

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Tivdak 40 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur 40 mg tisotumab vedotin.

Eftir blöndun inniheldur hver ml innrennslislausnar 10 mg af tisotumab vedotini.

Tisotumab vedotin samanstendur af manna IgG1-kappa mótefni sem er samtengt mónómetýl auristatín E (MMAE) með próteasa-klúfanlegum vc (valín citrullín) tengli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvít eða beinhvít frostþurrkuð kaka eða duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tivdak í einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með leghálskrabbamein sem er endurkomið eða með meinvörpum þar sem sjúkdómurinn er í framgangi meðan á altækri meðferð stendur eða að henni lokinni (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja skal hefja og hafa yfirumsjón með meðferð með Tivdak. Fyrir fyrstu innrennslisgjöf, og eins og klínískt er ráðlagt, skal augnlæknir framkvæma augnskoðun, þar með talið mælingu á sjónskerpu og rauflampaskoðun (sjá „Augnvernd“ aftast í þessum kafla og kafla 4.4).

Skammtar

Ráðlagður skammtur Tivdak er 2 mg/kg (til allt að 200 mg hjá sjúklingum ≥ 100 kg) á 3 vikna fresti fram að framgangi sjúkdómsins eða óásættanlegri eiturverkun.

Skammtabreytingar

Ráðlagða áætlun um skammtalækkun Tivdak er að finna í töflu 1. Hætta skal meðferð til frambúðar hjá sjúklingum sem þola ekki 0,9 mg/kg.

Tafla 1: Skammtalækkunaráætlun

	Skammtastærð
Upphafsskammtur	2 mg/kg (til allt að 200 mg)
Fyrsta skammtalækkun	1,3 mg/kg (til allt að 130 mg)
Önnur skammtalækkun	0,9 mg/kg (til allt að 90 mg)

Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana er að finna í töflu 2. Vísa skal sjúklingum til augnlæknis eins fljótt og auðið er til að meta ný eða versnandi einkenni í augum (sjá kafla 4.4).

Tafla 2: Skammtabreytingar

Aukaverkun	Alvarleikastig*	Tilvik	Skammtabreyting
Glærubólga	Stig 1	Öll tilvik	Fresta skal skammtagjöf þar til klínísku jafnvægi er náð, síðan skal halda meðferð áfram með sama skammti.
	Stig 2	Fyrsta tilvik	Fresta skal skammtagjöf þar til stigi ≤ 1 er náð, síðan skal halda meðferð áfram með næsta skammti fyrir neðan.
		Annað tilvik	Fresta skal skammtagjöf þar til stigi ≤ 1 er náð, síðan skal halda meðferð áfram með næsta skammti fyrir neðan. Ef aukaverkanir ganga ekki til baka að stigi ≤ 1 skal hætta meðferðinni fyrir fullt og allt.
		Þriðja tilvik	Hætta skal notkun fyrir fullt og allt.
	Stig 3 eða 4	Öll tilvik	Hætta skal notkun fyrir fullt og allt.
Sáramyndun í tárú	Stig 1 eða 2	Fyrsta tilvik	Fresta skal skammtagjöf þar til klínísku jafnvægi er náð, síðan skal halda meðferð áfram með næsta skammti fyrir neðan.
		Annað eða síðara tilvik	Fresta skal skammtagjöf þar til klínísku jafnvægi er náð, síðan skal halda meðferð áfram með næsta skammti fyrir neðan. Ef jafnvægi eða bati næst ekki, skal hætta notkun fyrir fullt og allt.
	Stig 3 eða 4	Öll tilvik	Hætta skal notkun fyrir fullt og allt.
Örmyndun í tárú eða glæru eða augnlokssamvöxtur	Öll stig	Öll tilvik	Hætta skal notkun fyrir fullt og allt.

Aukaverkun	Alvarleikastig*	Tilvik	Skammtabreyting
Tárubólga og aðrar aukaverkanir í augum	Stig 1	Öll tilvik	Fresta skal skammtagjöf þar til klínísku jafnvægi er náð, síðan skal halda meðferð áfram með sama skammti.
	Stig 2	Fyrsta tilvik	Fresta skal skammtagjöf þar til stigi ≤ 1 er náð, síðan skal halda meðferð áfram með sama skammti.
		Annað tilvik	Fresta skal skammtagjöf þar til stigi ≤ 1 er náð, síðan skal halda meðferð áfram með næsta skammti fyrir neðan. Ef aukaverkanir ganga ekki til baka að stigi ≤ 1 skal hætta meðferðinni fyrir fullt og allt.
		Þriðja tilvik	Hætta skal notkun fyrir fullt og allt.
	Stig 3 eða 4	Öll tilvik	Hætta skal notkun fyrir fullt og allt.
Úttaugakvilli	Stig 2 eða 3	Öll (fyrsta tilvik eða versnun fyrirbyggjandi ástands)	Fresta skal skammtagjöf þar til stigi ≤ 1 er náð, síðan skal halda meðferð áfram með næsta skammti fyrir neðan.
	Stig 4	Öll tilvik	Hætta skal notkun fyrir fullt og allt.
Verulegar aukaverkanir í húð (þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni)	Grunur (öll stig)	Öll tilvik	Stöðva skal tafarlaus skammtagjöf og leita til sérfræðings til að staðfesta greininguna.
	Staðfest stig 3 eða 4	Öll tilvik	Hætta skal notkun fyrir fullt og allt.

*Eiturverkun var stigskipt samkvæmt mælikvarða National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events útg. 5.0 (NCI-CTCAE v5.0) þar sem stig 1 er væg, stig 2 er meðalalvarleg, stig 3 er veruleg og stig 4 er lífshættuleg

Skammtar sem falla niður

Ef áætluðum Tivdak skammti er sleppt skal hann gefinn eins fljótt og unnt er. Aðlaga skal áætlun lyfjagjafa til að viðhalda viðeigandi bili á milli skammta.

Augnvernd

Sjúklingar skulu fylgja eftirfarandi ráðleggingum til að draga úr hættu á aukaverkunum í augum (sjá kafla 4.4).

Augnskoðun framkvæmd af heilbrigðisstarfsmanni sem sér um meðferðina

Fyrir hvert innrennsli skal heilbrigðisstarfsmaður sem sér um meðferðina skoða augu sjúklings, þar með talið eðlilegar augnhreyfingar, og spyrja um teikn eða einkenni í augum. Vísa skal sjúklingi til augnlæknis vegna teikna eða einkenna í augum (sjá kafla 4.4).

Staðbundin notkun augndropa með barksterum án rotvarnarefna (t.d. dexametasón 0,1% 3 sinnum á dag eða jafngildi samkvæmt ávísun)

Leiðbeina skal sjúklingum að nota 1 dropa í hvort auga 3 sinnum á dag og byrja 1 degi fyrir hvert innrennsli og halda því áfram eins og ávísað er í 3 daga eftir hvert innrennsli.

Staðbundin notkun æðaþrengjandi augndropa án rotvarnarefna (t.d. brimonidín tartrat 0,2% 3 dropar í hvort auga eða jafngildi samkvæmt ávísun)

Gefa skal dropana í bæði augu rétt á undan hverju innrennsli.

Kaldir bakstrar

Þegar búið er að gefa augndropa skal setja kalda bakstra á augun áður en innrennslið hefst og nota þá í 30 mínútur eftir innrennslið.

Staðbundin notkun gervitára án rotvarnarefna

Leiðbeina skal sjúklingum að nota gervitár mörgum sinnum á dag allan tímann meðan á meðferðinni stendur og í 30 daga eftir síðasta Tivdak skammtinn.

Snertilinsur

Ráðleggja skal sjúklingum að forðast notkun snertilinsa allan tímann meðan á meðferðinni stendur nema að augnlæknirinn hafi ráðlagt annað.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi [kreatínínúthreinsun (CrCL) > 60 -90 ml/mín.] eða meðalskerta nýrnastarfsemi (CrCL 30-60 ml/mín.). Tisotumab vedotin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCL 15- < 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (CrCL < 15 ml/mín.) (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (heildargallrauða sem nemur > 1 til $1,5 \times$ efri eðlileg mörk (ULN) og öll gildi aspartat aminótransferasa (ASAT), eða gildi heildargallrauða $\leq$ ULN og gildi ASAT $> ULN$ skilgreint samkvæmt mælikvarða National Cancer Institute fyrir skerðingu á lifrastarfsemi). Hins vegar, vegna þess að búið er við aukinni útsetningu hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi, er ráðlegt að gæta varúðar við meðferð sjúklinga með vægt skerta lifrastarfsemi. Tisotumab vedotin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tivdak hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Tivdak er til notkunar í bláæð. Gefa verður ráðlagðan skammt með innrennsli í bláæð á 30 mínútum. Tisotumab vedotin má ekki gefa með hraðri inndælingu í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Aukaverkanir í augum

Fram hafa komið aukaverkanir í augum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tisotumab vedotini í öllum klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi (sjá kafla 4.8). Algengustu aukaverkanir í augum voru tárubólga, augnþurrkur, glærubólga og hvarmaþroti.

