatsakipu ja oksentelu. Pahoinvointia ilmaantui 37 %:lle potilaista, ja ≥ 3 . asteen pahoinvointia todettiin 1 %:lla potilaista. Ripulia ilmaantui 25 %:lle potilaista, ja ≥ 3 . asteen ripuli todettiin 2 %:lla potilaista. Ummetusta ilmaantui 24 %:lle potilaista, ja ≥ 3 . asteen ummetusta todettiin 1 %:lla potilaista. Vatsakipua ilmaantui 22 %:lle potilaista, ja ≥ 3 . asteen vatsakipua todettiin 3 %:lla potilaista. Oksentelua ilmaantui 20 %:lle potilaista, ja ≥ 3 . asteen oksentelua todettiin 2 %:lla potilaista.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa tisotumabi-vedotiinihoitoa saaneista 425:stä kohdunkaulan syöpää sairastaneesta potilaasta 60 potilasta (14 %) oli ≥ 65 -vuotiaita. ≥ 3 . asteen haittavaikutuksia ilmeni 60 %:lla ≥ 65 -vuotiaista potilaista ja 55 %:lla < 65 -vuotiaista potilaista. Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 35 %:lla ≥ 65 -vuotiaista potilaista ja 38 %:lla < 65 -vuotiaista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tisotumabi-vedotiiniyliannoksen hoitoon ei tunneta vasta-ainetta. Yliannoksen yhteydessä potilasta on seurattava tarkoin haittavaikutusten varalta ja hänelle on annettava tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, muut monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekongruoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FX23

Vaikutusmekanismi

Tisotumabi-vedotiini on kudostekijään kohdentuva vasta-aineistettu solunsalpaaja. Kudostekijä on

solun pinnassa sijaitseva proteiini, joka ilmentyy erilaisissa kiinteissä kasvaimissa kohonneina määrinä normaalikudokseen verrattuna. Pieni molekyyli monometyyliauristiini E (MMAE) on mikrotubulusta häiritsevä aine, joka on kiinnittynyt vasta-aineeseen proteaasilla pilkkoutuvan linkkerin välityksellä. Tisotumabi-vedotiini sitoutuu kudostekijää ilmentäviin kasvainsoluihin, vasta-aineistetusta solunsalpaajasta ja kudostekijästä muodostunut kompleksi internalisoituu ja MMAE vapautuu paikallisesti proteolyttisen pilkkoutumisen välityksellä. MMAE häiritsee aktiivisesti jakautuvien solujen mikrotubulusverkostoa, jolloin solusykli pysähtyy ja tapahtuu apoptoottinen solukuolema.

Tisotumabilla ja/tai tisotumabi-vedotiinilla on osoitettu *in vitro* suoraa sytotoksisuutta kudostekijää ilmentävissä soluissa, sytotoksisuutta vieruskudoksissa, vasta-aineriippuvaista solutason sytotoksisuutta, vasta-aineriippuvaista solutason fagosittoosia ja immunogeenistä solukuolemaa.

Immunogeenisuus

Lääkevasta-aineita havaittiin yleisesti (5 %:lla kliinisissä tutkimuksissa). Lääkevasta-aineilla ei havaittu olevan vaikutusta farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen, mutta tiedot ovat vielä vähäisiä.

Sydämen elektrofysiologia

Tisotumabi-vedotiinin (2 mg/kg 3 viikon välein) vaikutusta QTc-aikaan tutkittiin 153 potilaalla. Tisotumabi-vedotiinilla ei annoksena 2 mg/kg 3 viikon välein ollut kliinisesti merkittävää QTc-aikaa pidentävää vaikutusta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kohdunkaulan syöpä

SGNTV-003

Tisotumabi-vedotiinin tehoa arvioitiin avoimessa, satunnaistetussa faasin 3 monikeskustutkimuksessa (SGNTV-003) 502:lla uusiutunutta tai metastasoitunutta kohdunkaulan syöpää sairastavalla potilaalla, jotka olivat saaneet yhden tai kaksi aiempaa systeemistä hoito-ohjelmaa, jotka käsittivät kahdesta valmisteesta koostuvan solunsalpaajahoidon (potilaat, jotka eivät olleet aiemmin altistuneet platinalle, sallittiin), joka sisälsi tai ei sisältänyt bevasitumabia ja jotakin PD-1:n/PD-L1:n estäjää, jos sellainen soveltui ja oli saatavilla. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 2 mg/kg tisotumabi-vedotiinia laskimoon 3 viikon välein tai tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoidoa (topotekaani, vinorelbini, gemsitabiini, irinotekaani tai pemetreksedi), kunnes sairaus eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Satunnaistaminen ositettiin ECOG-toimintakyvyn (0 vs 1), aiemman bevasitumabihoidon (kyllä vs ei), maantieteellisen alueen (Yhdysvallat, EU, muu) ja aiemman PD-1:n tai PD-L1:n estäjähoiton (kyllä vs ei) mukaan. Kasvaimessa todettava vaste arvioitiin ensimmäisten 30 viikon ajan 6 viikon välein ja sen jälkeen 12 viikon välein.

Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos heillä oli ensisijaisesti neuroendokriininen, lymfoidinen tai sarkomatoidei histologia, kliinisesti merkittävä aktiivinen silmän pinnan sairaus, jokin aiempi arpeuttava sidekalvotulehdusepisodi tai silmien Stevens–Johnsonin oireyhtymä, ≥ 2 . asteen perifeerinen neuropatia, kliinisesti merkittäviä vuotohäiriöitä tai -riskejä, mukaan lukien tiedossa oleva hyytymishäiriö, verisuonitulehduksesta johtuva diffuusi alveoliverenvuoto ja tiedossa oleva verenvuototaipumus, tai merkittäviä sydän- ja verisuonivaivoja tai -riskejä.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika (overall survival, OS). Keskeisiä toissijaisia päätetapahtumia olivat tutkijan RECIST v1.1 -kriteerien mukaan arvioima etenemättömyysaika (progression free survival, PFS) ja varmistettu objektiivinen vasteluku (objective response rate, ORR).

