

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tivdak 40 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 40 mg tisotumab vedotin.

Efter rekonstitution indeholder hver ml infusionsvæske, opløsning 10 mg tisotumab vedotin.

Tisotumab vedotin består af et fuldt humant IgG1-kappa-antistof konjugeret til monomethylauristatin E (MMAE) via en protease-spaltbar vc-linker (valin-citrullin-linker).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvid til offwhite frysetørret kage eller pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tivdak som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller metastatisk cervixcancer med sygdomsprogression, som får eller har fået systemisk behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Tivdak skal indledes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af cancer. Forud for den første infusion og som klinisk indiceret skal en øjenlæge foretage en øjenundersøgelse, herunder en undersøgelse af synsskarphed og en spaltelampeundersøgelse (se "Øjenpleje" i slutningen af dette punkt samt i pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalede dosis af Tivdak er 2 mg/kg (op til maksimalt 200 mg for patienter, der vejer ≥ 100 kg) hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Dosisændringer

Den anbefalede plan for dosisreduktion af Tivdak er anført i tabel 1. Tivdak skal seponeres permanent hos patienter, som ikke tåler 0,9 mg/kg.

Tabel 1: Plan for dosisreduktion

	Dosisniveau
Startdosis	2 mg/kg (op til maksimalt 200 mg)
Første dosisreduktion	1,3 mg/kg (op til maksimalt 130 mg)
Anden dosisreduktion	0,9 mg/kg (op til maksimalt 90 mg)

De anbefalede dosisændringer ved bivirkninger er anført i tabel 2. Patienten skal henvises til en øjenlæge snarest muligt med henblik på en vurdering af nye eller forværrede øjensymptomer (se pkt. 4.4).

Tabel 2: Dosisændringer

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Forekomst	Dosisændring
Keratitis	Grad 1	Enhver	Afbryd doseringen indtil klinisk stabil, og genoptag derefter behandlingen ved den samme dosis.
	Grad 2	Første forekomst	Afbryd doseringen indtil grad ≤ 1 , og genoptag derefter behandlingen ved det næste lavere dosisniveau.
		Anden forekomst	Afbryd doseringen indtil grad ≤ 1 , og genoptag derefter behandlingen ved det næste lavere dosisniveau. Sponer permanent, hvis der ikke sker resolution til grad ≤ 1 .
		Tredje forekomst	Sponer permanent.
	Grad 3 eller 4	Enhver	Sponer permanent.
Konjunktival ulceration	Grad 1 eller 2	Første forekomst	Afbryd doseringen indtil klinisk stabil, og genoptag derefter behandlingen ved det næste lavere dosisniveau.
		Anden forekomst og derefter	Afbryd doseringen indtil klinisk stabil, og genoptag derefter behandlingen ved det næste lavere dosisniveau. Sponer permanent, hvis der ikke sker nogen stabilisering eller bedring.
	Grad 3 eller 4	Enhver	Sponer permanent.
Symblefaron eller ardannelse på konjunktiva eller kornea	Alle grader	Enhver	Sponer permanent.

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Forekomst	Dosisændring
Konjunktivitis og andre øjenreaktioner	Grad 1	Enhver	Afbryd doseringen indtil klinisk stabil, og genoptag derefter behandlingen ved den samme dosis.
	Grad 2	Første forekomst	Afbryd doseringen indtil grad ≤ 1 , og genoptag derefter behandlingen ved den samme dosis.
		Anden forekomst	Afbryd doseringen indtil grad ≤ 1 , og genoptag derefter behandlingen ved det næste lavere dosisniveau. Sponer permanent, hvis der ikke sker resolution til grad ≤ 1 .
		Tredje forekomst	Sponer permanent.
	Grad 3 eller 4	Enhver	Sponer permanent.
Perifer neuropati	Grad 2 eller 3	Enhver (første forekomst eller forværring af eksisterende lidelse)	Afbryd doseringen indtil grad ≤ 1 , og genoptag derefter behandlingen ved det næste lavere dosisniveau.
	Grad 4	Enhver	Sponer permanent.
Svære kutane bivirkninger (herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS))	Formodet (alle grader)	Enhver	Afbryd doseringen med det samme, og få en speciallæge til at bekræfte diagnosen.
	Bekræftet grad 3 eller 4	Enhver	Sponer permanent.

*Graden af toksicitet blev fastlagt i henhold til NCI-CTCAE v5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0), hvor grad 1 er let, grad 2 er moderat, grad 3 er svær og grad 4 er livstruende.

Oversprungne doser

Hvis en planlagt dosis af Tivdak springes over, skal den administreres snarest muligt. Planen for administration skal tilpasses, så der opretholdes et passende interval mellem doserne.

Øjenpleje

Patienten skal overholde følgende anbefalinger for at reducere risikoen for øjenrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.4).

Øjenundersøgelse foretaget af den behandlende læge

Forud for hver infusion skal den behandlende læge kontrollere patientens øjne, herunder om øjenbevægelserne er normale, og spørge patienten om eventuelle øjenrelaterede tegn eller symptomer. Patienten skal henvises til en øjnlæge i tilfælde af øjenrelaterede tegn eller symptomer (se pkt. 4.4).

Topikale kortikosteroidøjendråber uden konserveringsmiddel (fx dexamethason 0,1 % 3 gange om dagen eller tilsvarende som ordineret)

Patienten skal instrueres om at administrere 1 dråbe i hvert øje 3 gange om dagen fra dag 1 før hver infusion og om at fortsætte administration som ordineret i 3 dage efter hver infusion.

Topikale øjendråber med vasokonstriktor uden konserveringsmiddel (fx brimonidintartrat 0,2 % 3 dråber pr. øje eller tilsvarende som ordineret)

Dråberne skal administreres i hvert øje umiddelbart forud for infusion.

Kolde omslag

Efter administration af øjendråberne skal der lægges kolde omslag på øjnene, før infusionen påbegyndes, under infusionen og i 30 minutter efter infusionen.

Topiske lubrikerende øjendråber uden konserveringsmiddel

Patienten skal instrueres om at administrere lubrikerende øjendråber flere gange om dagen hver dag under hele behandlingen og i 30 dage efter den sidste dosis af Tivdak.

Kontaktlinser

Patienten skal informeres om at undlade at bruge kontaktlinser i hele behandlingens varighed, medmindre patientens øjenlæge er af en anden mening.

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke behov for dosisjusteringer hos patienter i alderen ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjusteringer hos patienter med let nedsat nyrefunktion [kreatininclearance (CrCL) > 60 -90 ml/min] eller moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-60 ml/min). Tisotumab vedotin er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL $15 < 30$ ml/min) eller nyresygdom i slutstadiet (CrCL < 15 ml/min) (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for dosisjusteringer hos patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin > 1 til $1,5 \times$ øvre grænse for normalområdet (ULN) og enhver aspartataminotransferase (ASAT) eller total bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN, som defineret vha. National Cancer Institutes kriterier for nedsat leverfunktion). Eftersom eksponeringen forventes at stige hos patienter med let nedsat leverfunktion, tilrådes forsigtighed dog ved behandling af patienter med let nedsat leverfunktion. Tisotumab vedotin er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Tivdaks sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Tivdak er til intravenøs anvendelse. Den anbefalede dosis skal administreres som intravenøs infusion over 30 minutter. Tisotumab vedotin må ikke administreres som en hurtig intravenøs injektion eller bolusinjektion.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Øjenrelaterede bivirkninger

Der er forekommet øjenrelaterede bivirkninger hos patienter, som fik behandling med tisotumab vedotin på tværs af kliniske studier med patienter med cervixcancer (se pkt. 4.8). De mest almindelige øjenrelaterede bivirkninger var konjunktivitis, tørre øjne, keratitis og blefaritis.

Patienten skal henvises til en øjenlæge forud for den første infusion og som klinisk indiceret med henblik på en komplet øjenundersøgelse (herunder undersøgelse af synsskarphe d og spaltelampeundersøgelse). Forud for hver infusion skal den behandlende læge kontrollere patientens øjne, herunder om øjenbevægelserne er normale, og spørge patienten om eventuelle øjenrelaterede tegn eller symptomer. Patienten skal overvåges for nye eller forværrede øjenrelaterede tegn og symptomer og henvises til en øjenlæge hurtigst muligt, hvis behovet opstår. Patienten skal instrueres om straks at fortælle om nye eller forværrede øjenrelaterede tegn eller symptomer. Tivdak skal afbrydes, dosisreduceres eller seponeres permanent på baggrund af bivirkningens sværhedsgrad (se pkt. 4.2).