Fyrir fyrsta innrennsli, og eftir klínískum leiðbeiningum, skal vísa sjúklingum til augnlæknis í heildaraugnskoðun (þ.m.t. mælingu á sjónskerpu og rauflampaskoðun). Fyrir hvert innrennsli skal heilbrigðisstarfsmaður sem sér um meðferðina skoða augu sjúklings, þar með talið eðlilegar augnhreyfingar, og spyrja um teikn eða einkenni í augum. Hafa skal eftirlit með sjúklingum vegna nýrra eða versnandi teikna og einkenna í augum og vísa þeim eins fljótt og unnt er til augnlæknis eftir þörfum. Leiðbeina skal sjúklingum að greina strax frá nýjum eða versnandi teiknum eða einkennum í augum. Stöðva skal gjöf Tivdak, lækka skammta eða hætta notkun þess fyrir fullt og allt byggt á alvarleika aukaverkunarinnar (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar skulu fylgja ráðleggingum í undirkaflanum „Augnvernd“ í kafla 4.2 til að draga úr hættu á aukaverkunum í augum.

Úttaugakvilli

Úttaugakvilli hefur komið fyrir við notkun tisotumab vedotins, þar með talið 3. stigs tilvik (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum vegna almennra einkenna úttaugakvilla, svo sem náladofa, tilfinningar um stingi eða sviða, taugaverks, vöðvaslappleika eða skyndtruflunar. Sjúklingar sem fá nýja eða versnandi úttaugakvilla gætu þurft að gera hlé á skammtagjöf, lækka skammta eða hætta notkun Tivdak fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Verulegar aukaverkanir í húð

Fram geta komið verulegar aukaverkanir í húð, meðal annars banvænt eða lífshættulegt Stevens-Johnson heilkenni, hjá sjúklingum sem fá meðferð með tisotumab vedotini. Hafa skal eftirlit með sjúklingum vegna teikna eða einkenna verulegra aukaverkana í húð, sem eru meðal annars húðskemmdir sem minna á skotskífu, versnandi húðviðbrögð, blöðrumyndun í húð eða flögnun, sársaukafull sár eða fleiður í munni, nefi, hálsi eða kynfærasvæði, hiti eða flensulík einkenni og bólgur eitlar. Ef fram koma teikn eða einkenni verulegra aukaverkana í húð skal tafarlaust stöðva gjöf Tivdak þar til orsök viðbragðanna eru kunn. Mælt er með því að leita snemma álits sérfræðings til að tryggja nákvæmari greiningu og viðeigandi meðferð. Hætta skal notkun Tivdak fyrir fullt og allt við staðfestar 3. eða 4. stigs verulegar aukaverkanir í húð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni (sjá kafla 4.2).

Eiturverkun á fóstur eða fósturvísi

Byggt á verkunarhætti og niðurstöðum úr dýrarrannsóknum getur tisotumab vedotin valdið fósturskaða þegar það er gefið konum á meðgöngu, þ.m.t. eiturverkun á fóstur eða fósturvísi og vansköpun (sjá kafla 4.6 og 5.3). Kanna skal hvort konur sem geta orðið þungaðar séu barnshafandi áður en meðferð með Tivdak er hafin. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Tivdak stendur og í 2 mánuði eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.6).

Sjúklingar sem voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum

Sjúklingar með eftirfarandi kvilla voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum: klínískt mikilvægur virkur sjúkdómur í yfirborði augans, fyrri tilvik örmyndandi tárubólga eða Stevens-Johnson heilkenni í auga, ≥ 2 . stigs úttaugakvilli, klínískt mikilvægar blæðingar eða hætta á slíkum blæðingum eða hætta á hjarta- og æðasjúkdómum (sjá kafla 5.1). Þar sem engin gögn eru fyrirbyggjandi, skal gæta varúðar við notkun tisotumab vedotins hjá þessum sjúklingahópi eftir vandlegt mat á hugsanlegum ávinningi/áhættu fyrir hvern sjúkling fyrir sig.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Formlegar rannsóknir á lyfjamilliverkunum með tisotumab vedotini hafa ekki verið gerðar.

CYP3A4 hemlar, hvarfefni og örvar

Rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf

Klínískar rannsóknir

Öflugir CYP3A4 hemlar: ketokonazól (öflugur CYP3A4 hemill) gefinn samhliða öðru efnasambandi lyfs og mótefnis (antibody-drug conjugate (ADC)) sem inniheldur mónómetýl auristatín E (MMAE) hækkaði útsetningu fyrir MMAE án þess að breyta útsetningu fyrir efnasambandi lyfs og mótefnis. Samhliða notkun öflugra hemla á CYP3A4 ásamt tisotumab vedotini myndi líklega valda svipuðum áhrifum á ósamtengt MMAE og efnasamband lyfs og mótefnis. Ráðlagt er að gæta varúðar ef um er að ræða meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum. Hafa skal náið eftirlit með aukaverkunum þegar tisotumab vedotin er gefið samhliða öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. boceprevír, klaritrómycín, kóbicistat, indinavír, itrakónazól, nefazodón, nelfinavír, posakónazól, ritonavír, sakvinavír, telaprevír, telitrómycín, vorikónazól).

Öflugir CYP3A4 örvar: rifampicín (öflugur CYP3A4 örvi) gefinn samhliða með öðru efnasambandi lyfs og mótefnis sem inniheldur mónómetýl auristatín E (MMAE) lækkaði útsetningu fyrir MMAE án þess að breyta útsetningu fyrir efnasambandi lyfs og mótefnis. Samhliða notkun öflugra örva á CYP3A4 ásamt tisotumab vedotini myndi líklega valda svipuðum áhrifum á ósamtengt MMAE og efnasamband lyfs og mótefnis.

Næm hvarfefni CYP3A4: annað efnasamband lyfs og mótefnis sem inniheldur MMAE gefið samhliða midazólami (næmt hvarfefni CYP3A4) hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir midazólami. Með svipuðum hætti er ekki búist við því að tisotumab vedotin breyti útsetningu fyrir lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 ensíma.

Rannsóknir in vitro

Ferjur: MMAE er hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp), en hamlar ekki P-gp.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Kanna skal hvort konur sem geta orðið þungaðar séu barnhafandi áður en meðferð með Tivdak er hafin. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 2 mánuði eftir að henni lýkur.

Ráðleggja skal körlum með kvenkyns maka á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta Tivdak skammtinn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tisotumab vedotins hjá þunguðum konum.

Byggt á verkunarhætti og niðurstöðum úr dýrarannsóknnum getur tisotumab vedotin valdið fósturskaða þegar það er gefið konum á meðgöngu. þ.m.t. eiturvekun á fóstur eða fósturvísi og vansköpun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Tivdak á meðgöngu nema meðferð með tisotumab vedotini sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort tisotumab vedotin skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með Tivdak stendur og í minnst 3 vikur eftir notkun síðasta skammts.

Frjósemi

Byggt á niðurstöðum úr dýrarannsóknnum getur tisotumab vedotin skert frjósemi karldýra og kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tisotumab vedotin hefur væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Vegna hugsanlegra aukaverkana eins og aukaverkana í augum og úttaugakvilla (sjá kafla 4.4 og 4.8) skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla þar til öruggt er að Tivdak hafi engar aukaverkanir. Taka skal tillit til klínísk ástands sjúklings þegar geta hans til að sinna verkefnum sem krefjast dómgreindar, hreyfifærni og vitsmuna er metin.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Nema annað sé tekið fram, byggir tíðni aukaverkana á aukaverkanatíðni af öllum orsökum hjá 425 sjúklingum sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tisotumab vedotini 2 mg/kg í bláæð á tímabili sem var 3,7 mánuðir að miðgildi í klínískum rannsóknum.