Satunnaistettujen 502 potilaan iän mediaani oli 50 vuotta (vaihteluväli: 26–80); 49 % oli valkoihoisia, 36 % oli aasialaisia ja 2 % oli mustaihoisia. Seitsemäntoista prosenttia potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita. Kaksikymmentä prosenttia potilaista oli latinalaisamerikkalaisia. Kuudellakymmenelläkolmella prosentilla potilaista oli levyepiteelikarsinooma, 32 %:lla oli adenokarsinooma ja 5 %:lla oli adenoskvamoosi histologia. ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (54 %) tai 1 (46 %). Kuusikymmentäyksi prosenttia potilaista oli saanut aiemmin yhden linjan systeemistä hoitoa ja 38 % oli saanut kaksi aiempaa linjaa systeemistä hoitoa. Kuusi potilasta (1,2 %) ei ollut ja 496 potilasta (99 %) oli saanut aiemmin platinaa sisältävää solunsalpaajahoitoa uusiutuneeseen tai metastasoituneeseen sairauteen. Kuusikymmentäneljä prosenttia potilaista oli saanut bevasitsumabia, ja 27 % potilaista oli saanut jotakin PD-1:n tai PD-L1:n estäjää osana aiempaa systeemistä hoitoaan.

Kun seurannan keston mediaani oli 10,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 10,3–11,6), SGNTV-003-tutkimuksessa osoitettiin tisetumabi-vedotiinihoidossa kokonaiselossaolon, etenemättömyysajan ja objektiivisen vasteluvun tilastollisesti merkitsevää paranemista solunsalpaajahoitoon verrattuna. Yhteenvedo tehon tuloksista on taulukossa 4 ja kuvissa 1 ja 2.

Taulukko 4. Tehon tulokset SGNTV-003-tutkimuksessa

Päätetapahtuma			Tisetumabi-vedotiini N = 253	Solunsalpaajahoito N = 249
Kokonaiselossaolo				
Potilaita, joilla tapahtumia, lkm (%)		123 (48,6)		140 (56,2)
Mediaani, kk (95 %:n luottamusväli)		11,5 (9,8–14,9)		9,5 (7,9–10,7)
Riskitiheyssuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)		0,70 (0,54–0,89)		
Kaksisuuntainen p-arvo		0,0038 ¹		
Etenemättömyysaika ²				
Potilaita, joilla tapahtumia, lkm (%)		198 (78,3)		194 (77,9)
Mediaani, kk (95 %:n luottamusväli)		4,2 (4,0–4,4)		2,9 (2,6–3,1)
Riskitiheyssuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)		0,67 (0,54–0,82)		
Kaksisuuntainen p-arvo		< 0,0001 ³		
Varmistettu objektiivinen vasteluku (CR + PR) ²				
Objektiivinen vasteluku (%) (95 %:n luottamusväli)		17,8 (13,3–23,1)		5,2 (2,8–8,8)
Vasteen kesto ⁴				
Mediaani, kk (95 %:n luottamusväli)		5,3 (4,2–8,3)		5,7 (2,8–NR)

CR = täydellinen vaste (complete response), NR = ei saavutettu (not reached), PR = osittainen vaste (partial response).

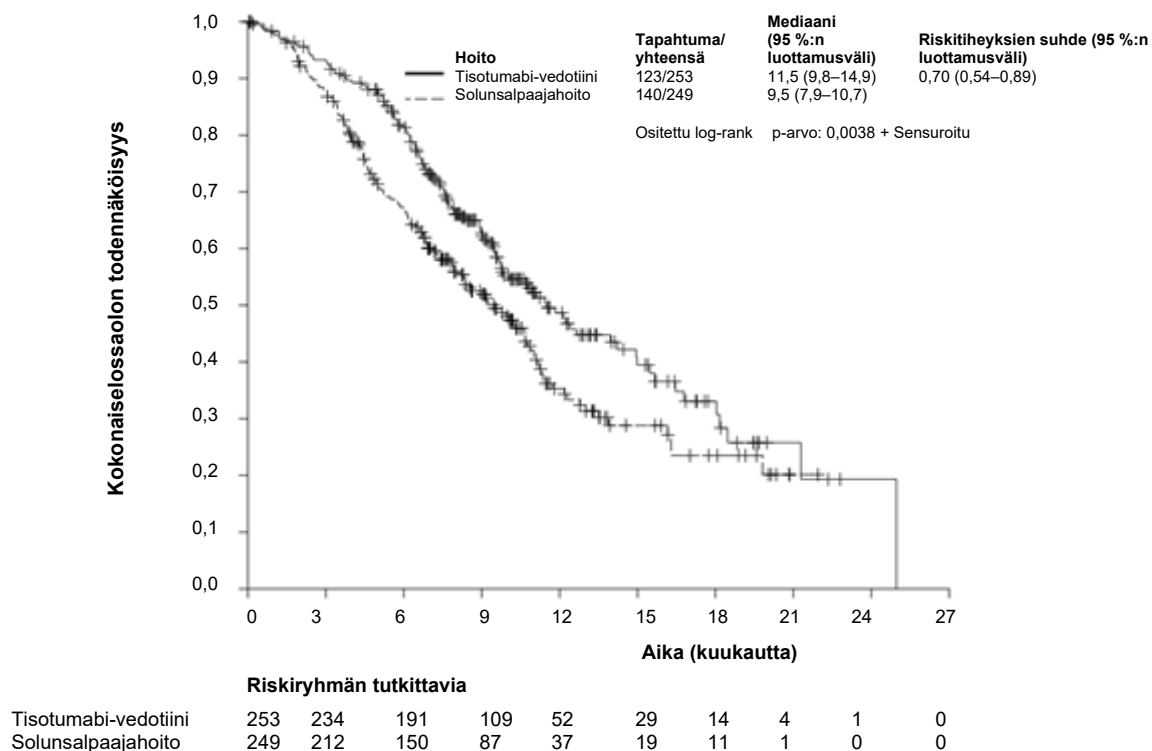
¹Tilastollisen merkitsevyyden raja-arvo on 0,0226 (kaksisuuntainen)