Patienten skal overholde anbefalingerne i underpunktet ”Øjenpleje” i pkt. 4.2 for at reducere risikoen for øjenrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.2).

Perifer neuropati

Der er forekommet perifer neuropati ved brug af tisotumab vedotin, herunder hændelser af grad 3 (se pkt. 4.8).

Patienten skal overvåges for generelle symptomer på neuropati, som for eksempel paræstesi, en snurrende eller sviende fornemmelse, neuropatiske smerter, muskelsvækkelse eller dysæstesi. Hvis patienten oplever ny eller forværret perifer neuropati, kan der være behov for dosisafbrydelse, dosisreduktion eller permanent seponering af Tivdak (se pkt. 4.2).

Svære kutane bivirkninger

Der kan forekomme svære kutane bivirkninger, herunder hændelser med dødelig eller livstruende SJS, hos patienter i behandling med tisotumab vedotin. Patienten skal overvåges for tegn eller symptomer på svære kutane bivirkninger, som omfatter m ållæsioner, forværring af hudreaktioner, blæredannelse eller afskalning af huden, smertefulde sår i munden, næsen, svælget eller på kønsdelene, feber eller influenzalignende symptomer samt hævede lymfekirtler. Hvis der forekommer tegn eller symptomer på svære kutane bivirkninger, skal behandlingen med Tivdak afbrydes med det samme, indtil reaktionens ætiologi er blevet fastlagt. Tidlig konsultation af en speciallæge anbefales for at sikre bedre diagnostisk nøjagtighed og passende behandling. Tivdak skal seponeres permanent ved bekræftede svære kutane bivirkninger af grad 3 eller 4, herunder SJS (se pkt. 4.2).

Embryoføtal toksicitet

På baggrund af virkningsmekanismen og fund fra dyreforsøg kan tisotumab vedotin medføre fosterskader ved administration til en gravid kvinde, herunder embryoføtal toksicitet og strukturelle misdannelser (se pkt. 4.6 og 5.3). Graviditetsstatus for kvinder i den fertile alder skal verificeres, inden behandling med Tivdak påbegyndes. Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen med Tivdak og i 2 måneder efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

Patienter, der blev ekskluderet fra kliniske studier

Patienter med følgende tilstande blev ekskluderet fra kliniske studier: klinisk signifikant aktiv sygdom på øjets overflade, enhver tidligere episode med cikatriciel konjunktivitis eller okulær SJS, perifer neuropati af grad ≥ 2 , klinisk signifikante blødningsproblemer eller -risici eller kardiovaskulære risici (se pkt. 5.1). I fravær af data skal tisotumab vedotin anvendes med forsigtighed til disse populationer efter nøje overvejelse af mulige fordele og risici hos den enkelte patient.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier med tisotumab vedotin.

CYP3A4-hæmmere, -substrater og -induktorer

Lægemiddelinteraktionsstudier

Kliniske studier

Potente CYP3A4-hæmmere: Ketoconazol (en potent CYP3A4-hæmmer) administreret sammen med et andet antistof-lægemiddel-konjugat (ADC), som indeholder MMAE, øgede eksponeringen for MMAE, uden ændring i eksponeringen for ADC. Samtidig anvendelse af potente CYP3A4-hæmmere og tisotumab vedotin vil sandsynligvis resultere i lignende virkninger på ukonjugeret MMAE og ADC. Det tilrådes at udvise forsigtighed ved behandling med potente CYP3A4-hæmmere. Patienten skal overvåges nøje for bivirkninger, hvis tisotumab vedotin gives samtidigt med potente CYP3A4-hæmmere (fx boceprevir, clarithromycin, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin eller voriconazol).

Potente CYP3A4-induktorer: Rifampicin (en potent CYP3A4-induktor) administreret sammen med et andet ADC, som indeholder MMAE, nedsatte eksponeringen for MMAE, uden ændring i eksponeringen for ADC. Samtidig anvendelse af potente CYP3A4-induktorer og tisotumab vedotin vil sandsynligvis resultere i lignende virkninger på ukonjugeret MMAE og ADC.

Følsomme CYP3A4-substrater: Samtidig administration af et andet ADC, der indeholder MMAE, og midazolam (et følsomt CYP3A4-substrat) påvirkede ikke eksponeringen for midazolam. På tilsvarende måde forventes det ikke, at tisotumab vedotin ændrer eksponeringen for lægemidler, som metaboliseres af CYP3A4-enzymet.

In vitro-studier

Transportersystemer: MMAE er et substrat for P-glycoprotein (P-gp), men ikke en hæmmer af P-gp.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder og mænd

Graviditetsstatus for kvinder i den fertile alder skal verificeres, inden behandling med Tivdak påbegyndes. Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 2 måneder efter ophør af behandlingen.

Mænd med kvindelige partnere i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis af Tivdak.

Fertilitet

På baggrund af dyreforsøg er det muligt, at tisotumab vedotin kan hæmme fertiliteten hos mænd og kvinder (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen tilgængelige data fra anvendelse af tisotumab vedotin til gravide kvinder.

På baggrund af virkningsmekanismen og fund fra dyreforsøg er det muligt, at tisotumab vedotin kan medføre embryoføtale skader ved administration til en gravid kvinde, herunder embryoføtal toksicitet og strukturelle misdannelser (se pkt. 5.3).

Tivdak bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med tisotumab vedotin.

Amning

Det er ukendt, om tisotumab vedotin udskilles i human mælk. En risiko for ammede børn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Tivdak og i mindst 3 uger efter den sidste dosis.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tisotumab vedotin påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af de potentielle bivirkninger, såsom øjenrelaterede bivirkninger og perifer neuropati (se pkt. 4.4 og 4.8), skal patienten rådes til at udvise forsigtighed i forbindelse med at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil patienten er sikker på, at Tivdak ikke har en negativ indvirkning på vedkommende. Der skal tages højde for patientens kliniske status ved vurdering af patientens evne til at udføre opgaver, som kræver dømmekraft eller motoriske eller kognitive evner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Medmindre andet er angivet, er hyppighederne af bivirkninger baseret på hyppigheder af bivirkninger uanset årsag, som blev identificeret hos 425 patienter, der blev eksponeret for mindst én dosis tisotumab vedotin 2 mg/kg intravenøst med en median varighed på 3,7 måneder i kliniske studier.

De mest almindelige bivirkninger ($\geq 25\%$) var perifer neuropati (39 %), kvalme (37 %), epistaxis (33 %), konjunktivitis (32 %), alopeci (31 %), anæmi (27 %) og diarré (25 %).

Svære bivirkninger (grad ≥ 3) forekom hos 56 % af patienterne. De mest almindelige svære bivirkninger ($\geq 2\%$) var anæmi (10 %), perifer neuropati (6 %), udmattelse (5 %), abdominalsmerter (3 %), neutropeni (3 %), opkastning (2 %), asteni (2 %) og diarré (2 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 37 % af patienterne. De mest almindelige alvorlige bivirkninger ($\geq 2\%$) var abdominalsmerter (2 %), obstipation (2 %), pyreksi (2 %), perifer neuropati (2 %) og opkastning (2 %). Bivirkninger, som førte til død, forekom hos 2 % af patienterne.

Bivirkninger, som førte til seponering af behandlingen, forekom hos 15 % af de patienter, der fik tisotumab vedotin. De mest almindelige bivirkninger, som førte til seponering af behandlingen ($\geq 2\%$), var perifer neuropati (7 %), konjunktivitis (2 %) og keratitis (2 %).

Bivirkninger, som førte til dosisafbrydelse, forekom hos 37 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, som førte til dosisafbrydelse ($\geq 2\%$), var konjunktivitis (6 %), perifer neuropati (6 %) og keratitis (3 %).