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 25\%$) voru úttaugakvilli (39%), ógleði (37%), blóðnasir (33%), tárubólga (32%), hármisssir (31%), blóðleysi (27%) og niðurgangur (25%).

Verulegar (≥ 3 . stigs) aukaverkanir komu fram hjá 56% sjúklinga. Algengustu verulegu aukaverkanirnar ($\geq 2\%$) voru blóðleysi (10%), úttaugakvilli (6%), þreyta (5%), kviðverkur (3%), daufkyrningafæð (3%), uppköst (2%), þróttleysi (2%) og niðurgangur (2%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fyrir hjá 37% sjúklinga. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar ($\geq 2\%$) voru kviðverkur (2%), hægðatregða (2%), sóthiti (2%), úttaugakvilli (2%) og uppköst (2%). Banvænar aukaverkanir komu fyrir hjá 2% sjúklinga.

Aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferðinni var hætt komu fyrir hjá 15% sjúklinga sem fengu tisotumab vedotin. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferðinni var hætt ($\geq 2\%$) voru úttaugakvilli (7%), tárubólga (2%) og glærubólga (2%).

Aukaverkanir sem leiddu til þess að gert var hlé á meðferðinni komu fyrir hjá 37% sjúklinga; algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að gert var hlé á meðferðinni ($\geq 2\%$) voru tárubólga (6%), úttaugakvilli (6%) og glærubólga (3%).

Aukaverkanir sem leiddu til skammtalækkunar komu fyrir hjá 25% sjúklinga; algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til skammtalækkunar ($\geq 2\%$) voru úttaugakvilli (6%), tárubólga (5%) og glærubólga (3%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum með tisotumab vedotini eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum og kjörheitum (sjá töflu 3). Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir tíðniflokkum: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð minnkandi alvarleika.

Tafla 3: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Mjög algengar	blóðleysi
	Algengar	daufkyrningafæð
	Sjaldgæfar	daufkyrningafæð ásamt hita
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	minnkuð matarlyst
Taugakerfi	Mjög algengar	úttaugakvilli ¹
Augu	Mjög algengar	tárubólga, augnþurrkur ² , glærubólga
	Algengar	augnerting ³ , hvarmaþroti, deplaglærubólga, sáraglærubólga, augnkláði, blóðsókn í auga, sár í tárú, augnloksinnhverfing, blóðsókn í tárú, grunn hvítubólga, trefjaleppskirtlabólga
	Sjaldgæfar	glæruflæði, innhverfing augnhára, litarefni (vital dye) til staðar í glæru, ör á tárú, glærukvilli, tárúkvilli, tárufleiður, bjúgur í augnloki, augnháramissir, vanstarfsemi trefjaleppskirtla, bjúgur kringum augu, augnlokssamvöxtur, augnaþrymull, tárúhrúfl, tárubjúgur, glæruhrörnun, glæruerting, skýmyndun á glæru, ör á glæru, þynning glæru, roði í augnloki, hrúðurmyndun í augnloksbrún, tárubólga án sýkingar, augnloksbólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	blóðnasir
Meltingarfæri	Mjög algengar	ógleði ⁴ , niðurgangur ⁵ , hægðatregða, kviðverkur ⁶ , uppköst
Húð og undirhúð	Mjög algengar	hármisssir, útbrot ⁷ , kláði
	Sjaldgæfar	regnbogaróði, blóðruhúðbólga, Stevens-Johnson heilkenni
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta, sótthiti, þróttleysi

¹Úttaugakvilli nær yfir skyntaugakvilla í útlimum, taugakvilla í útlimum, náladofa, skyn- og hreyfitaugakvilla í útlimum, vöðvaslappleika, hreyfitaugakvilla í útlimum, minnkað snertiskyn, gangtruflanir, taugaverk, sviðatilfinningu, fjöltaugakvilla með mergslíðurssviptingu, eiturverkun á taugar, fjöltaugakvilla, minnkað skyn og sviðatilfinningu í húð

²Augnþurrkur nær yfir augnþurrk og aukna tármyndun

³Augnerting nær yfir útferð úr auga, augnverk, augnertingu og augnbjúg

⁴Ógleði nær yfir ógleði og að kúgast

⁵Niðurgangur nær yfir niðurgang og maga- og garnabólgu

⁶Kviðverkur nær yfir kviðverk, verk í efri hluta kviðar, óþægindi í kvið, verk í neðri hluta kviðar og eymsli í kvið

⁷Útbrot nær yfir útbrot, dröfnuörðuútbrot, roða, exem, dröfnuútbrot, húðbólgu með graftarbólum, graftarbóluútbrot, ofsakláða, húðbólgu, ofnæmishúðbólgu, roðaútbrot, húðertingu og eiturverkun í húð

Lýsing á völdum aukaverkunar

Aukaverkanir í augum

Aukaverkanir í augum komu fyrir hjá 55% af þeim 425 sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem fengu meðferð með tisotumab vedotini í öllum klínískum rannsóknum. Algengustu aukaverkanir í augum voru tárubólga (32%), augnþurrkur (17%), glærubólga (12%) og hvarmaþroti (5%). 3. stigs aukaverkanir í augum komu fyrir hjá 3% sjúklinga. Greint var frá tilvikum 3. stigs sáraglærubólgu hjá 1,2% sjúklinga. Fram komu 4. stigs aukaverkanir hjá 0,2% sjúklinga, þ.m.t. sáraglærubólga.

Miðgildistími fram að fyrsta tilviki aukaverkunar í augum af öllum stigum var 1,2 mánuðir (bil: 0 til 17,1). Aukaverkanir í augum leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 6%, gert var hlé á skammtagjöf hjá 13% og skammtar voru lækkaðir hjá 12% sjúklinga. Af þeim sjúklingum sem fengu aukaverkanir í augum gengu þær að fullu til baka hjá 59% og 31% höfðu fengið bata að hluta við síðustu eftirfylgni. Af þeim sjúklingum sem voru með viðvarandi aukaverkanir í augum við síðustu eftirfylgni voru 28% sjúklinga með 1. stigs aukaverkun að hámarki, 10% voru með 2. stigs aukaverkun að hámarki og 3% voru með 3. stigs aukaverkun að hámarki. Hjá sjúklingum þar sem aukaverkanir gengu til baka var miðgildistími þar til þær gengu til baka 0,59 mánuðir (bil: 0 til 12,6) (sjá kafla 4.4).

Úttaugakvilli

Úttaugakvilli kom fyrir hjá 39% af þeim 425 sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem fengu meðferð með tisotumab vedotini í öllum klínískum rannsóknum; 6% voru 3. stigs. Algengustu tilvik úttaugakvilla á öllum stigum voru skyntaugakvilli í útlimum (23%), taugakvilli í útlimum (5%), náladofi (4%), skyn- og hreyfitaugakvilli í útlimum (3%) og vöðvaslappleiki (3%).

Miðgildistími fram að fyrsta tilviki úttaugakvilla á öllu stigum var 2,4 mánuðir (bil: 0 til 11,3). Af þeim sjúklingum sem fengu úttaugakvilla gekk hann að fullu til baka hjá 18% og 21% höfðu fengið bata að hluta við síðustu eftirfylgni. Af þeim sjúklingum sem voru með viðvarandi úttaugakvilla við síðustu eftirfylgni voru 45% sjúklinga með 1. stigs kvilla að hámarki, 27% voru með 2. stigs kvilla að hámarki og 10% voru með 3. stigs kvilla að hámarki. Hjá sjúklingum þar sem aukaverkanir gengu til baka var miðgildistími þar til þær gengu til baka 0,72 mánuðir (bil: 0 til 20,7) (sjá kafla 4.4).

Verulegar aukaverkanir í húð

Verulegar aukaverkanir í húð komu fyrir hjá 1,6% af þeim 425 sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem fengu meðferð með tisotumab vedotini í öllum klínískum rannsóknum, þ.m.t. regnbogaroði (0,7%), blöðruhúðbólga (0,5%) og Stevens-Johnson heilkenni (0,5%). Verulegar aukaverkanir í húð af stigi ≥ 3 komu fyrir hjá 0,5% sjúklinga, þar á meðal hjá 1 sjúklingi sem lést.

Miðgildistími fram að fyrsta tilviki verulegra aukaverkana í húð var 0,2 mánuðir (bil: 0,1 til 0,9). Af þeim sjúklingum sem fengu verulegar aukaverkanir í húð höfðu þær gengið til baka hjá 43% við síðustu eftirfylgni. Hjá sjúklingum þar sem aukaverkanir gengu til baka var miðgildistími þar til þær gengu til baka 0,79 mánuðir (bil: 0,5 til 2,3).