²Tutkijan RECIST v1.1 -kriteerien mukainen arvio

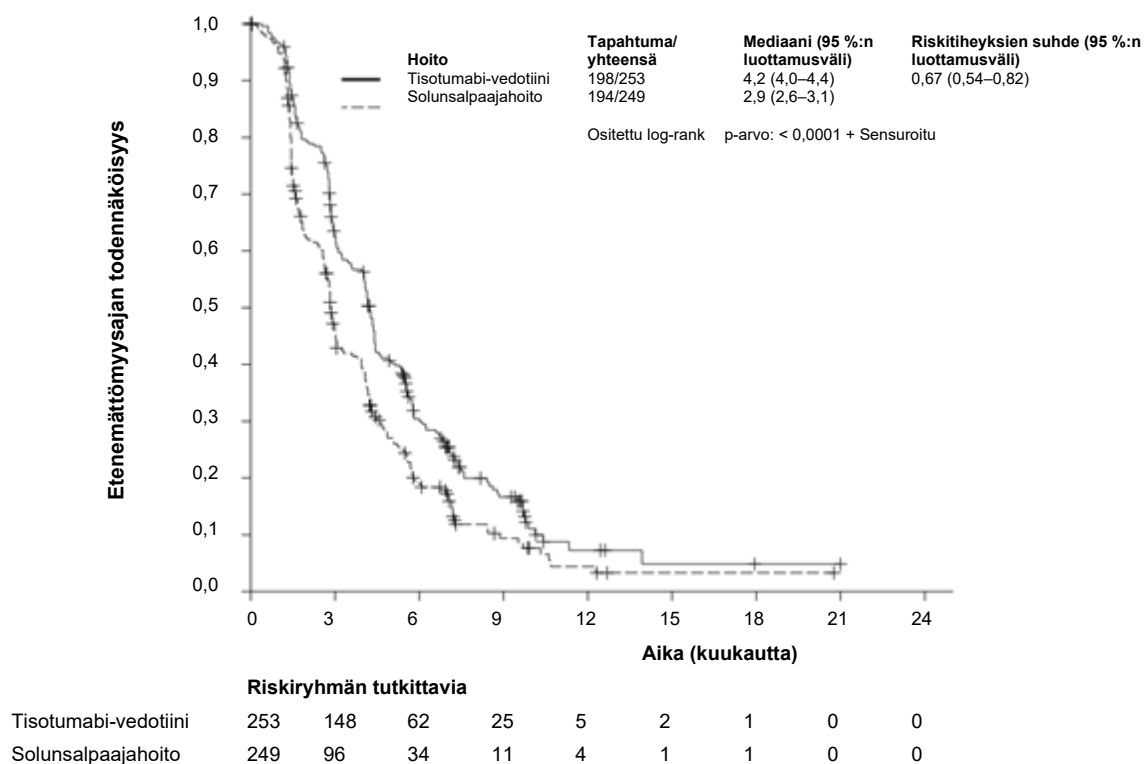
³Tilastollisen merkitsevyyden raja-arvo on 0,0453 (kaksisuuntainen)

⁴Perustuu potilaisiin, joilla on täydellisellä tai osittaisella vasteella varmistettu paras objektiivinen vaste (tisetumabi-vedotiini n = 45, solunsalpaajahoito n = 13)

Kuva 1. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-kuvaaja



Kuva 2. Etenemättömyysajan Kaplan–Meier-kuvaaja



Kokonaiselossaoloa ja etenemättömyysaikaa koskevat tehon tulokset olivat yleisesti yhdenmukaiset kaikissa ennalta määritellyissä potilaiden alaryhmissä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Tivdak-

valmisteen käytöstä kohdunkaulan syövän hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Tisotumabi-vedotiinin jakautumistilavuudeksi keskustilassa arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 3,10 l.

MMAE:sta 68–82 % sitoutui *in vitro* ihmisen plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Tisotumabi-vedotiinin kataboliaa ei ole tutkittu ihmisillä, mutta valmisteen oletetaan kataboloituvan pieniksi peptideiksi, aminohapoiksi, konjugoitumattomaksi MMAE:ksi ja konjugoitumattomiksi MMAE:hen liittyviksi metaboliiteiksi. Tisotumabi-vedotiini vapauttaa MMAE:ta proteolyyttisen pilkkoutumisen välityksellä, ja MMAE metaboloituu *in vitro* pääasiassa CYP3A4:n välityksellä. *In vivo* -tiedot eläimistä ja ihmisistä viittaavat siihen, että vain pieni osa tisotumabi-vedotiinista vapautuneesta MMAE:sta metaboloituu. MMAE:n metaboliittipitoisuuksia ihmisen plasmassa ei ole mitattu.

Eliminaatio

Tisotumabi-vedotiinin terminaalisen puoliintumisajan mediaani on populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella noin 4,04 vuorokautta ja MMAE:n terminaalinen puoliintumisaika on noin 2,56 vuorokautta. Tisotumabi-vedotiinin lineaarisesti puhdistumaksi arvioitiin 1,42 l/vrk, ja annoksen 2 mg/kg jälkeen arviolta noin 60 % annoksesta eliminoiduu lineaarisen puhdistuman (CL) kautta. Konjugoitumattoman MMAE:n puhdistumaksi arvioitiin 42,8 l/vrk. MMAE:n eliminaatiota näytti rajoittavan sen vapautumisnopeus tisotumabi-vedotiinista.

Erittyminen

Tisotumabi-vedotiinin erittymistä ei ole selvitetty täysin. Toisen MMAE:ta sisältävän vasta-aineistetun solunsalpaajan kerta-annoksen jälkeen 17 % annetusta MMAE:n kokonaisannoksesta havaittiin 1 viikon jakson aikana ulosteissa ja 6 % virtsassa pääasiassa muuttumattomana lääkeaineena. MMAE:n erittymisprofiiliin oletetaan olevan samankaltainen tisotumabi-vedotiinin annon jälkeen.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Iällä (21–81 vuotta) ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ole kliinisesti merkittävää vaikutusta tisotumabi-vedotiinin farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli

Sukupuolella ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ole kliinisesti merkittävää vaikutusta tisotumabi-vedotiinin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Tisotumabi-vedotiini- ja MMAE-altistuksissa ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella havaittu kliinisesti merkittäviä eroja niiden potilaiden välillä, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma; CrCl > 60–90 ml/min, n = 142) tai keskivaikea (CrCl 30–60 ml/min, n = 42) munuaisten vajaatoiminta tai joiden munuaisten toiminta oli normaali. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan tai loppuvaiheen munuaissairauden (riippumatta siitä, saiko potilas dialyysihoitoa vai ei) vaikutusta tisotumabi-vedotiinin ja MMAE:n farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Tisotumabi-vedotiinialtistuksissa ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella havaittu kliinisesti merkittäviä eroja vertailtaessa potilaita, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1-1,5 \times \text{ULN}$ ja ASAT mikä tahansa tai kokonaisbilirubiinipitoisuus $\leq \text{ULN}$ ja ASAT $> \text{ULN}$, $n = 58$) ja joiden maksan toiminta oli normaali, kun taas MMAE-altistukset olivat lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 37 % suuremmat kuin potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali. Keskivaikean tai vaikean maksan vajaatoiminnan tai maksansiirron vaikutusta tisotumabi-vedotiinin tai konjugoitumattoman MMAE:n farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Altistus-vasteanalyysissa, joka koski annosta 2 mg/kg 3 viikon välein, suurempaan tisotumabi-vedotiinialtistukseen liittyi joidenkin haittavaikutusten (esim. silmiin liittyvien ≥ 2 . asteen haittavaikutusten) suurempi ilmaantuvuus ja pienempään altistukseen liittyi heikompi teho.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen toksisuus

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevat tutkimukset tehtiin tisotumabi-vedotiinilla siten, että altistus oli noin 2,3–4,3-kertainen verrattuna ihmisen AUC-arvoon (käyrän alle jäävään pinta-alaan) suositellun kliinisen annoksen yhteydessä. Ihovaurioita havaittiin apinoilla tehdyssä toistuvaa altistusta koskeneessa tutkimuksessa (13 viikkoa), jossa annos oli ≥ 3 mg/kg. Ihomuutokset korjautuivat täysin 6 viikon toipumisjakson loppuun mennessä. Sekä rotilla että jaavanmakakeilla MMAE:n ja tisotumabi-vedotiinin (vain apinoille annoksella ≥ 3 mg/kg) antamisesta aiheutui korjautuvaa luuydintoksisuutta ja siihen liittyviä vaikutuksia ääreisverisoluihin. Apinoille annoksella 5 mg/kg annetun tisotumabi-vedotiinihoidon (13 viikkoa) jälkeen havaittiin silmien ja sidekalvon punoitusta ja turvotusta (joihin saattoi liittyä eritteitä) ja/tai sidekalvotulehduksia. Nämä havainnot hävisivät 6 viikon toipumisjakson jälkeen.

Karsinogeenisuus

Tisotumabi-vedotiinilla tai MMAE:lla ei ole tehty karsinogeenisuutta koskevia eläintutkimuksia.

Genotoksisuus

MMAE oli rotan luuytimen mikrotumatutkimuksessa *in vivo* aneugeenisen mekanismin kautta genotoksisuuden suhteen positiivinen.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Tisotumabi-vedotiinilla tai MMAE:lla ei ole tehty varsinaisia hedelmällisyyttä koskevia eläintutkimuksia. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien tutkimusten tulokset kuitenkin osoittavat, että tisotumabi-vedotiini voi heikentää urosten ja naaraiden hedelmällisyyttä.

Tisotumabi-vedotiinia saaneilla jaavanmakakeilla tehdyn 13 viikkoa kestäneen toistuvaa altistusta koskeneen tutkimuksen tulokset osoittivat kiveksissä siementiehyen atrofiaa ja siittiöiden puuttumista, siittiömäärän vähenemistä ja lisäkiveksissä epiteelin vakuolisaatiota. Muutoksiin liittyi kivesten koon pienenemistä sekä siittiöiden ja siittiöiden liikkuvuuden vähenemistä tai täydellistä puuttumista, kun annettu annos oli 1, 3 ja 5 mg/kg, mikä vastaa noin 0,5–4-kertaista ihmisen systeemistä altistusta (AUC:n perusteella) suositellulla kliinisellä annoksella. Kiveksiin ja lisäkiveksiin liittyvät havainnot annosten 3 ja 5 mg/kg yhteydessä olivat korjautuneet osittain ja annoksen 1 mg/kg yhteydessä ne olivat korjautuneet täysin 6 viikon kuluttua annoksen jälkeen.

Muilla MMAE:ta sisältävillä vasta-aineistetuilla solunsalpaajilla tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia munasarjoihin. Nuorille jaavanmakakinaaraille annettujen annosten (≥ 3 mg/kg viikoittain 4 viikon ajan) yhteydessä havaittiin

vähäistä ja kohtalaista sekundaari- ja tertiaarifollikkelien vähenemistä tai niiden puuttuminen. Näiden vaikutusten häviämisestä havaittiin viitteitä 6 viikkoa valmisteen annon päättymisen jälkeen, eikä primordiaalfollikkeleissa havaittu muutoksia.

Tisotumabi-vedotiinilla ei ole tehty lisääntymistä koskevia eläintutkimuksia lisääntymiseen ja sikiön kehitykseen liittyvien vaikutusten arvioimiseksi. Raskaana olevalle naiselle annettu tisotumabi-vedotiini voi vaikutusmekanisminsa ja eläintutkimuksista saatujen havaintojen perusteella vahingoittaa alkiota ja sikiötä. Tiineille rotille organogeneesin aikana (gestaatiopäivät 6 ja 13) laskimoon annetusta MMAE:sta aiheutui resorptioiden, implantaation jälkeisten keskenmenojen, varhaisten synnytysten, elinkykyisten sikiöiden menetysten sekä alkioon ja sikiöön kohdistuvan teratogeenisen toksisuuden lisääntymistä annoksen ollessa 0,2 mg/kg (noin 0,5 kertaa ihmisen AUC suositellun annoksen yhteydessä).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
Sakkarooosi
D-mannitoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

5 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos injektiopullossa

Käyttökuntoon saatetun liuoksen kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa tai enintään 8 tuntia 9–25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä välittömästi, ellei käyttökuntoon saattamisessa käytetty menetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimennettu liuos infuusiopussissa