Bivirkninger, som førte til dosisreduktion, forekom hos 25 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, som førte til dosisreduktion ($\geq 2\%$), var perifer neuropati (6 %), konjunktivitis (5 %) og keratitis (3 %).

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, der er blevet observeret i kliniske studier med tisotumab vedotin, er anført efter MedDRA-systemorganklasse og foretrukket term (se tabel 3). Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne anført efter hyppighedskategorierne: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe vises bivirkningerne efter faldende hyppighed.

Tabel 3: Bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	anæmi
	Almindelig	neutropeni
	Ikke almindelig	febril neutropeni
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	nedsat appetit
Nervesystemet	Meget almindelig	perifer neuropati ¹
Øjne	Meget almindelig	konjunktivitis, tørre øjne ² , keratitis
	Almindelig	øjenirritation ³ , blefaritis, punktformet keratitis, ulcerativ keratitis, pruritus i øjet, okulær hyperæmi, konjunktivalt ulcus, entropion, konjunktival hyperæmi, episkleritis, meibomianitis
	Ikke almindelig	korneal erosion, trikiasis, tilstedeværelse af vitalt farvestof i kornea, konjunktival ardannelse, keratopati, lidelse relateret til konjunktiva, konjunktival erosion, øjenlågsødem, madarose, dysfunktion af meibomsk kirtel, ødem i det periorbitale område, symblefaron, chalazion, konjunktival abrasion, konjunktivalt ødem, korneal degeneration, korneal irritation, korneal opacitet, ardannelse på kornea, udtynding af kornea, øjenlågserytem, skorpedannelse ved øjenlågsanten, ikke-infektøs konjunktivitis, hævet øjenlåg
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	epistaxis
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	kvalme ⁴ , diarré ⁵ , obstipation, abdominalsmerter ⁶ , opkastning
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	alopeci, udslæt ⁷ , pruritus
	Ikke almindelig	erytema multiforme, bulløs dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	udmattelse, pyreksi, asteni

¹Perifer neuropati omfatter perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, paræstesi, perifer sensomotorisk neuropati, muskelsvækkelse, perifer motorisk neuropati, hypoæstesi, gangforstyrrelse, neuralgi, sviende fornemmelse, demyeliniserende polyneuropati, neurotoksicitet, polyneuropati, manglende sansefornemmelse og sviende fornemmelse på huden

²Tørre øjne omfatter tørre øjne og øget tåreflåd

³Øjenirritation omfatter udflåd fra øjet, øjensmerter, øjenirritation og øjenødem

⁴Kvalme omfatter kvalme og kløgning

⁵Diarré omfatter diarré og gastroenteritis

⁶Abdominalsmerter omfatter abdominalsmerter, smerter i den øvre del af abdomen, abdominalt ubehag, smerter i den nedre del af abdomen og abdominal ømhed

⁷Udslæt omfatter udslæt, makulopapuløst udslæt, erytem, eksem, makulært udslæt, akneiform dermatitis, pustuløst udslæt, urticaria, dermatitis, allergisk dermatitis, erytematøst udslæt, hudirritation og hudtoksicitet

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Øjenrelaterede bivirkninger

Øjenrelaterede bivirkninger forekom hos 55 % af de 425 patienter med cervixcancer, som blev behandlet med tisotumab vedotin i kliniske studier. De mest almindelige øjenrelaterede bivirkninger

var konjunktivitis (32 %), tørre øjne (17 %), keratitis (12 %) og blefaritis (5 %). Øjenrelaterede bivirkninger af grad 3 forekom hos 3 % af patienterne. Tilfælde af ulcerativ keratitis af grad 3 blev rapporteret hos 1,2 % af patienterne. Øjenrelaterede bivirkninger af grad 4 forekom hos 0,2 % af patienterne, herunder ulcerativ keratitis.

Mediantiden til debut af den første hændelse af en øjenrelateret bivirkning uanset grad var 1,2 måneder (interval: 0 til 17,1). Øjenrelaterede bivirkninger førte til seponering af behandlingen hos 6 %, dosisafbrydelse hos 13 % og dosisreduktion hos 12 % af patienterne. Hos de patienter, der oplevede øjenrelaterede bivirkninger, var der komplet resolution hos 59 % og delvis forbedring hos 31 % ved sidste opfølgning. Hos patienter med igangværende øjenrelaterede bivirkninger ved sidste opfølgning havde 28 % af patienterne maksimalt grad 1, 10 % havde maksimalt grad 2, og 3 % havde maksimalt grad 3. Hos patienter med resolution var mediantiden til resolution 0,59 måneder (interval: 0 til 12,6) (se pkt. 4.4).

Perifer neuropati

Perifer neuropati forekom hos 39 % af de 425 patienter med cervixcancer, som blev behandlet med tisotumab vedotin i kliniske studier. 6 % var af grad 3. De mest almindelige hændelser med perifer neuropati uanset grad var perifer sensorisk neuropati (23 %), perifer neuropati (5 %), paræstesi (4 %), perifer sensomotorisk neuropati (3 %) og muskelsvækkelse (3 %).

Mediantiden til debut af den første hændelse med perifer neuropati uanset grad var 2,4 måneder (interval: 0 til 11,3). Hos de patienter, der oplevede perifer neuropati, var der komplet resolution hos 18 % og delvis forbedring hos 21 % ved sidste opfølgning. Hos patienter med igangværende perifer neuropati ved sidste opfølgning havde 45 % af patienterne maksimalt grad 1, 27 % havde maksimalt grad 2, og 10 % havde maksimalt grad 3. Hos patienter med resolution var mediantiden til resolution 0,72 måneder (interval: 0 til 20,7) (se pkt. 4.4).

Svære kutane bivirkninger

Svære kutane bivirkninger forekom hos 1,6 % af de 425 patienter med cervixcancer, der blev behandlet med tisotumab vedotin i kliniske studier, herunder erythema multiforme (0,7 %), bulløs dermatitis (0,5 %) og SJS (0,5 %). Svære kutane bivirkninger af grad ≥ 3 forekom hos 0,5 % af patienterne, inklusive 1 patient med dødeligt udfald.

Mediantiden til debut af den første hændelse med svære kutane bivirkninger var 0,2 måneder (interval: 0,1 til 0,9). Hos de patienter, der oplevede svære kutane bivirkninger, var der komplet resolution hos 43 % ved sidste opfølgning. Hos patienter med resolution var mediantiden til resolution 0,79 måneder (interval: 0,5 til 2,3).

Bivirkninger relateret til mave-tarm-kanalen

Kvalme, diarré, obstipation, abdominalsmerter og opkastning var de mest almindelige bivirkninger relateret til mave-tarm-kanalen uanset grad, som blev rapporteret hos de 425 patienter med cervixcancer, der blev behandlet med tisotumab vedotin. Kvalme forekom hos 37 % af patienterne og var af grad ≥ 3 hos 1 % af patienterne. Diarré forekom hos 25 % af patienterne og var af grad ≥ 3 hos 2 % af patienterne. Obstipation forekom hos 24 % af patienterne og var af grad ≥ 3 hos 1 % af patienterne. Abdominalsmerter forekom hos 22 % af patienterne og var af grad ≥ 3 hos 3 % af patienterne. Opkastning forekom hos 20 % af patienterne og var af grad ≥ 3 hos 2 % af patienterne.

Særlige populationer

Ældre

Blandt de 425 patienter med cervixcancer, som blev behandlet med tisotumab vedotin i kliniske studier, var 60 (14 %) i alderen ≥ 65 år. Bivirkninger af grad ≥ 3 forekom hos 60 % af de patienter, der var i alderen ≥ 65 år, og hos 55 % af de patienter, der var i alderen < 65 år. Alvorlige bivirkninger forekom hos 35 % af de patienter, der var i alderen ≥ 65 år, og hos 38 % af de patienter, der var i alderen < 65 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes intet kendt antidot for overdosering med tisotumab vedotin. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges nøje for bivirkninger, og der skal iværksættes understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, andre monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, ATC-kode: L01FX23

Virkningsmekanisme

Tisotumab vedotin er et antistof-lægemiddel-konjugat (ADC), som retter sig mod vævsfaktor (TF), et celleoverfladeprotein, som udtrykkes ved forhøjede niveauer på en række massive tumorer i forhold til normalt væv. Det lille molekyle, MMAE, er et mikrotubuli-forstyrrende stof, som er fastgjort til antistoffet med en linker, der kan spaltes med protease. Tisotumab vedotin binder sig til TF-udtrykkende tumorceller, ADC-TF-komplekset internaliseres, og lokal frigivelse af MMAE sker via proteolytisk spaltning. MMAE forstyrrer netværket af mikrotubuli i celler med aktiv celledeling, hvilket fører til cellecyklusstop og apoptotisk celledød.