Aukaverkanir í meltingarvegi

Ógleði, niðurgangur, hægðatregða, kviðverkur og uppköst voru algengustu aukaverkanir í meltingarvegi af öllum stigum sem tilkynnt var um hjá þeim 425 sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem fengu meðferð með tisotumab vedotini. Ógleði kom fyrir hjá 37% sjúklinga og var ≥ 3 . stigs hjá 1% sjúklinga. Niðurgangur kom fyrir hjá 25% sjúklinga og var ≥ 3 . stigs hjá 2% sjúklinga. Hægðatregða kom fyrir hjá 24% sjúklinga og var ≥ 3 . stigs hjá 1% sjúklinga. Kviðverkur kom fyrir hjá 22% sjúklinga og var ≥ 3 . stigs hjá 3% sjúklinga. Uppköst komu fyrir hjá 20% sjúklinga og voru ≥ 3 . stigs hjá 2% sjúklinga.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Hjá 425 sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem fengu meðferð með tisotumab vedotini í öllum klínískum rannsóknum, voru 60 (14%) ≥ 65 ára. ≥ 3 stigs aukaverkanir komu fyrir hjá 60% sjúklinga

≥ 65 ára og hjá 55% sjúklinga < 65 ára. Alvarlegar aukaverkanir komu fyrir hjá 35% sjúklinga
≥ 65 ára og hjá 38% sjúklinga < 65 ára.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki er til þekkt mótlyf við ofskömmtnun tisotumab vedotins. Við ofskömmtnun skal hafa náðið eftirlit með sjúklingi vegna aukaverkana og veita stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: L01FX23.

Verkunarháttur

Tisotumab vedotin er efnasamband lyfja og mótefna (antibody drug conjugate (ADC)) sem beinist að vefjapætti (TF), sem er prótein á yfirborði frumna sem er tjáð í miklu magni á ýmsum föstum æxlum samanborið við eðlilegan vef. Þessi smáa sameind, MMAE, raskar örpíplum og er fest við mótefnið með próteasa-klúfanlegum tengli. Tisotumab vedotin binst æxlisfrumum sem tjá vefjapátt (TF), ADC-TF sambandið er innlimað og MMAE losnar staðbundið vegna klofnunar fyrir tilstilli próteasa. MMAE sundrar örpíplukerfi frumna sem eru í skiptingu, sem veldur rofi í frumuhringrás og stýrðum frumudauða.

Sýnt hefur verið fram á beina frumudrepandi verkun í frumum sem tjá TF, frumudrepandi verkun á nálægar frumur (bystander), mótefnisháða frumudrepandi verkun í frumum, mótefnisháða frumuátsverkun í frumum og ónæmisvekjandi frumudauða *in vitro* með tisotumabi og/eða tisotumab vedotini.

Mótefnamyndun

Algennt var að fram kæmu mótefni gegn lyfinu (5% í öllum klínískum rannsóknum). Engar vísbendingar hafa komið fram um áhrif mótefna gegn lyfinu á lyfjahvörf, verkun eða öryggi, hins vegar eru upplýsingar enn takmarkaðar.

Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif tisotumab vedotins (2 mg/kg á 3 vikna fresti) á QTc bilið voru metin hjá 153 sjúklingum. Í skammti sem nam 2 mg/kg á 3 vikna fresti hafði tisotumab vedotin engin klínískt mikilvæg áhrif á lengingu QTc bils.

Verkun og öryggi

Krabbamein í leghálsi

SGNTV-003

Verkun tisotumab vedotins var metin í opinni, fjölsetra, slembiraðaðri 3. stigs rannsókn (SGNTV-003) hjá 502 sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem var endurkomið eða með meinvörpum, sem höfðu áður fengið eina eða tvær altækar meðferðir, sem innihéldu tvöfalda (doublet) krabbameinslyfjameðferð (sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið platínulyf fengu að taka þátt) með

eða án bevacizumabs og PD-1/PD-L1-blokka ef þeir voru hæfir og það var tiltækt. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort tisotumab vedotin 2 mg/kg í bláæð á 3 vikna fresti eða krabbameinslyf samkvæmt vali rannsakanda (topotekan, vinorelbín, gemcitabín, irinotekan eða pemetrexed) fram að sjúkdómsversnun eða ósættanlegri eiturverkun.

Slembiröðun var lagskipt samkvæmt ECOG frammistöðustigi (0 eða 1), fyrri gjöf bevacizumabs (já eða nei), landsvæði (Bandaríkin, Evrópusambandið, annað) og fyrri gjöf PD-1- eða PD-L1-blokka (já eða nei). Lagt var mat á æxlissvörun á 6 vikna fresti fyrstu 30 vikurnar og á 12 vikna fresti eftir það.

Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókninni ef vefjagreining sýndi taugainnkirtla-, eitla- eða sarkmeinslíkan uppruna, þeir höfðu klínískt mikilvægt virkan sjúkdóm á yfirborði augans, einhver fyrri atvik örmyndandi tárubólgu eða Stevens-Johnson heilkenni í auga, ≥ 2 . stigs úttaugakvilla, klínískt mikilvægt blæðingarvandamál eða hættu á slíku, þ.m.t. þekkta blóðstorkukvilla, útbreidda lungnablöðrublæðingu vegna æðabólgu og þekkta blæðingarhneigð, eða verulega hjarta- og æðakvilla eða áhættu.

Aðalendapunktur í rannsókninni var heildarlifun. Lykilaukaendapunktur voru lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) og staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) samkvæmt mati rannsakanda með því að nota RECIST v1.1 kvarðann.

Hjá þeim 502 sjúklingum sem var slembiraðað var miðgildi aldurs 50 ár (bil: 26 til 80); 49% voru hvítir, 36% voru asískir og 2% voru svartir. Sautján af hundraði sjúklinga voru ≥ 65 ára. Tuttugu af hundraði sjúklinga voru af spænskum eða rómönskum uppruna. Sextíu og þrír af hundraði sjúklinga voru með flöguþekjukrabbamein, 32% voru með kirtilkrabbamein og 5% voru með kirtilkrabbamein með flöguþekjusérhæfingu (adenosquamous). ECOG frammistöðustig var 0 (54%) eða 1 (46%). Sextíu og einn af hundraði sjúklinga hafði áður fengið eina altæka meðferð og 38% höfðu áður fengið tvær altækar meðferðir. Sex sjúklingar (1,2%) höfðu ekki áður fengið og 496 sjúklingar (99%) höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platinulyf þar sem sjúkdómurinn var endurkominn eða með meinvörpum. Sextíu og fjórir af hundraði sjúklinga höfðu áður fengið bevacizumab og 27% sjúklinga höfðu áður fengið PD-1- eða PD-L1-blokka sem hluta af fyrri altækri meðferð.

Við miðgildistíma eftirfylgni sem nam 10,8 mánuðum (95% CI: 10,3 til 11,6) sýndi SGNTV-003 rannsóknin fram á tölfræðilega marktæka framför í heildarlifun, lifun án versnunar sjúkdóms og hlutlægu svörunarhlutfalli hjá sjúklingum sem fengu tisotumab vedotin meðferð samanborið við krabbameinslyfjameðferð. Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 4 og myndum 1 og 2.

Tafla 4. Niðurstöður verkunar í SGNTV-003

Endapunktur	Tisotumab vedotin N = 253	Krabbameinslyf N = 249
Heildarlifun		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	123 (48,6)	140 (56,2)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,70 (0,54; 0,89)	
tvíhliða p-gildi	0,0038 ¹	
Lifun án versnunar sjúkdóms ²		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	198 (78,3)	194 (77,9)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,67 (0,54; 0,82)	
tvíhliða p-gildi	< 0,0001 ³	
Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (CR + PR) ²		
ORR (%) (95% CI)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Tímalengd svörunar ⁴		
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8, NR)

CI=öryggisbil; CR=fullkomin svörun; NR=ekki náð; ORR=hlutlægt svörunarhlutfall; PR=hlutasvörun.