Laimennetun liuoksen kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi osoitetut kestoajat mainitaan taulukossa 5.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu liuos on käytettävä välittömästi, ellei laimentamisessa käytetty menetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Taulukko 5. Laimennetun Tivdak-liuoksen säilytysolosuhteet jääkaapissa

Infuusioliuoksen valmistamiseen käytettävä liuotin	Laimennetun Tivdak-liuoksen säilytysolosuhteet (mukaan lukien infuusioaika)
9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste	enintään 18 tuntia 2–8 °C:ssa
50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioneste	enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa
Ringerin laktaatti-injektioneste	enintään 12 tuntia 2–8 °C:ssa

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 ml:n tyypin I lasinen injektiopullo, jossa on harmaa butyylikumitulppa, tulppa ja päällysosa, 20 mm:n sinetti, jossa on hopeanvärinen alumiinikorkki ja tummanpunainen levy. Yksi kartonkikotelo sisältää 1 injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Käyttökuntoon saattaminen kerta-annoksen sisältävässä injektiopullossa

1. Noudata sytostaattien asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevia menettelytapoja.
2. Käytä antoa varten tarkoitettujen liuosten käyttökuntoon saattamisessa ja valmistelussa asianmukaista aseptista tekniikkaa.
3. Laske suositeltu annos potilaan todellisen painon perusteella määrittääksesi injektiopullojen tarvittavan lukumäärän.
4. Saata kukin 40 mg:n injektiopullo käyttökuntoon 4 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 10 mg/ml Tivdak-liuos.
5. Pyörittele kutakin injektiopulloa hitaasti, kunnes sisältö on täysin liuennut. Anna käyttökuntoon saatet(tu)je(n) injektiopullo(je)n tekeytyä. Injektiopulloa ei saa ravistaa. Ei saa altistaa suoralle auringonvalolle.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkistettava ennen antoa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta, jos se on liuoksen ja pakkauksen suhteen mahdollista. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitää olla kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai ruskehtavankeltaista eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Jos näkyviä hiukkasia tai värimuutoksia havaitaan, hävitä injektiopullo.
7. Injektiopullo(i)ssa oleva käyttökuntoon saatettu liuos pitää lisätä lasketun annoksen mukaisesti välittömästi infuusiopussiin. Tämä valmiste ei sisällä säilytysainetta. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttökuntoon saatettuja injektiopulloja voidaan ennen laimentamista säilyttää enintään 24 tuntia jääkaapissa 2–8 °C:ssa tai huoneenlämmössä (9–25 °C) enintään 8 tuntia. Ei saa jäätyä. Hävitä käyttökuntoon saatettua liuosta sisältävät käyttämättömät injektiopullot suositellun säilytysajan umpeuduttua.

Laimentaminen infuusiopussissa

8. Vedä laskettu määrä käyttökuntoon saatettua liuosta injektiopullo(i)sta ja siirrä se infuusiopussiin.
9. Laimenna Tivdak-valmiste johonkin seuraavista: 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioneste, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste tai Ringerin laktaatti-injektioneste. Infuusiopussin koon pitää olla riittävä, jotta laimennettaessa saadaan lopulliseksi pitoisuudeksi 0,7–2,4 mg/ml Tivdak-valmistetta.
10. Sekoita laimennettua liuosta kääntelemällä infuusiopussia varovasti. Infuusiopussia ei saa ravistaa. Ei saa altistaa suoralle auringonvalolle.

11. Tarkista infuusiopussi ennen käyttöä silmämääräisesti, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitää olla kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai ruskehtavankeltaista eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Infuusiopussia ei saa käyttää, jos hiukkasia tai värimuutoksia havaitaan.
12. Hävitä kerta-annoksen sisältävään injektiopulloon käyttämättä jäävä osa.

Anto

13. Varmista, että potilaalle annetaan kortikosteroidisilmätippoja ja silmien verisuonia supistavia silmätippoja (ks. kohta 4.2).
14. Kun verisuonia supistavat silmätipat on tiputettu, peitä silmät kokonaan kylmäpakkauksilla ja jätä kylmäpakkaukset paikoilleen infuusion ajaksi ja vielä 30 minuutiksi infuusion jälkeen. Vaihda kylmäpakkauksia tarvittaessa infuusion aikana, jotta silmien alue pysyy kylmänä (ks. kohta 4.2).
15. Anna infuusio välittömästi 30 minuutin kestoisena käyttämällä laskimoletkua, jossa on 0,2 mikrometrin letkunsisäinen (in-line) suodatin.
16. Jos infuusiota ei anneta välittömästi, säilytä laimennettua Tivdak-liuosta jääkaapissa taulukon 5 ohjeiden mukaisesti (ks. kohta 6.3). Jos säilytysaika ylittää mainitut aikarajat, hävitä valmiste. Ei saa jäätyä. Kun valmiste on otettu jääkaapista, laimennetun Tivdak-infusioliuoksen annos on päätyttävä 4 tunnin kuluessa (mukaan lukien infuusioaika).

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYN TILUVAN HALTIJA

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Tanska

8. MYYN TILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1911/001

9. MYYN TILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. maaliskuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Sveitsi

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Tanska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla. Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tivdak 40 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
tisotumabi-vedotiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, sisältää 40 mg tisotumabi-vedotiinia. Käyttökuntoon saatettuna yksi ml liuosta sisältää 10 mg tisotumabi-vedotiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös D-mannitolia, L-histidiiniä, L-histidiinihydrokloridimonohydraattia, sakkaroosia

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Infuusiona laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa ravistaa.

Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti: käsittele varoen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1911/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnusteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tivdak 40 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
tisotumabi-vedotiini
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Vain laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 mg

6. MUUTA

Sytostaatti

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tivdak 40 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos tisotumabi-vedotiini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tivdak on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tivdak-valmistetta
3. Miten Tivdak-valmiste annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tivdak-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tivdak on ja mihin sitä käytetään

Tivdak on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on tisotumabi-vedotiini.

Sitä käytetään aikuisille kohdunkaulan syövän hoitoon. Tivdak-hoitoa annetaan, kun syöpä on uusiutunut tai levinnyt aiemman syöpähoidon jälkeen.