Direkte cytotoxicitet i TF-udtrykkende celler, ”bystander”-cytotoxicitet, antistofafhængig cellulær cytotoxicitet, antistofafhængig cellulær fagocytose og immunogen celledød er blevet påvist *in vitro* med tisotumab og/eller tisotumab vedotin.

Immunogenicitet

Anti-lægemiddel-antistoffer (ADA) blev påvist med hyppigheden almindelig (5 % på tværs af kliniske studier). Der blev ikke observeret tegn på ADA-påvirkning af farmakokinetik, virkning eller sikkerhed, men dataene er stadig begrænsede.

Hjerte-elektrofysiologi

Virkningen af tisotumab vedotin (2 mg/kg hver 3. uge) på QTc-intervallet blev undersøgt hos 153 patienter. Ved dosen 2 mg/kg hver 3. uge havde tisotumab vedotin ingen klinisk betydningsfuld virkning på QTc-forlængelse.

Klinisk virkning og sikkerhed

Cervixcancer

SGNTV-003

Tisotumab vedotins virkning blev undersøgt i et åbent, randomiseret fase 3-multicenterstudie (SGNTV-003) med 502 patienter med recidiverende eller metastatisk cervixcancer, som tidligere havde fået en eller to systemiske behandlinger, som omfattede doublet-kemoterapi (patienter uden tidligere eksponering for platin kunne deltage) med eller uden bevacizumab og et anti-PD-1/PD-L1-stof, hvis egnet og til rådighed. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten tisotumab vedotin 2 mg/kg intravenøst hver 3. uge eller investigators valg af kemoterapi (topotecan, vinorelbin, gemcitabin, irinotecan eller pemetrexed) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Randomiseringen blev stratificeret efter ECOG-performancestatus (0 eller 1), tidligere administration af bevacizumab (ja eller nej), region (USA, EU, andet) og tidligere administration af anti-PD-1 eller anti-PD-L1 (ja eller nej). Tumorrespons blev vurderet hver 6. uge i de første 30 uger og hver 12. uge derefter.

Patienterne blev ekskluderet fra studiet, hvis de havde primære neuroendokrine, lymfoide eller sarkomatoide histologier, klinisk signifikant aktiv sygdom på øjets overflade, en hvilken som helst tidligere episode med cikatriciel konjunktivitis eller okulært SJS, perifer neuropati af grad ≥ 2 , klinisk signifikante blødningsproblemer eller -risici, herunder kendte koagulationsdefekter, diffus alveolær blødning pga. vaskulitis og kendt blødningsdiatese, eller signifikante kardiovaskulære problemer eller risici.

Studiets primære endepunkt var samlet overlevelse (OS). Vigtige sekundære endepunkter var progressionsfri overlevelse (PFS) og bekræftet objektiv responsrate (ORR) som vurderet af investigator vha. RECIST v1.1.

Hos de 502 randomiserede patienter var medianalderen 50 år (interval: 26 til 80). 49 % var hvide, 36 % var asiatiske, og 2 % var sorte. Sytten procent af patienterne var ≥ 65 år. Tyve procent af patienterne var af spansk eller latinamerikansk herkomst. Treogtres procent af patienterne havde pladecellekarcinom, 32 % havde adenokarcinom, og 5 % havde adenoskvamøs histologi. ECOG-performancestatus var 0 (54 %) eller 1 (46 %). Enogtres procent af patienterne havde fået 1 tidligere linje af systemisk behandling, og 38 % havde fået 2 tidligere linjer af systemisk behandling. Seks patienter (1,2 %) havde ikke fået og 496 patienter (99 %) havde fået tidligere behandling med platinholdig kemoterapi i forbindelse med recidiv eller metastaser. Fireogtres procent af patienterne havde fået bevacizumab, og 27 % af patienterne havde fået en anti-PD-1 eller anti-PD-L1 som en del af deres tidligere systemiske behandling.

Ved en median opfølgingsvarighed på 10,8 måneder (95 % CI: 10,3 til 11,6) blev der påvist statistisk signifikant forbedring i OS, PFS og ORR i SGNTV-003 for patienter, som blev behandlet med tisotumab vedotin, sammenlignet med kemoterapi. Virkningsresultaterne er sammenfattet i tabel 4 og figur 1 og 2.

Tabel 4. Virkningsresultater i SGNTV-003

Endepunkt	Tisotumab vedotin N = 253	Kemoterapi N = 249
Samlet overlevelse		
Antal (%) patienter med hændelser	123 (48,6)	140 (56,2)
Median i måneder (95 % CI)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Hazard ratio (95 % CI)	0,70 (0,54; 0,89)	
2-sidet p-værdi	0,0038 ¹	
Progressionsfri overlevelse ²		
Antal (%) patienter med hændelser	198 (78,3)	194 (77,9)
Median i måneder (95 % CI)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Hazard ratio (95 % CI)	0,67 (0,54; 0,82)	
2-sidet p-værdi	< 0,0001 ³	
Bekræftet objektiv responsrate (CR + PR) ²		
ORR (%) (95 % CI)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Varighed af respons ⁴		
Median i måneder (95 % CI)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8; NR)

CI = konfidensinterval, CR = komplet respons, NR = ikke nået, ORR = objektiv responsrate, PR = delvist respons.

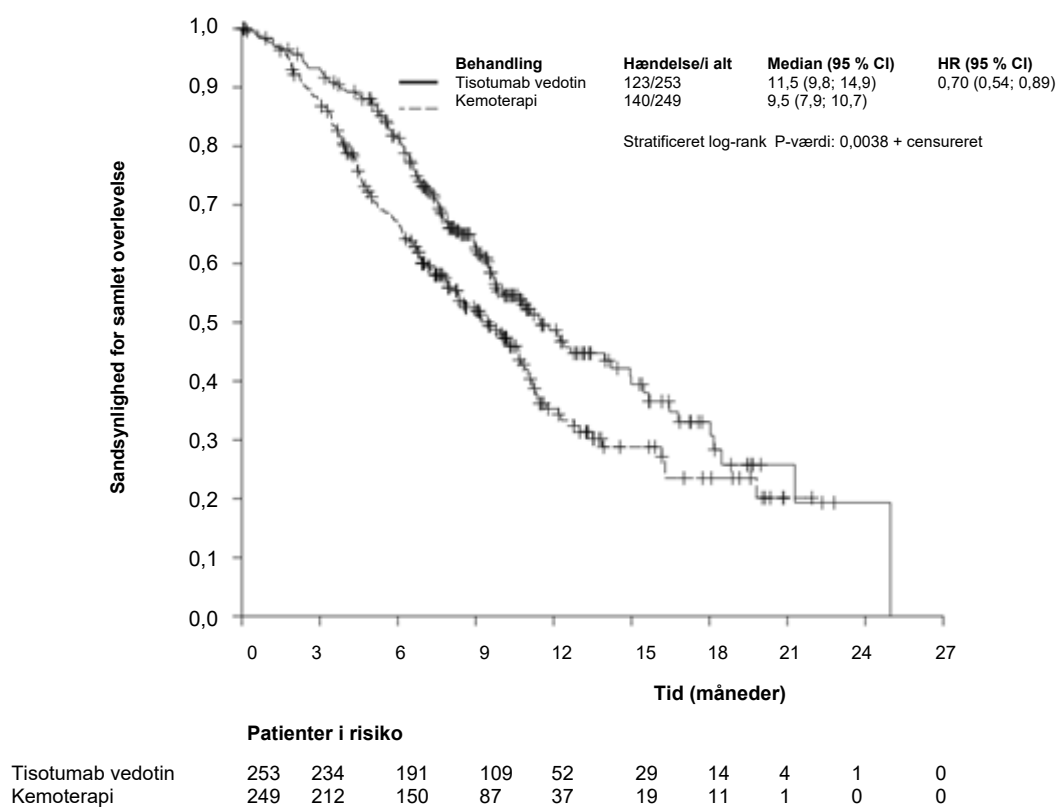
¹Tærsklen for statistisk signifikans er 0,0226 (2-sidet)