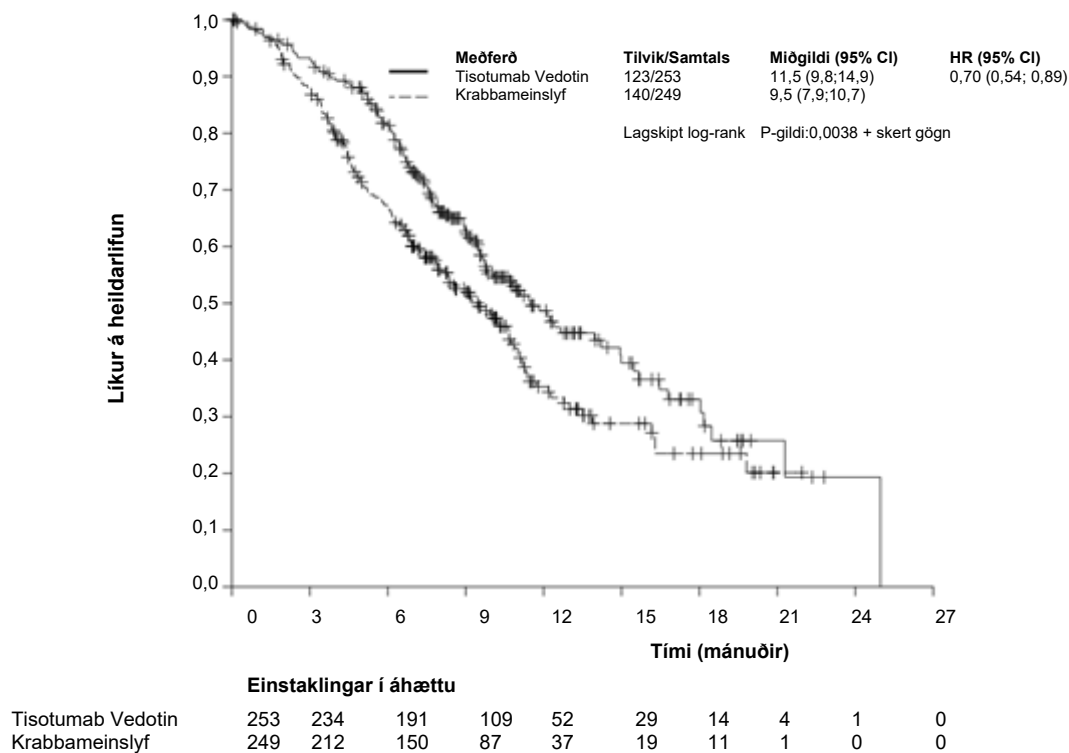
¹Þröskuldur fyrir tölfræðilega marktækni er 0,0226 (tvíhliða)

²Samkvæmt mati rannsakanda á RECIST v1.1 kvarðanum

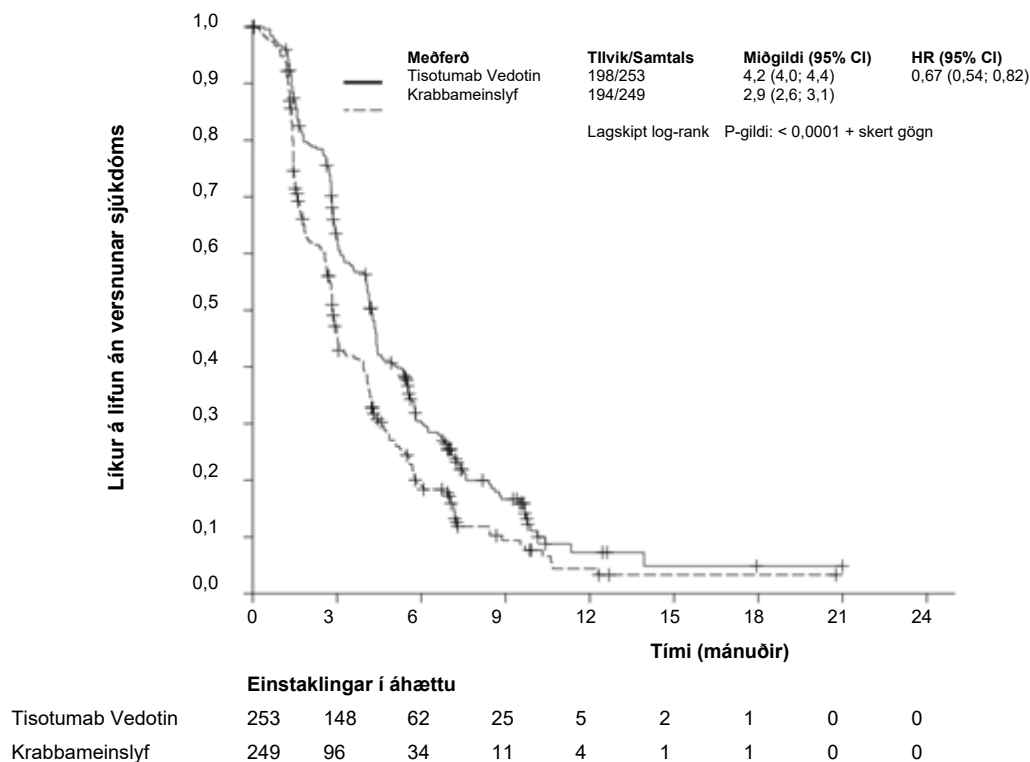
³Þröskuldur fyrir tölfræðilega marktækni er 0,0453 (tvíhliða)

⁴Byggt á sjúklingum með bestu hlutlægu svörun sem var staðfest fullkomin svörun eða hlutasvörun (n = 45 fyrir tisotumab vedotin, n = 13 fyrir krabbameinslyf)

Mynd 1. Kaplan Meier ferli heildarlífunar



Mynd 2. Kaplan Meier ferli lífunar án versnunar sjúkdóms



Niðurstöður verkunar fyrir heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms voru almennt svipaðar hjá öllum fyrirfram skilgreindum sjúklingahópum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Tivdak hjá öllum undirhópum barna við leghálskrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var dreifingarrúmál tisotumab vedotins áætlað 3,10 l.

Binding MMAE við plasmaprótein manna *in vitro* var á bilinu 68–82%.

Umbrot

Sundrunarferli tisotumab vedotins hefur ekki verið rannsakað hjá mönnum. Hins vegar er búist við að það verði fyrir sundrun í smá peptíð, amínósýrur, ósamtengt MMAE og ósamtengd MMAE-skyld umbrotsefni MMAE. Tisotumab vedotin losar MMAE fyrir tilstilli próteinsundrandi klofnunar og MMAE umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 *in vitro*. Upplýsingar *in vivo* hjá dýrum og mönnum benda til þess að aðeins lítið brot MMAE sem losnar frá tisotumab vedotini verði fyrir umbroti. Magn MMAE-umbrotsefna hefur ekki verið mælt í plasma hjá mönnum.

Brotthvarf

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er miðgildi lokahelmingunartíma tisotumab vedotins u.þ.b. 4,04 dagar og lokahelmingunartími MMAE er u.þ.b. 2,56 dagar. Línuleg úthreinsun tisotumab vedotins var áætluð 1,42 l/dag og í kjölfar skammts sem nam 2 mg/kg var áætlað að u.þ.b. 60% af skammtinum yrði fyrir brotthvarfi með línulegri úthreinsun (CL). Úthreinsun ósamtengds MMAE var áætluð 42,8 l/dag. Brotthvarf MMAE virtist takmarkast af losunarhraða þess frá tisotumab vedotini.

Útskilnaður

Útskilnaður tisotumab vedotins hefur ekki verið rannsakaður að fullu. Í kjölfar eins skammts af öðru efnasambandi lyfja og mótefna (ADC) sem inniheldur MMAE endurheimtist 17% af heildarmagni MMAE sem var gefið í saur og 6% í þvagi á 1 viku, aðallega sem óbreytt lyf. Búist er við svipuðum útskilnaði MMAE eftir gjöf tisotumab vedotins.-

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hefur aldur (21 til 81 árs) ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf tisotumab vedotins.

Kyn

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hefur kyn ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf tisotumab vedotins.

Skert nýrnastarfsemi

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sást enginn klínískt mikilvægur munur á útsetningu fyrir tisotumab vedotini og MMAE hjá sjúklingum með vægt (kreatínínúthreinsun; CrCL > 60-90 ml/mín., n = 142) eða í meðallagi (CrCL 30-60 ml/mín., n = 42) skerta nýrnastarfsemi samanborið við sjúklinga

með eðlilega nýrnastarfsemi. Áhrif verulega skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóms á lokastigi með eða án skilunarmeðferðar á lyfjahvörf tisotumab vedotins og ósamtengds MMAE eru ekki þekkt.