Tivdak-valmisteen vaikuttava aine on monoklonaalinen vasta-aine (eräänlainen valkuaisaine eli proteiini, joka on kehitetty tunnistamaan tietty kohde ja kiinnittymään siihen). Vasta-aine on yhdistetty MMAE:hen eli aineeseen, jonka tarkoituksena on tappaa syöpäsoluja. Monoklonaalinen vasta-aine kiinnittyy valkuaisaineeseen, jonka nimi on kudostekijä. Sitä on suurina pitoisuuksina monenlaisten syöpäsolujen pinnalla, ja se kuljettaa MMAE:n syöpäsolujen sisään. Syöpäsolujen sisään päästyään MMAE tappaa syöpäsolut häiritsemällä niiden kykyä jakautua ja kasvaa. Tivdak myös stimuloi immuunijärjestelmää (elimistön luonnollista puolustusjärjestelmää) hyökkäämään syöpäsoluja vastaan, ja näiden kahden vaikutuksen oletetaan yhdessä hidastavan sairauden etenemistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tivdak-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Tivdak-valmistetta

- jos olet allerginen tisotumabi-vedotiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Ennen kuin saat Tivdak-valmistetta, kerro lääkärille kaikista sairauksistasi ja etenkin

- jos sinulla on aiemmin ollut näkökykyyn tai silmiin liittyviä ongelmia
- jos sinulla on perifeeristä neuropatiaa (hermovaurio, josta aiheutuu käsien tai jalkojen puutumista tai kihelmöintiä)
- jos sinulla on maksavaivoja.

Varoitukset ja varotoimet

Silmävaivat

Tivdak-valmisteesta voi aiheutua silmävaivoja, kuten silmien kuivuutta, silmien kutinaa, rikantunnetta silmässä, silmien punoitusta, silmäkipua, runsasta kyynelvuotoa, vaikeuksia avata silmää, eritteen karstoittumista silmän ympärille, silmä-ärsytystä, kirvelyn ja pistelyn tunnetta silmässä, näkökyvyn heikkenemistä tai poikkeavaa herkkyyttä valolle.

Ennen Tivdak-hoidon aloittamista saat lähetteen silmähoidon ammattilaiselle silmätutkimusta varten. Lääkäri tutkii silmäsi aina ennen kuin infuusio (tiputus) annetaan ja kysyy, onko sinulla ollut silmävaivojen oireita tai löydöksiä. Saatat saada lähetteen silmähoidon ammattilaiselle, jos sinulle ilmaantuu silmävaivojen uusia oireita tai merkkejä tai jos silmävaivojen oireet ja merkit pahenevat. Jos sinulla on silmävaivoja, lääkäri saattaa keskeyttää hoitosi tai pienentää annostasi, kunnes oireet tai merkit ovat lieventyneet. Jos silmävaivat pahenevat, lääkäri saattaa lopettaa hoitosi.

Lääkäri määrää sinulle kolmenlaisia silmätippoja ennen Tivdak-hoidon aloittamista.

Ota silmätipat mukaasi aina, kun sinulle annetaan Tivdak-valmistetta, ja käytä niitä lääkärin ohjeiden mukaan, jotta vähennät silmävaivojen riskiä:

- tiputa kumpaankin silmään 1 steroiditippa 3 kertaa päivässä alkaen 1 päivä ennen kutakin infuusiota ja jatka silmätippojen käyttöä lääkärin määräyksen mukaisesti 3 päivän ajan kunkin infuusion jälkeen
- tiputa kumpaankin silmään verisuonia supistavia silmätippoja juuri ennen kutakin infuusiota
- käytä kosteuttavia silmätippoja useita kertoja päivässä koko hoidon ajan ja 30 päivän ajan viimeisen Tivdak-annoksen jälkeen.

Silmiesi päälle asetetaan ennen infuusiota kylmäpakkaukset ja niiden annetaan olla paikoillaan vielä 30 minuuttia infuusion jälkeen.

Älä käytä Tivdak-hoidon aikana piilolinsskejä, ellei lääkäri ole kehottanut käyttämään niitä.

Hermo-ongelmat

Tivdak-valmisteesta voi aiheutua hermo-ongelmia (neuropatiaa), kuten käsien tai jalkojen puutumista, kihelmöintiä tai polttelun tunnetta tai lihasheikkoutta. Jos sinulla on hermo-ongelmien oireita, kerro siitä heti lääkärille. Jos niitä ilmenee, lääkäri saattaa keskeyttää hoidon tai pienentää annostasi, kunnes oireet ovat lieventyneet. Jos oireesi pahenevat, lääkäri saattaa lopettaa hoitosi.

Iho-ongelmat

Tivdak-valmisteesta voi aiheutua vaikea-asteisia iho-ongelmia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme (punaisten laikkujen muodostuminen iholle) ja rakkulaista ihottumaa (rakkuloita ihossa). Oireita ja löydöksiä ovat mm. ihottuma, joka näyttää renkailta (maalitaulua muistuttavia muutoksia), rakkuloita iholla tai ihon kuoriutumista, kivuliaita haavoja tai haavaumia suussa, nenässä, nielussa tai sukupuolielinten alueella, kuumetta tai flunssan kaltaisia oireita tai imusolmukkeiden turvotusta. Jos sinulla on vaikea-asteisten ihoreaktioiden oireita tai löydöksiä, kerro siitä heti lääkärille. Lääkäri saattaa keskeyttää hoidon, kunnes oireiden syy on selvillä. Jos ihoreaktio pahenee tai varmistuu, lääkäri saattaa lopettaa hoitosi.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Tivdak

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos käytät lääkkeitä sieni-infektioiden hoitoon (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli) tai virusinfektioiden hoitoon (esim. bosepreviiri, kobisistaatti, indinaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri), sillä ne voivat lisätä Tivdak-valmisteen määrää veressä. Jos tavallisesti käytät näitä lääkkeitä, lääkäri saattaa muuttaa lääkitystäsi ja määrätä hoidon ajaksi jonkin toisen lääkkeen.

Kerro lääkärille, jos käytät lääkkeitä bakteeri-infektioiden hoitoon (esim. klaritromysiini, telitromysiini, rifampisiini), sillä ne voivat lisätä tai vähentää Tivdak-valmisteen määrää veressä. Jos tavallisesti käytät näitä lääkkeitä, lääkäri saattaa muuttaa lääkitystäsi ja määrätä hoidon ajaksi jonkin toisen lääkkeen.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tivdak voi vahingoittaa sikiötä. Et saa käyttää tätä lääkettä, jos olet raskaana.