²Evalueret som investigators vurdering vha. RECIST v1.1

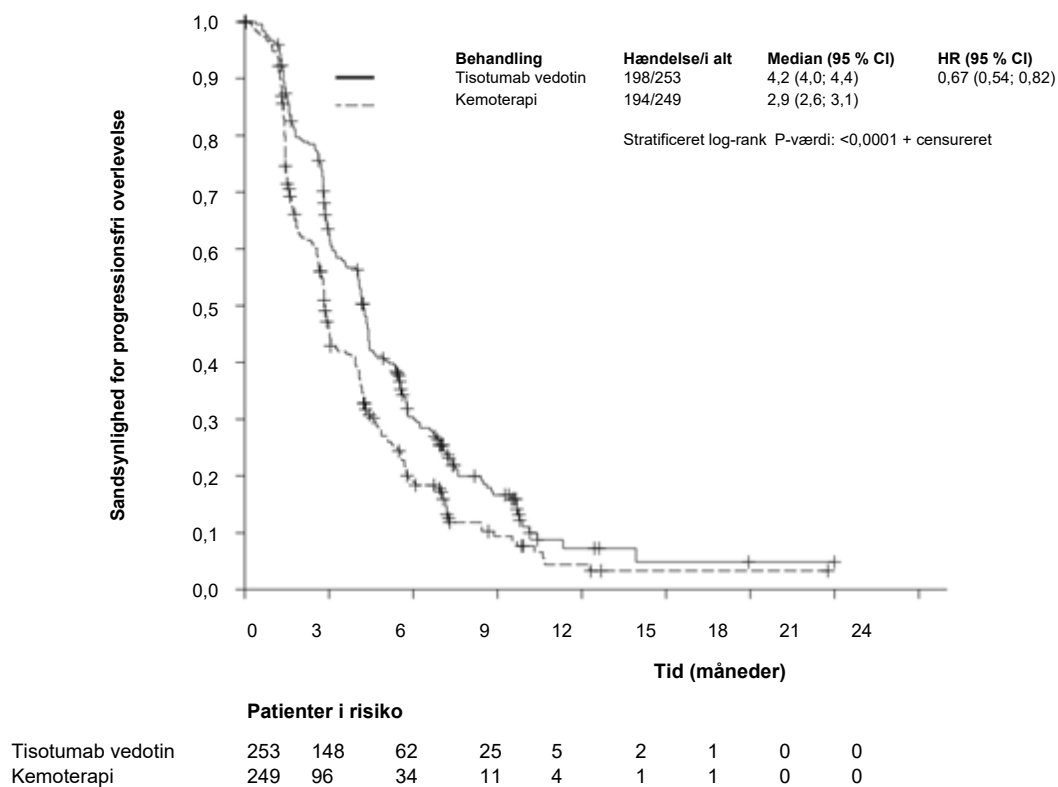
³Tærsklen for statistisk signifikans er 0,0453 (2-sidet)

⁴Baseret på patienter med et bedste objektivt respons som bekræftet komplet eller delvist respons (n = 45 for tisotumab vedotin, n = 13 for kemoterapi)

Figur 1. Kaplan-Meier-plot over samlet overlevelse



Figur 2. Kaplan-Meier-plot over progressionsfri overlevelse



Virkningsresultater for OS og PFS var generelt ensartede på tværs af præspecificerede patientundergrupper.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Tivdak i alle undergrupper af den pædiatriske population med cervixcancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Baseret på farmakokinetisk populationsanalyse blev det centrale fordelingsvolumen for tisotumab vedotin anslået til at være 3,10 l.

Bindingen af MMAE til humane plasmaproteiner *in vitro* lå i intervallet 68-82 %.

Biotransformation

Tisotumab vedotins katabolisme er ikke blevet undersøgt hos mennesker, men det forventes at gennemgå katabolisme til små peptider, aminosyrer, ukonjugeret MMAE og metabolitter relateret til ukonjugeret MMAE. Tisotumab vedotin frigiver MMAE via proteolytisk spaltning, og MMAE metaboliseres hovedsagelig af CYP3A4 *in vitro*. *In vivo*-data fra dyr og mennesker tyder på, at kun en lille del af MMAE frigivet fra tisotumab vedotin metaboliseres. Niveauerne af MMAE-metabolitter er ikke blevet målt i humant plasma.

Elimination

Baseret på farmakokinetisk populationsanalyse er medianen for terminal halveringstid for tisotumab vedotin ca. 4,04 dage, og den terminale halveringstid for MMAE er ca. 2,56 dage. Tisotumab vedotins lineære clearance blev anslået at være 1,42 l/dag, og efter en 2 mg/kg-dosis blev det anslået, at cirka 60 % af dosen blev elimineret via lineær clearance (CL). Clearance af ukonjugeret MMAE blev anslået at være 42,8 l/dag. Elimination af MMAE var tilsyneladende begrænset af hastigheden af frigivelse fra tisotumab vedotin.

Udskillelse

Udskillelse af tisotumab vedotin er ikke fuldt ud karakteriseret. Efter en enkelt dosis af et andet ADC, der indeholder MMAE, blev 17 % af den samlede mængde af administreret MMAE genfundet i fæces og 6 % i urin over en periode på 1 uge, primært som uforandret lægemiddel. Der forventes en lignende udskillelsesprofil for MMAE efter administration af tisotumab vedotin.

Særlige populationer

Ældre

Baseret på farmakokinetisk populationsanalyse har alder (21 til 81 år) ingen klinisk betydningsfuld virkning på tisotumab vedotins farmakokinetik.

Køn

Baseret på farmakokinetisk populationsanalyse har køn ingen klinisk betydningsfuld virkning på tisotumab vedotins farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Baseret på farmakokinetisk populationsanalyse blev der ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde forskelle i eksponeringen for tisotumab vedotin og MMAE hos patienter med let (kreatininclearance [CrCL] > 60-90 ml/min, n = 142) eller moderat (CrCL 30-60 ml/min, n = 42) nedsat nyrefunktion

sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Virkningen af svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet med eller uden dialyse på tisotumab vedotins og ukonjugeret MMAE's farmakokinetik er ukendt.

Nedsat leverfunktion

Baseret på farmakokinetisk populationsanalyse blev der ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde forskelle i eksponeringen for tisotumab vedotin hos patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin > 1 til $1,5 \times \text{ULN}$ og enhver ASAT eller total bilirubin $\leq \text{ULN}$ og ASAT $> \text{ULN}$, $n = 58$) sammenlignet med patienter med normal leverfunktion, hvorimod eksponeringen for MMAE var 37 % højere ved let nedsat leverfunktion sammenlignet med normal leverfunktion. Virkningen af moderat eller svært nedsat leverfunktion eller levertransplantation på tisotumab vedotins eller ukonjugeret MMAE's farmakokinetik er ukendt.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I en analyse af eksponeringsrespons ved 2 mg/kg hver 3. uge var en højere eksponering for tisotumab vedotin forbundet med højere forekomster af visse bivirkninger (fx øjenrelaterede bivirkninger af grad ≥ 2), og en lavere eksponering var forbundet med lavere virkning.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter gentagne doser

Der blev udført studier af toksicitet efter gentagne doser med tisotumab vedotin ved ca. 2,3-4,3 gange arealet under kurven (AUC) hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis. Der blev set hudlæsioner i et studie af gentagne doser ved ≥ 3 mg/kg givet til aber (13 uger). Hudforandringerne var fuldt ud reversible ved udgangen af en 6-ugers restitutionsperiode. Hos både rotter og javamakakaber førte administration af MMAE og tisotumab vedotin (kun aber ved doser på ≥ 3 mg/kg) til reversibel knoglemarvstoksicitet og tilknyttet indvirkning på perifere blodlegemer. Der blev observeret røde eller hævede øjne og konjunktiva (med eller uden udflåd) og/eller konjunktivitis efter behandling med tisotumab vedotin hos aber ved 5 mg/kg (13 uger). Disse fund blev reverseret efter en 6-ugers restitutionsperiode.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført dyreforsøg vedrørende karcinogenicitet med tisotumab vedotin eller MMAE.