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sást enginn klínískt mikilvægur munur á útsetningu fyrir tisotumab vedotini hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildargallrauði > 1 til $1,5 \times$ efri eðlileg mörk og öll gildi ASAT, eða heildargallrauði $\leq$ efri eðlileg mörk og ASAT $>$ efri eðlileg mörk, $n = 58$) samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, á meðan útsetning fyrir MMAE var 37% hærri við vægt skerta lifrarstarfsemi samanborið við eðlilega lifrarstarfsemi. Áhrif meðalmikillar eða verulegrar skerðingar á lifrarstarfsemi eða lifrarígræðslu á lyfjahvörf tisotumab vedotins eða ósamtengds MMAE eru ekki þekkt.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í greiningu á útsetningu og svörun með skammti sem nam 2 mg/kg á 3 vikna fresti var hærri útsetning fyrir tisotumab vedotini tengd hærri tíðni sumra aukaverkana (t.d. ≥ 2 . stigs aukaverkanir í augum) og lægri útsetning var tengd minni verkun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkun vegna endurtekinna skammta

Rannsóknir voru gerðar á eiturverkun vegna endurtekinna skammta með tisotumab vedotini við u.þ.b. 2,3-4,3 sinnum flatarmál undir þéttiferli (AUC) fyrir menn við klínískt ráðlagðan skammt. Húðskemmdir sáust í rannsókn á endurteknum skömmtun við ≥ 3 mg/kg hjá öpum (13 vikur). Breytingarnar í húð voru gengnar að fullu til baka við lok 6 vikna tímabils án lyfs. Hjá bæði rottum og krabbaloðöpum (cynomolgus monkeys) leiddi gjöf MMAE og tisotumab vedotins (aðeins hjá öpum með skömmtum ≥ 3 mg/kg) til afturkræfrar eiturverkunar í beinmerg og tengdra áhrifa á frumur í útæðablóði. Röði eða þroti í augum og tárur (með eða án útferðar) og/eða tárubólga sást í kjölfar tisotumab vedotin meðferðar hjá öpum við 5 mg/kg (13 vikur). Þessar niðurstöður gengu til baka eftir 6 vikna tímabil án lyfs.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Dýrarrannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum tisotumab vedotins eða MMAE hafa ekki verið gerðar.

Eiturverkanir á erfðaeefni

MMAE olli eiturverkunum í rannsókn *in vivo* á örkjarna í beinmerg hjá rottum með litningabrenglandi verkunarhætti.

Eiturverkum á æxlun og þroska

Sérstakar dýrarrannsóknir á frjósemi með tisotumab vedotini eða MMAE hafa ekki verið gerðar. Hins vegar benda niðurstöður rannsókna á eiturverkunum vegna endurtekinna skammta til þess að tisotumab vedotin hafi möguleikann á að skerða frjósemi karl- og kvendýra.

Niðurstöður úr 13 vikna rannsókn á eiturverkun eftir endurtekna skammta hjá krabbaloðöpum sem fengu tisotumab vedotin sýndi fram á visnun sáðpípla í eistum og vöntun á sáðfrumum, fækkun sáðfrumna og frymisbólumyndun í þekjufrumum í eistnalyppum. Breytingarnar tengdust minnkun eistna og fram kom fækkun eða algjör vöntun á sáðfrumum og minni hreyfanleiki sáðfrumna við skammta sem námu 1, 3 og 5 mg/kg sem samsvarar u.þ.b. 0,5- til 4-faldri altækri útsetningu hjá mönnum (byggt á AUC) við klínískt ráðlagða skammta. Eftir 6 vikur án lyfs sást bati að hluta í niðurstöðunum frá eistum og eistnalyppum eftir skammta sem námu 3 og 5 mg/kg; og fullkominn bati eftir 1 mg/kg skammtinn.

Áhrif á eggjastokka sást í rannsóknum við endurtekna skammta með öðrum efnasamböndum lyfja og mótefna sem innihalda MMAE. Væg til í meðallagi fækkun, eða vöntun á síðeggbúum og þriðja stigs egggbúum sást hjá ungum kvendýrum hjá krabbaloðöpum við skammta sem námu ≥ 3 mg/kg vikulega í 4 vikur. Bati sást á eggjastokkabreytingunum 6 vikum eftir að skammtagjöf var lokið og engar breytingar sást í frumegggbúum.

Dýrarannsóknir á áhrifum á æxlun hafa ekki verið gerðar með tisotumab vedotini til að meta áhrif þess á æxlun og fósturþroska. Byggt á verkunarhætti og niðurstöðum úr dýrarannsóknum gæti tisotumab vedotin skaðað fóstur/fósturvísi þegar það er gefið konum á meðgöngu. Gjöf MMAE í bláæð hjá rottum á meðgöngu á tímabili líffæramyndunar (meðgöngudagar 6 og 13) olli aukningu algerrar fósturvisunar, fangláts eftir hreiðrun, snemmbúinnar fæðingar, fækkunar lífvænlegra fóstora og vanskapandi eiturverkunar á fóstur eða fósturvísi við skammt sem nam 0,2 mg/kg (u.þ.b. 0,5 sinnum AUC fyrir menn við ráðlagðan skammt).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
L-histidín hýdróklóríðeinhýdrat
Súkrósi
D-mannítól

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas

5 ár

Blönduð lausn í hettuglasi

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar í hettuglasinu meðan á notkun stendur í allt að 24 klst. við 2 °C til 8 °C og allt að 8 klst. við 9 °C til 25 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust, nema blöndun hafi átt sér stað við aðstæður sem útiloka hættu á örverusmiti. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslupól meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda.

Þynnt lausn í innrennslispoka

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar meðan á notkun stendur í þann tíma sem kemur fram í töflu 5.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust, nema þynning hafi átt sér stað við aðstæður sem útiloka hættu á örverusmiti. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslupól meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda.

Tafla 5: Geymsluskilyrði fyrir þynnta Tivdak lausn í kæli

Leysir notaður við blöndun innrennslislausnar	Geymsluskilyrði fyrir þynnta Tivdak lausn (að meðtöldum innrennslistíma)
Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf	Allt að 18 klst. við 2 °C til 8 °C
Glúkósi 50 mg/ml (5%) stungulyf	Allt að 24 klst. við 2 °C til 8 °C
Ringer-laktat stungulyf	Allt að 12 klst. við 2 °C til 8 °C

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml hettuglas úr gleri af gerð I með gráum bútýlgúmmítappa, 20 mm innsiglislok með silfurlitri álhettu og hárauðri skífu. Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlunBlöndun í stakskammta hettuglas

1. Fylgið aðferðum við rétta meðhöndlun og förgun frumudrepandi lyfja.
2. Notið viðeigandi smitgátaraðferð við blöndun og undirbúning skammtalausna.
3. Reiknið ráðlagðan skammt byggt á raunverulegri líkamsþyngd sjúklings til að ákvarða fjölda hettuglasa sem þarf.
4. Blandið hvert 40 mg hettuglas með 4 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf til að fá 10 mg/ml Tivdak.
5. Hringsnúið hverju hettuglasi hægt þar til innihaldið er alveg uppleyst. Látið blandað hettuglasið(-glösin) hvíla og verða tær. Ekki má hrista hettuglasið. Haldið fjarri beinu sólarljósi.
6. Lyf til notkunar í æð skal skoða til að útiloka agnir og litabreytingar áður en þau eru gefin, þegar lausnin og ílátið leyfa það. Blandaða lausnin á að vera tær til örlítið ópallýsandi, litlaus eða gulbrún og laus við allar sjáanlegar agnir. Farga skal hettuglasi með sjáanlegum ögnum eða litabreytingum.
7. Byggt á reiknuðu skammtamagni, skal bæta blandaðri lausn úr hettuglasinu(-glösunum) strax í innrennslispokann. Lyfið inniheldur engin rotvarnarefni. Ef þau eru ekki notuð strax má geyma blönduðu hettuglösin í allt að 24 klst. í kæli við 2 °C til 8 °C eða við stofuhita (9 °C til 25 °C) í allt að 8 klst. að hámarki fyrir þynningu. Má ekki frjósa. Farga skal ónotuðum hettuglösum með blandaðri lausn ef ráðlagður geymslutími er liðinn.