Jos olet Tivdak-valmistetta käyttävä nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 2 kuukauden ajan tämän lääkkeen käytön päättymisen jälkeen. Jos olet Tivdak-valmistetta käyttävä mies ja kumppanisi voi tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan tämän lääkkeen käytön päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa siitä, millainen on oikea ehkäisy sinulle.

Ei tiedetä, erittykö tämä lääke äidinmaitoon ja voiko se vahingoittaa se vauvaa. Älä imetä Tivdak-hoidon aikana äläkä vähintään 3 viikkoon hoidon lopettamisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja moottoriajoneuvoa äläkä käytä koneita, jos olet huonovointinen hoidon aikana.

3. Miten Tivdak-valmiste annetaan

Saat Tivdak-valmisteen sairaalassa tai klinikalla tällaisten hoitojen antamiseen perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Miten paljon Tivdak-valmistetta saat

Suositteltu annos tätä lääkettä on 2 mg painokiloa kohden (≥ 100 kg:n painoisille potilaille enintään 200 mg) 3 viikon välein annettuna. Lääkäri päättää, miten monta hoitokertaa tarvitset.

Miten saat Tivdak-valmisteen

Saat Tivdak-valmisteen 30 minuutin kestoisena infuusiona (tiputuksena) laskimoon. Jos sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia, lääkäri voi pienentää Tivdak-annostasi, keskeyttää hoidon tilapäisesti tai lopettaa sen kokonaan. Silmiesi päälle asetetaan infuusion ajaksi kylmäpakkaukset, ja niiden annetaan olla paikoillaan vielä 30 minuuttia infuusion jälkeen.

Jos Tivdak-annos jää saamatta

On hyvin tärkeää käydä kaikilla vastaanottokäynneillä saamassa Tivdak-hoito. Jos vastaanottokäynti jää väliin, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian sopiaksesi, milloin seuraava annos voidaan antaa.

Jos lopetat Tivdak-hoidon

Älä lopeta Tivdak-hoitoa, ellet ole keskustellut siitä lääkärin kanssa. Hoidon lopettaminen voi aiheuttaa lääkkeen vaikutuksen lakkaamisen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut mahdolliset haittavaikutukset voivat olla vakavia:

Kerro heti lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista.

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä):

- silmän etuosaa peittävän ohuen kalvon tulehdus (sidekalvotulehdus) tai mustuaista ja värikalvoa peittävän kirkkaan kerroksen tulehdus (sarveiskalvotulehdus).
- hermo-ongelmat. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu käsien tai jalkojen puutumista, kihelmöintiä tai polttelun tunnetta tai lihasheikkoutta.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä):

- mustuaista ja värikalvoa peittävän kirkkaan kerroksen vaurio tai haavauma (pisteinen sarveiskalvotulehdus, haavainen sarveiskalvotulehdus) tai silmän etuosaa peittävän ohuen kalvon vaurio tai haavauma (sidekalvon haavauma).
- silmäluomen kääntyminen sisäänpäin (entropium).

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta):

- vaikea-asteiset ihoreaktiot. Tästä lääkkeestä voi aiheutua ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme (punaisten laikkujen muodostuminen iholle) ja rakkulaista ihottumaa (rakkuloita ihossa). Kerro heti lääkärille, jos sinulla on jokin näistä vaikea-asteisen ihoreaktion oireista tai merkeistä: rengasmainen ihoreaktio (maalitaulua muistuttavia ihomuutoksia), ihottumaa tai kutinaa, joka pahenee jatkuvasti, rakkuloita iholla tai ihon kuoriutumista, kivuliaita haavoja tai haavaumia suussa, nenässä, nielussa tai sukupuolielinten alueella, kuumetta tai flunssan kaltaisia oireita tai imusolmukkeiden turvotusta.
- mustuaista ja värikalvoa peittävän kirkkaan kerroksen arpeuma tai muutokset (sarveiskalvon arpeuma, sarveiskalvon rappeuma) tai silmän etuosaa peittävän ohuen kalvon arpeuma tai muutokset (sidekalvon arpeuma).
- silmätulehdus, joka aiheuttaa silmäluomen takertumisen silmämunaan (kiintoluomi eli symblefaron).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Muut haittavaikutukset luetellaan jäljempänä. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu tällaisia haittavaikutuksia.

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä):

- pahoinvointi
- nenäverenvuoto
- hiustenlähtö (alopesia)
- veren punasolujen vähyys (anemia)
- ripuli
- ummetus
- heikentynyt ruokahalu
- väsymys
- vatsakipu
- ihottuma
- kuivasilmäisyys

- oksentelu
- kuume
- voimattomuus (astenia)
- kuiva tai kutiseva iho (kutina).

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä):

- silmä-ärsytys
- veren valkosolujen vähyys (neutropenia)
- silmäluomitulehdus (blefariitti) tai silmäluomen rauhasen tulehdus (meibomiitti)
- silmien kutina
- silmien punoitus (silmiin hyperemia) tai silmän etuosaa peittävän ohuen kalvon punoitus (sidekalvon hyperemia)
- silmäluomen sisäpuolen ja silmän valkoisen osan välisen kudoksen tulehdus (episkleriitti).

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta):

- mustuaista ja värikalvoa peittävän kirkkaan kerroksen vaurio, ärsytys, sameus tai ohenema (sarveiskalvon eroosio, sarveiskalvossa värjäymä diagnostisella väriaineella, sarveiskalvosairaus, sarveiskalvoärsytys, sarveiskalvon samentuma, sarveiskalvon ohentuma)
- silmäripsien kasvaminen silmää kohden (trikiaasi)
- kuume, johon liittyy veren valkosolujen vähyys (kuumeinen neutropenia)
- silmän etuosaa peittävän ohuen kalvon vaurio, turpoaminen tai tulehdus (sidekalvosairaus, sidekalvon eroosio, sidekalvon hankauma, sidekalvon turvotus, ei-infektiivinen sidekalvotulehdus).
- silmäluomen turpoaminen, punoitus tai karstoittuminen (silma luomen turvotus, silma luomen turpoaminen, silma luomen punoitus, silma luomen reunan karstoittuminen)
- silmäripsikato (madaroosi)
- silma luomen rauhasen toimintahäiriö (talirauhasen toimintahäiriö)
- turvotus silmäkuopan ympärillä (periorbitaalinen turvotus)
- kyhmy silma luomessa (luomirakkula).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tivdak-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa ja injektio pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Infuusionesteen käyttämättä jäävää osaa ei saa säilyttää uutta käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tivdak sisältää

- Vaikuttava aine on tisetumabi-vedotiini.

- Yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, sisältää 40 mg tisotumabi-vedotiinia.
- Käyttökuntoon saatettuna yksi ml liuosta sisältää 10 mg tisotumabi-vedotiinia.

Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi ja D-mannitoli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Tivdak kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, on valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kakku tai jauhe.

Tivdak-valmiste on kartonkikotelossa, joka sisältää yhden lasisen injektiopullon.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Tanska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; España; France; Hrvatska;
Ireland; Ísland; Italia; Κύπρος; Latvija;
Lietuva; Luxembourg/Luxemburg;
Magyarország; Malta; Nederland;
Norge; Österreich; Polska; Portugal;
România; Slovenija; Slovenská republika;
Suomi/Finland; Sverige**
Genmab A/S
Puh: +45 89 88 95 37
EURmedinfo@genmab.com

Deutschland
Genmab Germany GmbH
Tel: +49 89 380 380 92
EURmedinfo@genmab.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Ohjeet valmisteen valmisteluun ja antamiseen

Käyttökuntoon saattaminen kerta-annoksen sisältävässä injektiopullossa

1. Noudata sytostaattien asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevia menettelytapoja.

- Käytä antoa varten tarkoitettujen liuosten käyttökuntoon saattamisessa ja valmistelussa asianmukaista aseptista tekniikkaa.
- Laske suositeltu annos potilaan todellisen painon perusteella määrittääksesi injektioipullojen tarvittavan lukumäärän.
- Saata kukin 40 mg:n injektioipullo käyttökuntoon 4 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 10 mg/ml Tivdak-liuos.
- Pyörittele kutakin injektioipulloa hitaasti, kunnes sisältö on täysin liuennut. Anna käyttökuntoon saatet(tu)je(n) injektioipullo(je)n tekeytyä. Injektioipulloa ei saa ravistaa. Ei saa altistaa suoralle auringonvalolle.
- Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkistettava ennen antoa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta, jos se on liuoksen ja pakkauksen suhteen mahdollista. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitää olla kirkasta tai hieman opalisovaa, väritöntä tai ruskehtavankeltaista eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Jos näkyviä hiukkasia tai värimuutoksia havaitaan, hävitä injektioipullo.
- Injektioipullo(i)ssa oleva käyttökuntoon saatettu liuos pitää lisätä lasketun annoksen mukaisesti välittömästi infuusiopussiin. Tämä valmiste ei sisällä säilytysainetta. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttökuntoon saatettuja injektioipulloja voidaan ennen laimentamista säilyttää enintään 24 tuntia jääkaapissa 2–8 °C:ssa tai huoneenlämmössä (9–25 °C) enintään 8 tuntia. Ei saa jäätymä. Hävitä käyttökuntoon saatettua liuosta sisältävät käyttämättömät injektioipullot suositellun säilytysajan umpeuduttua.

Laimentaminen infuusiopussissa

- Vedä laskettu määrä käyttökuntoon saatettua liuosta injektioipullo(i)sta ja siirrä se infuusiopussiin.
- Laimenna Tivdak-valmiste johonkin seuraavista: 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioneste, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste tai Ringerin laktaatti-injektioneste. Infuusiopussin koon pitää olla riittävä, jotta laimennettaessa saadaan lopulliseksi pitoisuudeksi 0,7–2,4 mg/ml Tivdak-valmistetta.
- Sekoita laimennettua liuosta kääntelemällä infuusiopussia varovasti. Infuusiopussia ei saa ravistaa. Ei saa altistaa suoralle auringonvalolle.
- Tarkista infuusiopussi ennen käyttöä silmämääräisesti, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitää olla kirkasta tai hieman opalisovaa, väritöntä tai ruskehtavankeltaista eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Infuusiopussia ei saa käyttää, jos hiukkasia tai värimuutoksia havaitaan.
- Hävitä kerta-annoksen sisältävään injektioipulloon käyttämättä jäävä osa.

Anto

- Varmista, että potilaalle annetaan kortikosteroidisilmätippoja ja silmän verisuonia supistavia silmätippoja (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2).
- Kun verisuonia supistavat silmätipat on tiputettu, peitä silmät kokonaan kylmäpakkauksilla ja jätä kylmäpakkaukset paikoilleen infuusion ajaksi ja vielä 30 minuutiksi infuusion jälkeen. Vaihda kylmäpakkauksia tarvittaessa infuusion aikana, jotta silmien alue pysyy kylmänä (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2).
- Anna infuusio välittömästi 30 minuutin kestoisena käyttämällä laskimoletkua, jossa on 0,2 mikrometrin letkunsisäinen (in-line) suodatin.
- Jos infuusiota ei anneta välittömästi, säilytä laimennettua Tivdak-liuosta jääkaapissa taulukon 1 ohjeiden mukaisesti. Jos säilytysaika ylittää mainitut aikarajat, hävitä valmiste. Ei saa jäätymä. Kun valmiste on otettu jääkaapista, laimennetun Tivdak-infuusioliuoksen annon on päättyttävä 4 tunnin kuluessa (mukaan lukien infuusioaika).

Taulukko 1. Laimennetun Tivdak-liuoksen säilytysolosuhteet jääkaapissa

Infuusioliuoksen valmistamiseen käytettävä liuotin	Laimennetun Tivdak-liuoksen säilytysolosuhteet (mukaan lukien infuusioaika)
9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste	enintään 18 tuntia 2–8 °C:ssa

50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioneste	enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa
Ringerin laktaatti-injektioneste	enintään 12 tuntia 2–8 °C:ssa

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.