Genotoksicitet

MMAE var positivt for genotoksicitet i *in vivo*-mikronukleusstudiet af rotteknoglemarv via en aneugen mekanisme.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der er ikke udført dedikerede dyreforsøg vedrørende fertilitet med tisotumab vedotin eller MMAE. Resultaterne af studier af toksicitet efter gentagne doser tyder dog på, at tisotumab vedotin potentielt kan nedsætte fertiliteten hos mænd og kvinder.

Resultaterne af et 13 uger langt studie af toksicitet efter gentagne doser, hvor javamakakaber fik administreret tisotumab vedotin, påviste atrofi af sædkanaler i testes og fravær af sæd, nedsat sædindhold og epitelial vakuolisering i epididymis. Forandringerne var forbundet med nedsat testikelstørrelse, og der blev observeret reduceret eller totalt fravær af sæd i form af antal og motilitet ved doser på 1, 3 og 5 mg/kg, hvilket svarer til cirka 0,5 til 4 gange den systemiske eksponering hos mennesker (baseret på AUC) ved den klinisk anbefalede dosis. Der var fund i form af delvis restitution af testes og epididymis ved 3 og 5 mg/kg samt fuld restitution ved 1 mg/kg efter en 6-ugers periode efter dosis.

Der blev observeret indvirkning på ovarier i studier af toksicitet efter gentagne doser med andre MMAE-holdige ADC'er. Der blev observeret en let til moderat reduktion i eller fravær af sekundære og tertiære ovariefollikler hos unge hun-javamakakaber ved doser ≥ 3 mg/kg ugentligt i 4 uger. Disse virkninger viste tegn på restitution 6 uger efter afslutning af dosering, og der blev ikke observeret nogen forandringer i primordiale follikler.

Der er ikke udført dyreforsøg vedrørende reproduktion med tisotumab vedotin for at undersøge virkningen på reproduktion og fosterudvikling. På baggrund af virkningsmekanismen og fund fra dyreforsøg kan tisotumab vedotin medføre embryoføtale skader ved administration til en gravid kvinde. Intravenøs administration af MMAE til drægtige rotter under organogenese (gestationsdag 6 og 13) resulterede i øget antal af totale resorptioner, tab efter implantation, for tidlig nedkomst, tab af levedygtige fostre og teratogen embryoføtal toksicitet ved en dosis på 0,2 mg/kg (cirka 0,5 gange AUC hos mennesker ved den anbefalede dosis).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-histidin
L-histidinhydrochloridmonohydrat
Saccharose
D-mannitol

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

5 år

Rekonstitueret opløsning i hætteglasset

Kemisk og fysisk stabilitet under brug af den rekonstituerede opløsning er blevet påvist i op til 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller i op til 8 timer ved 9 °C til 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning bruges med det samme, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold under brug brugerens ansvar.

Fortyndet opløsning i infusionsposen

Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede opløsning under brug er blevet påvist i de varigheder, der er anført i tabel 5.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den fortyndede opløsning bruges med det samme, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold under brug brugerens ansvar.

Tabel 5: Opbevaringsforhold i køleskab for fortyndet Tivdak opløsning

Solvens anvendt til at klargøre infusionsvæske, opløsning	Opbevaringsforhold for fortyndet Tivdak-opløsning (inklusive infusionstid)
Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske	Op til 18 timer ved 2 °C til 8 °C
Dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske	Op til 24 timer ved 2 °C til 8 °C
Ringer-laktat injektionsvæske	Op til 12 timer ved 2 °C til 8 °C

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfrys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml hætteglas af type I-glas med grå butylgummiprop, plombe og top, 20 mm forsegling med sølvfarvet aluminiumslåg og granatfarvet skive. Hver æske indeholder 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Rekonstitution i enkelt-dosis-hætteglasset

1. Følg procedurerne for korrekt håndtering og bortskaffelse af cytotoxika.
2. Anvend passende aseptisk teknik til rekonstitution og klargøring af doseringsopløsninger.
3. Beregn den anbefalede dosis baseret på patientens faktiske kropsvægt for at bestemme det antal hætteglas, der skal bruges.
4. Rekonstituer hvert 40 mg hætteglas med 4 ml sterilt vand til injektionsvæsker for at fremstille 10 mg/ml Tivdak.
5. Sving hvert hætteglas langsomt rundt, indtil indholdet er helt opløst. Lad væsken i det eller de rekonstituerede hætteglas blive rolig. Undlad at ryste hætteglasset. Undlad eksponering for direkte sollys.
6. Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning inden administration, hvis opløsningen og beholderen tillader det. Den rekonstituerede opløsning skal være klar til let opaliserende, farveløs til brunlig-gul og fri for synlige partikler. Kassér alle hætteglas med synlige partikler eller misfarvning.
7. Baseret på den beregnede dosismængde skal den rekonstituerede opløsning fra hætteglasset/-glassene tilsættes til infusionsposen med det samme. Dette produkt indeholder ikke konserveringsmiddel. Rekonstituerede hætteglas, som ikke anvendes med det samme, kan opbevares i op til 24 timer i køleskab ved 2 °C til 8 °C eller ved stuetemperatur (9 °C til 25 °C) i op til højst 8 timer forud for fortynding. Må ikke nedfryses. Kassér ubrugte hætteglas med rekonstitueret opløsning efter den anbefalede opbevaringsperiode.

Fortynding i infusionsposen

8. Træk den anbefalede dosismængde af rekonstitueret opløsning op fra hætteglasset/-glassene, og overfør til en infusionspose.
9. Fortynd Tivdak med et af følgende produkter: dextrose 50 mg/ml (5 %), natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringer-laktat injektionsvæske, opløsning. Infusionsposen skal være stor nok til at kunne rumme nok fortyndingsmiddel til at opnå en slutkoncentration på 0,7 mg/ml til 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Bland den fortyndede opløsning ved at vende posen forsigtigt på hovedet. Undlad at ryste posen. Undlad eksponering for direkte sollys.
11. Kontrollér infusionsposen visuelt for eventuelle partikler eller misfarvning forud for anvendelse. Den rekonstituerede opløsning skal være klar til let opaliserende, farveløs til brunlig-gul og fri for synlige partikler. Anvend ikke infusionsposen, hvis der observeres partikler eller misfarvning.

12. Kassér al ubrugt opløsning, der er tilbage i enkeltdosishætteglassene.

Administration

13. Bekræft administration af øjendråber med steroid og vasokonstriktor (se pkt. 4.2).
14. Læg kolde omslag på øjenområdet, så øjnene er helt dækkede, efter administration af øjendråber med vasokonstriktor. Lad omslagene sidde under infusionen og i 30 minutter efter infusionen. Skift de kolde omslag efter behov i løbet af infusionen for at sikre, at øjenområdet forbliver køligt (se pkt. 4.2).
15. Administrer infusionen med det samme over en periode på 30 minutter gennem en intravenøs slange, som har et 0,2 µm inlinefilter.
16. Hvis infusionen ikke administreres med det samme, skal den fortyndede Tivdak opløsning opbevares i køleskab som angivet i tabel 5 (se pkt. 6.3). Opløsningen skal kasseres, hvis opbevaringstiden overskrider disse grænser. Må ikke nedfryses. Når den fortyndede Tivdak infusionsopløsning er taget ud af køleskabet, skal administrationen være gennemført efter højst 4 timer (inklusive infusionstiden).

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1911/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. marts 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Schweiz

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmark

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tivdak 40 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tisotumab vedotin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 40 mg tisotumab vedotin. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 10 mg tisotumab vedotin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder desuden: D-mannitol, L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**Til intravenøs infusion efter rekonstitution**

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke omrystes.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk: Håndteres med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1911/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tivdak 40 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

tisotumab vedotin

Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Udelukkende til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

40 mg

6. ANDET

Cytotoksisk

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tivdak 40 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning tisotumab vedotin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Tivdak
3. Sådan får du Tivdak
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tivdak er et lægemiddel mod kræft, som indeholder det aktive stof tisotumab vedotin.