Þynning í innrennslispoka

8. Dragið reiknað magn af blandaðri lausn upp úr hettuglasinu(-glösunum) og flytjið í innrennslispoka.
9. Þynnið Tivdak með einni af eftirfarandi lausnum: glúkósa 50 mg/ml (5%), natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) eða Ringer-laktat stungulyfi, lausn. Stærð innrennslispokans þarf að rúma nægilegt magn lausnar til þynningar til að ná lokastyrk sem nemur 0,7 mg/ml til 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Blandið þynntu lausnina með því að snúa henni varlega á hvolf. Ekki má hrista pokann. Haldið fjarri beinu sólarljósi.
11. Skoðið innrennslispokann í leit að ögnum eða litabreytingum fyrir notkun. Blandaða lausnin á að vera tær til örlítið ópallýsandi, litlaus eða gulbrún og laus við allar sjáanlegar agnir. Ekki má nota innrennslispokann ef agnir eða litabreytingar eru sjáanlegar.
12. Fargið ónotuðu lyfi sem verður eftir í stakskammta hettuglösum.

Lyfjagjöf

13. Staðfestið að augndropar með steralyfi og æðaprengjandi lyfi hafi verið gefnir (sjá kafla 4.2).
14. Leggið kalda bakstra yfir allt augnsvæðið eftir gjöf æðaprengjandi augndropa og látið þá vera á meðan á innrennslinu stendur og í 30 mínútur eftir innrennslið. Skiptið um bakstra eftir þörfum meðan á innrennslinu stendur til að tryggja að augnsvæðið haldist kalt (sjá kafla 4.2).
15. Gefið innrennslið strax á 30 mínútum með slöngu í bláæð sem er með 0,2 µm síu.
16. Ef innrennslið er ekki gefið strax skal geyma þynntu Tivdak lausnina í kæli eins og tilgreint er í töflu 5 (sjá kafla 6.3). Farga skal lyfinu ef geymslutíminn fer yfir þessi mörk. Má ekki frjósa. Þegar hún hefur verið tekin úr kæli skal ljúka gjöf þynntu Tivdak innrennslislausnarinnar innan 4 klst. (að meðtöldum innrennslistímanum).

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1911/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. mars 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, <https://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegra virkra efna

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Sviss

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmörk

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni. Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Tivdak 40 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
tisotumab vedotin

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur 40 mg tisotumab vedotin. Eftir blöndun inniheldur hver ml lausnar 10 mg af tisotumab vedotini.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: D-mannítól, L-histidín, L-histidín hýdróklóríð einhýdrat, súkrósa

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innrennslis í bláæð eftir blöndun

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Má ekki hrista.

Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepanði: meðhöndlið með varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1911/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tivdak 40 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

tisotumab vedotin

Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í bláæð, aðeins eftir blöndun og þynningu.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

40 mg

6. ANNAD

Frumudrepandi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tivdak 40 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn tisotumab vedotin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tivdak og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Tivdak
3. Hvernig Tivdak er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tivdak
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tivdak og við hverju það er notað

Tivdak er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið tisotumab vedotin.

Það er notað hjá fullorðnum til meðferðar við krabbameini í leghálsi. Einstaklingur fær Tivdak þegar krabbameinið er endurkomið eða hefur breiðst út eftir fyrri krabbameinsmeðferð.

Virka efnið í Tivdak er einstofna mótefni (tegund af próteini sem er hannað til þess að þekkja og bindast við sérstakt merkefni) tengt við mónómetýl auristatín E (MMAE), efni sem drepur krabbameinsfrumur. Einstofna mótefnið binst við prótein sem kallast vefjabáttur, sem er að finna í miklu magni á yfirborði margra tegunda af krabbameinsfrumum og flytur MMAE inn í krabbameinsfrumurnar. Þegar það er komið inn í krabbameinsfrumurnar drepur MMAE krabbameinsfrumurnar með því að trufla getu þeirra til að skipta sér og vaxa. Tivdak örvar einnig ónæmiskerfi líkamans (náttúrulegar varnir líkamans) til að ráðast á krabbameinsfrumurnar og búist er við að þessir þættir samanlagt hægi á þróun sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að gefa Tivdak

Ekki má nota Tivdak

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tisotumab vedotini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Áður en þú færð Tivdak skaltu láta heilbrigðisstarfsmann vita um alla sjúkdóma, þar með talið ef þú:

- hefur sögu um sjón- eða augnkvilla
- ert með taugakvilla í útlimum (taugaskaða sem veldur doða eða náladofa í höndum eða fótum)
- ert með lifrarvandamál

Varnaðarorð og varúðarreglur

Augnkvillar

Tivdak getur valdið augnkvillum, meðal annars augnþurrki, augnkláða, tilfinningu um aðskotahlut í auga, augnroða, augnverk, mikilli táramyndun, erfiðleikum með að opna auga, útferð sem myndar hrúður kringum auga, augnertingu, augnsviða eða stingjum í auga, sjónskerðingu eða óeðlilegu ljósnæmi.

Áður en þú byrjar að fá Tivdak verður þér vísað til augnlæknis í augnskoðun. Læknir mun síðan skoða augun fyrir hvert innrennsli (dreypi) og spyrja hvort þú sért með einhver einkenni um augnkvilla. Þér gæti verið vísað til augnlæknis ef þú ert með ný eða versnandi einkenni um augnkvilla. Ef þú ert með augnkvilla gæti læknirinn gert hlé á meðferðinni eða lækkað skammtinn þar til einkennin hafa lagast. Ef augnkvillar versna gæti læknirinn stöðvað meðferðina fyrir fullt og allt.

Læknirinn mun ávísa þér 3 mismunandi augndropum áður en þú byrjar í meðferð með Tivdak.

Hafðu augndropana með þér í hvert sinn sem þér er gefið Tivdak og notaðu þá eins og læknirinn hefur leiðbeint þér til að draga úr hættu á augnkvillum:

- þú átt að nota 1 dropa af sterylfi í hvort auga 3 sinnum á dag og byrja 1 degi fyrir hvert innrennsli og halda því áfram eins og ávísað er þar til 3 dögum eftir hvert innrennsli
- þú átt að nota æðapregjandi augndropa í bæði augun rétt fyrir hvert innrennsli
- þú átt að nota gervitár mörgum sinnum á dag allan tímann meðan á meðferðinni stendur og í 30 daga eftir síðasta Tivdak skammtinn

Settir verða kaldir bakstrar á augun fyrir innrennslið og notaðir á meðan því stendur og í 30 mínútur eftir innrennslið.

Þú skalt ekki nota snertilinsur nokkurn tímann meðan á Tivdak meðferðinni stendur nema læknirinn segi að þú eigir að nota þær.

Taugakvillar

Tivdak getur valdið taugakvillum eins og doða, náladofa eða sviða í höndum eða fótum eða vöðvamáttleysi. Láttu lækninn strax vita ef þú ert með einkenni um taugakvilla. Ef það gerist gæti læknirinn gert hlé á meðferðinni eða lækkað skammtinn þar til einkennin hafa batnað. Ef einkennin versna gæti læknirinn stöðvað meðferðina fyrir fullt og allt.

Húðvandamál

Tivdak getur valdið svæsum húðvandamálum eins og Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaróða (myndun rauðra bletta á húðinni) og blöðruhúðbólgu (blöðrumyndun á húðinni). Einkenni eru meðal annars útbrot sem líta út eins og hringir (skotskífulíkar húðskemmdir), blöðrumyndun eða flögnun húðar, sársaukafull sár í munni, nefi, hálsi eða á kynfærum, sótthiti eða flensulík einkenni eða bólgur eitlar. Láttu lækninn strax vita ef þú ert með einkenni um svæsin húðviðbrögð. Læknirinn gæti gert hlé á meðferðinni þar til fundin er orsök fyrir þessum einkennum. Ef húðviðbrögðin versna og eru staðfest gæti læknirinn stöðvað meðferðina fyrir fullt og allt.

Börn og unglingar

Þetta lyf má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja og Tivdak

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækninn vita ef notuð eru lyf við sveppasýkingum (t.d. ketokonazól, itrakónazól, posakónazól, vorikónazól) eða veirusýkingum (t.d. boceprevír, kóbicistat, indinavír, nefazodón, nelfinavír, ritonavír, sakvinavír, telaprevír) vegna þess að þau geta aukið magn Tivdak í blóðinu. Ef þú notar þessi lyf að staðaldri gæti læknirinn skipt þeim út og ávísað þér öðru lyfi meðan á meðferðinni stendur.