Det bruges til voksne til behandling af livmoderhalskræft. Tivdak bruges, når kræften er vendt tilbage eller har spredt sig efter en tidligere kræftbehandling.

Det aktive stof i Tivdak er et monoklonalt antistof (en type protein, der er konstrueret til at genkende og hæfte sig til et bestemt mål), der er sammenkædet med MMAE, som er et stof, som er beregnet til at slå kræftceller ihjel. Det monoklonale antistof hæfter sig til et protein, der kaldes vævsfaktor, som findes i store mængder på overfladen af mange typer af kræftceller og fører MMAE ind i kræftcellerne. Når MMAE er inde i kræftcellerne, dræber det kræftcellerne ved at forstyrre deres evne til at dele sig og vokse. Tivdak stimulerer desuden immunsystemet (kroppens naturlige forsvar), så det angriber kræftcellerne. Kombinationen af disse virkninger forventes at forsinke sygdommens fremadskriden.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Tivdak

Du må ikke få Tivdak

- hvis du er allergisk over for tisotumab vedotin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tivdak (angivet i afsnit 6).

Før du får Tivdak, skal du fortælle sundhedspersonalet om eventuelle sygdomme eller tilstande, du lider af, for eksempel om du:

- tidligere har haft problemer med synet eller øjnene

- har perifer neuropati (nerveskade, som medfører følelsesløshed eller en prikkende fornemmelse i hænder eller fødder)
- har problemer med leveren.

Advarsler og forsigtighedsregler

Problemer med øjnene

Tivdak kan forårsage problemer med øjnene som for eksempel tørre øjne, kløende øjne, en fornemmelse af at have noget i øjet, røde øjne, smerter i øjnene, rindende øjne, besvær med at åbne øjnene, skorpedannelse omkring øjet, irriterede øjne, en brændende eller sviende fornemmelse i øjet, nedsat syn eller unormal lysfølsomhed.

Før du starter behandlingen med Tivdak, vil du få en henvisning til en øjenlæge for at få foretaget en øjenundersøgelse. Lægen vil kontrollere dine øjne, før du får hver infusion (drop), og spørge dig, om du har tegn eller symptomer på problemer med øjnene. Du vil måske få en henvisning til en øjenlæge, hvis du får nye eller forværrede tegn og symptomer på problemer med øjnene. Hvis du har problemer med øjnene, vil lægen måske sætte behandlingen på pause eller nedsætte din dosis, indtil tegnene eller symptomerne er blevet bedre. Hvis dine problemer med øjnene bliver værre, kan lægen beslutte at stoppe behandlingen.

Lægen vil ordinere 3 forskellige typer af øjendråber, før du starter behandlingen med Tivdak.

Tag øjendråberne med, hver gang du skal have Tivdak, og brug dem som anvist af lægen for at reducere risikoen for at få problemer med øjnene:

- dryp 1 dråbe med øjendråber med steroider i hvert øje 3 gange om dagen startende 1 dag før hver infusion, og fortsæt med at dryppe øjnene som anvist i 3 dage efter hver infusion
- dryp øjendråber med karsammentrækkende virkning (vasokonstriktor) i hvert øje lige før hver infusion
- brug smørende (lubrikerende) øjendråber flere gange om dagen under hele behandlingen og i 30 dage efter den sidste dosis af Tivdak.

Du vil få lagt kolde omslag på øjnene før infusionen. Disse skal blive liggende under infusionen og i 30 minutter efter infusionen.

Du må ikke bruge kontaktlinser under hele behandlingen med Tivdak, medmindre lægen siger, at du godt kan det.

Problemer med nerverne

Tivdak kan forårsage problemer med nerverne (neuropati), som for eksempel følelsesløshed, en prikkende eller sviende fornemmelse i hænder eller fødder eller muskelsvækkelse. Fortæl det straks til lægen, hvis du har symptomer på problemer med nerverne. Hvis det sker, vil din læge måske sætte behandlingen på pause eller nedsætte din dosis, indtil symptomerne er blevet bedre. Hvis dine symptomer bliver værre, kan lægen beslutte at stoppe behandlingen.

Problemer med huden

Tivdak kan forårsage alvorlige problemer med huden, som for eksempel Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erytema multiforme (dannelse af røde pletter på huden) og bulløs dermatitis (dannelse af blærer på huden). Tegn og symptomer omfatter et udslæt, som ligner ringe (skydeskiver), blæredannelse på eller afskalning af huden, smertefulde sår i munden, næsen eller svælget eller på kønsdelene, feber eller influenzalignende symptomer eller hævede lymfekirtler. Fortæl det straks til lægen, hvis du får tegn eller symptomer på alvorlige problemer med huden. Lægen vil måske sætte behandlingen på pause, indtil årsagen til dine symptomer er blevet fastlagt. Hvis dine problemer med huden bliver værre og bekræftes, kan lægen beslutte at stoppe behandlingen.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke bruges til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Tivdak

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Fortæl det til lægen, hvis du tager lægemidler mod svampeinfektioner (fx ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol) eller virusinfektioner (fx boceprevir, cobicistat, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir), da de kan øge mængden af Tivdak i blodet. Hvis du normalt tager sådanne lægemidler, vil lægen måske foretage ændringer og ordinere et andet lægemiddel i stedet, mens du er i behandling med Tivdak.

Fortæl det til lægen, hvis du tager lægemidler mod bakterieinfektioner (fx clarithromycin, telithromycin, rifampicin), da de kan øge eller nedsætte mængden af Tivdak i blodet. Hvis du normalt tager sådanne lægemidler, vil lægen måske foretage ændringer og ordinere et andet lægemiddel under din behandling.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du begynder at få dette lægemiddel.

Tivdak kan skade det ufødte barn. Du må ikke få dette lægemiddel, hvis du er gravid.

Hvis du er en kvinde, som bruger Tivdak, og du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention (svangerskabsforebyggelse) under behandlingen og i mindst 2 måneder efter, at du er holdt op med at få dette lægemiddel. Hvis du er en mand, som bruger Tivdak, og din partner kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst 4 måneder efter, at du er holdt op med at få dette lægemiddel. Tal med lægen om, hvilke præventionsformer der passer bedst til dig.

Det vides ikke, om dette lægemiddel går over i modermælken og kan være skadeligt for dit barn. Du må ikke amme under behandlingen og i mindst 3 uger efter, at du er holdt op med at få Tivdak.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig utilpas under behandlingen.

3. Sådan får du Tivdak

Du vil få Tivdak på et hospital eller en klinik under tilsyn af en læge, der har erfaring med at give sådanne behandlinger.

Så meget Tivdak vil du få

Den anbefalede dosis af dette lægemiddel er 2 mg pr. kilo legemsvægt (op til højst 200 mg for patienter, som vejer ≥ 100 kg), som gives én gang hver 3. uge. Lægen vil beslutte, hvor mange behandlinger du skal have.

Sådan får du Tivdak

Du får Tivdak som infusion (drop) i en blodåre over en periode på 30 minutter. Lægen kan beslutte at nedsætte din dosis eller midlertidigt eller helt stoppe behandlingen med Tivdak, hvis du får bivirkninger. Du vil få lagt kolde omslag på øjnene under infusionen og i 30 minutter efter infusionen.

Hvis du har glemt at få en dosis Tivdak

Det er meget vigtigt, at du kommer til alle aftaler, hvor du skal have Tivdak. Hvis du ikke kan komme til en aftale, skal du kontakte lægen så hurtigt som muligt for at få en ny tid til at få den næste dosis.

Hvis du holder op med at få Tivdak

Du må ikke holde op med behandlingen med Tivdak, medmindre du har talt med lægen om det. Hvis du holder op med behandlingen, får du måske ikke gavn af lægemidlets virkninger.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige:

Fortæl det straks til lægen, hvis du får en af nedenstående alvorlige bivirkninger.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Betændelse i den tynde hinde, der dækker forsiden af øjet (bindehindebetændelse), eller det gennemsigtige lag, der dækker pupillen og regnbuehinden (hornhindebetændelse).
- Problemer med nerverne. Fortæl det straks til lægen, hvis du får følelsesløshed, en prikkende eller brændende fornemmelse i hænder eller fødder eller muskelsvækkelse.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Skader eller sår på det gennemsigtige lag, der dækker pupillen og regnbuehinden (punktformet hornhindebetændelse, ulcerativ hornhindebetændelse), eller den tynde hinde, der dækker forsiden af øjet (konjunktivalt ulcus).
- Indadvendt øjenlåg (entropion).

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Alvorlige hudreaktioner. Dette lægemiddel kan forårsage hudreaktioner som for eksempel Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erytema multiforme (dannelse af røde pletter på huden) og bulløs dermatitis (blæredannelse på huden). Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af disse tegn eller symptomer på en alvorlig hudreaktion: hudreaktioner, som ligner ringe (skydeskiver), udslæt eller kløe, som konstant forværres, blæredannelse på eller afskalning af huden, smertefulde sår i munden, næsen eller svælget eller på kønsdelene, feber eller influenzalignende symptomer eller hævede lymfekirtler.
- Ardannelse eller forandringer på det gennemsigtige lag, der dækker pupillen og regnbuehinden (ardannelse på hornhinden, hornhindedegeneration), eller den tynde hinde, der dækker forsiden af øjet (ardannelse på bindehinden).
- Betændelse i øjet, som får øjenlåget til at vokse sammen med øjeæblet (symblefaron).

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger er anført nedenfor. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Opkastningsfornemmelse (kvalme)
- Næseblod (epistaxis)
- Hårtab (alopeci)
- Lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- Diarré
- Forstoppelse
- Nedsat appetit
- Træthed (udmattelse)
- Mavesmerter
- Udslæt
- Tørre øjne
- Opkastning
- Feber (pyreksi)
- Manglende energi (asteni)
- Tør eller kløende hud (pruritus)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Irritation i øjet
- Lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni)
- Betændelse i øjenlåget (blefaritis) eller kirtlerne i øjenlåget (meibomianitis)
- Kløende øje (pruritus i øjet)
- Rødt øje (okulær hyperæmi) eller rødfarvning af den tynde hinde, der dækker den forreste del af øjet (konjunktival hyperæmi)
- Betændelse i vævet mellem indersiden af øjenlåget og den hvide del af øjet (episkleritis)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Beskadigelse, irritation, uklarhed eller udtynding af det gennemsigtige lag, der dækker pupillen og regnbuehinden (hornhindeerosion, tilstedeværelse af vitalt farvestof i hornhinden, keratopati, hornhindeirritation, uklar hornhinde, udtynding af hornhinden)
- Øjenvipper, der vokser ind mod øjet (trikiasis)
- Feber samtidigt med et lavt antal hvide blodlegemer (febril neutropeni)
- Skade, hævelse eller betændelse i den tynde hinde, der dækker forsiden af øjet (lidelse relateret til bindehinden, bindehindeerosion, bindehindeabrasion, bindehindeødem, ikke-infektøs bindehindebetændelse)
- Hævelse, rødme eller skorpedannelse på øjenlåg (øjenlågsødem, hævet øjenlåg, øjenlågserytem samt skorpedannelse ved øjenlågskanten)
- Tab af øjenvipper (madarose)
- Kirtler i øjenlåget fungerer ikke korrekt (dysfunktion af meibomsk kirtel)
- Hævelse omkring øjet (ødem i det periorbitale område)
- Haglkorn (chalazion)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger bør du tale med lægen. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Eventuelle ubrugte portioner af infusionsopløsningen må ikke gemmes til senere brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tivdak indeholder:

- Aktivt stof: tisotumab vedotin
- Et hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 40 mg tisotumab vedotin.
- Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 10 mg tisotumab vedotin

Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose og D-mannitol.

Udseende og pakningsstørrelser

Tivdak pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en hvid til offwhite frysetørret kage eller pulver.

Tivdak leveres i en æske, der indeholder 1 hætteglas af glas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmark

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Anvisning i klargøring og administration

Rekonstitution i enkeltdosishætteglasseset

1. Følg procedurerne for korrekt håndtering og bortskaffelse af cytotoxika.
2. Anvend passende aseptisk teknik til rekonstitution og klargøring af doseringsopløsninger.
3. Beregn den anbefalede dosis baseret på patientens faktiske kropsvægt for at bestemme det antal hætteglas, der skal bruges.
4. Rekonstituer hvert 40 mg-hætteglas med 4 ml sterilt vand til injektionsvæsker for at fremstille 10 mg/ml Tivdak.
5. Sving hvert hætteglas langsomt rundt, indtil indholdet er helt opløst. Lad væsken i det eller de rekonstituerede hætteglas blive rolig. Undlad at ryste hætteglasset. Undlad eksponering for direkte sollys.
6. Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning inden administration, hvis opløsningen og beholderen tillader det. Den rekonstituerede opløsning skal være klar til let opaliserende, farveløs til brunlig-gul og fri for synlige partikler. Kassér alle hætteglas med synlige partikler eller misfarvning.
7. Baseret på den beregnede dosismængde skal den rekonstituerede opløsning fra hætteglasset/-glassene tilsættes til infusionsposen med det samme. Dette produkt indeholder ikke konserveringsmiddel. Rekonstituerede hætteglas, som ikke anvendes med det samme, kan opbevares i op til 24 timer i køleskab ved 2 °C til 8 °C eller ved stuetemperatur (9 °C til 25 °C) i op til højst 8 timer forud for fortynding. Må ikke nedfryses. Kassér ubrugte hætteglas med rekonstitueret opløsning efter den anbefalede opbevaringsperiode.

Fortynding i infusionsposen

8. Træk den anbefalede dosismængde af rekonstitueret opløsning op fra hætteglasset/-glassene, og overfør til en infusionspose.
9. Fortynd Tivdak med et af følgende produkter: dextrose 50 mg/ml (5 %), natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringer-laktat injektionsvæske, opløsning. Infusionsposen skal være stor nok til at kunne rumme nok fortyndingsmiddel til at opnå en slutkoncentration på 0,7 mg/ml til 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Bland den fortyndede opløsning ved at vende posen forsigtigt på hovedet. Undlad at ryste posen. Undlad eksponering for direkte sollys.
11. Kontrollér infusionsposen visuelt for eventuelle partikler eller misfarvning forud for anvendelse. Den rekonstituerede opløsning skal være klar til let opaliserende, farveløs til brunlig-gul og fri for synlige partikler. Anvend ikke infusionsposen, hvis der observeres partikler eller misfarvning.
12. Kassér al ubrugt opløsning, der er tilbage i enkeltdosishætteglasseset.

Administration

13. Bekræft administration af øjendråber med steroid og vasokonstriktor (se pkt. 4.2).
14. Læg kolde omslag på øjenområdet, så øjnene er helt dækkede, efter administration af øjendråber med vasokonstriktor. Lad omslagene sidde under infusionen og i 30 minutter efter infusionen.

Skift de kolde omslag efter behov i løbet af infusionen for at sikre, at øjenområdet forbliver køligt (se pkt. 4.2).

15. Administrer infusionen med det samme over en periode på 30 minutter gennem en intravenøs slange, som har et 0,2 µm inlinefilter.
16. Hvis infusionen ikke administreres med det samme, skal den fortyndede Tivdak-opløsning opbevares i køleskab som angivet i tabel 1. Opløsningen skal kasseres, hvis opbevaringstiden overskrider disse grænser. Må ikke nedfryses Når den fortyndede Tivdak-infusionsopløsning er taget ud af køleskabet, skal administrationen være gennemført efter højst 4 timer (inklusive infusionstiden).

Tabel 1: Opbevaringsforhold i køleskab for fortyndet Tivdak opløsning

Solvens anvendt til at klargøre infusionsvæske, opløsning	Opbevaringsforhold for fortyndet Tivdak opløsning (inklusive infusionstid)
Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske	Op til 18 timer ved 2 °C til 8 °C
Dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske	Op til 24 timer ved 2 °C til 8 °C
Ringer-laktat injektionsvæske	Op til 12 timer ved 2 °C til 8 °C

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.