Látið lækninn vita ef notuð eru lyf við bakteríusýkingum (t.d. klaritrómycín, telitrómycín, rifampicín) vegna þess að þau geta hækkað eða minnkað magn Tivdak í blóðinu. Ef þú notar þessi lyf að staðaldri gæti læknirinn skipt þeim út og ávísað þér öðru lyfi meðan á meðferðinni stendur.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Tivdak getur skaðað ófætt barnið. Þú mátt ekki nota þetta lyf á meðgöngu.

Ef þú ert kona sem notar Tivdak og getur orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 2 mánuði eftir að notkun lyfsins er hætt. Ef þú ert karl sem notar Tivdak og maki þinn getur orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir að notkun lyfsins er hætt. Talaðu við lækninn til að sjá hvaða getnaðarvörn hentar best fyrir þig.

Ekki er þekkt hvort lyfið skilst út í brjóstamjólki og skaði barnið. Þú mátt ekki vera með barn á brjósti í að minnsta kosti 3 vikur eftir að notkun Tivdak er hætt.

Akstur og notkun véla

Þú mátt ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir lasleika meðan á meðferðinni stendur.

3. Hvernig Tivdak er gefið

Tivdak verður gefið á spítala eða sjúkrahúsi undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af slíkri meðferð.

Hversu mikið Tivdak þér verður gefið

Ráðlagður skammtur af þessu lyfi er 2 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar (til allt að 200 mg að hámarki hjá sjúklingum ≥ 100 kg) einu sinni á 3 vikna fresti. Læknirinn ákveður hversu margar meðferðir þú þarft að fá.

Hvernig þér verður gefið Tivdak

Þér verður gefið Tivdak með innrennsli (dreypi) á 30 mínútum. Læknirinn gæti minnkað skammtinn, gert hlé á skammtagjöf eða stöðvað meðferðina alveg ef þú færð aukaverkanir. Settir verða kaldir bakstrar á augu þín meðan á innrennslinu stendur og í 30 mínútur eftir að því er lokið.

Ef Tivdak skammtur gleymist

Það er mjög mikilvægt að þú farir í alla bókaða tíma til að fá Tivdak. Ef þú missir af tíma skaltu hafa samband við lækninn eins fljótt og hægt er til að ákveða hvenær þú eigir að koma í næsta tíma.

Ef þú hættir að fá Tivdak

Þú mátt ekki hætta meðferð með Tivdak nema hafa rætt það við lækninn. Ef meðferð er hætt getur það stöðvað verkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar:

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Bólga í þunnu himnunni sem þekur fremri hluta augans (tárubólga) eða í glæra laginu sem þekur ljósopið og lithimnuna (glærubólga).
- Taugakvillar. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð doða, náladofa eða sviðatilfinningu í hendur eða fætur eða vöðvamáttleysi.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Skemmd eða sáramyndun í glæra laginu sem þekur ljósopið og lithimnuna (deplaglærubólga, sáraglærubólga) eða þunnu himnunni sem þekur fremri hluta augans (sár í táru).
- Augnlok snýst inn á við (augnloksinnhverfing).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Svæsin húðviðbrögð. Lyfið getur valdið húðviðbrögðum eins og Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroða (myndun rauðra bletta á húðinni) og blöðruhúðbólgu (blöðrumyndun á húðinni). Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú ert með einhver af þessum einkennum um svæsin húðviðbrögð: húðviðbrögð sem líkjast hringjum (skotskífulíkar húðskemmdir), útbrot eða kláði sem heldur áfram að versna, blöðrumyndun eða flögnun húðar, sársaukafull sár eða fleiður í munni, nefi, hálsi eða á kynfærum, sótthiti eða flensulík einkenni eða bólgnir eitlar.
- Örmyndun eða breytingar á glæra laginu yfir ljósopi og lithimnu (ör í glæru, þynning glæru) eða þunnu himnunnar yfir fremri hluta augans (ör á táru).
- Bólga í auga sem veldur því að augnlok límist við augað (augnlokssamvöxtur).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru taldar upp hér fyrir neðan. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum koma fram.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Ógleði
- Blóðnasir
- Hármissir
- Fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- Niðurgangur
- Hægðatregða
- Minnkuð matarlyst
- Þreyta
- Magaverkur (kviðverkur)
- Útbrot
- Augnþurrkur
- Uppköst
- Híti
- Orkuleysi
- Þurr húð eða kláði í húð (kláði)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Augnerting
- Lítil fjöldi hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð)
- Bólga í augnloki (hvarmaþroti) eða í kirtlum í augnloki (trefjaleppskirtlabólga)
- Augnkláði
- Augnroði (blóðsókn í auga) eða í þunnu himnunni yfir fremri hluta augans (blóðsókn í táru)
- Bólga í vef á milli innra lags á augnloki og hvíta hluta augans (grunn hvítubólga)

Sjaldgæfar geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Skemmd, erting, skýmyndun eða þynning glæra lagsins yfir ljósopi og lithimnu (glærufléiður, litarefni til staðar í glæru, glærukvilli, glæruerting, skýmyndun á glæru, þynning glæru)
- Augnhár vaxa í átt að auganu (innhverfing augnhára)
- Hiti ásamt fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð ásamt hita)
- Skemmd, þroti eða bólga í þunnu himnunni yfir fremri hluta augans (tárukvilli, tárufleiður, tárufhrúfl, tárubjúgur, tárubólga án sýkingar)
- Bólga, roði eða hrúðurmyndun í augnloki (bjúgur í augnloki, augnloksbólga, roði í augnloki, hrúðurmyndun í augnloksbrún)
- Augnhár detta af
- Vanstarfsemi í augnkirtlum (vanstarfsemi trefjaleppskirtla)
- Bjúgur kringum augu
- Hnúður á augnloki (augnaþrymill)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt því fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tivdak

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C). Má ekki frjósa.

Ekki má geyma ónotaðan hluta innrennslislausnir til notkunar síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tivdak inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tisotumab vedotin
- Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykknir, lausn inniheldur 40 mg tisotumab vedotin
- Eftir blöndun inniheldur hver ml lausnar 10 mg af tisotumab vedotini

Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín hýdróklóríð einhýdrat, súkrósi og D-mannitól

Lýsing á útliti Tivdak og pakkningastærðir

Tivdak stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn er hvít eða beinhvít frosthurrkuð kaka eða duft.

Tivdak er afhent í öskju sem inniheldur 1 hettuglas úr gleri.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmörk

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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
Sími: +45 89 88 95 37
EURmedinfo@genmab.com

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, <https://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Leiðbeiningar um undirbúning og gjöf

Blöndun í stakskammta hettuglas

1. Fylgið aðferðum við rétta meðhöndlun og förgun frumudrepandi lyfja.
2. Notið viðeigandi smitgátaraðferð við blöndun og undirbúning skammtalausna.
3. Reiknið ráðlagðan skammt byggt á raunverulegri líkamsþyngd sjúklings til að ákvarða fjölda hettuglasa sem þarf.
4. Blandið hvert 40 mg hettuglas með 4 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf til að fá 10 mg/ml Tivdak.
5. Hringsnúið hverju hettuglasi hægt þar til innihaldið er alveg uppleyst. Látið blandað hettuglasið(-glösin) hvíla og verða tær. Ekki má hrista hettuglasið. Haldið fjarri beinu sólarljósi.

6. Lyf til notkunar í æð skal skoða til að útiloka agnir og litabreytingar áður en þau eru gefin, þegar lausnin og ílátið leyfa það. Blandaða lausnin á að vera tær til örlítið ópallýsandi, litlaus eða gulbrún og laus við allar sjáanlegar agnir. Farga skal hettuglasi með sjáanlegum ögnum eða litabreytingum.
7. Byggt á reiknuðu skammtamagni, skal bæta blandaðri lausn úr hettuglasinu(-glösunum) strax í innrennslispokann. Lyfið inniheldur engin rotvarnarefni. Ef þau eru ekki notuð strax má geyma blönduð hettuglösin í allt að 24 klst. í kæli við 2 °C til 8 °C eða við stofuhita (9 °C til 25 °C) í allt að 8 klst. að hámarki fyrir þynningu. Má ekki frjósa. Farga skal ónotuðum hettuglösum með blandaðri lausn ef ráðlagður geymslutími er liðinn.

Þynning í innrennslispoka

8. Dragið reiknað magn af blandaðri lausn upp úr hettuglasinu(-glösunum) og flytjið í innrennslispoka.
9. Þynnið Tivdak með einni af eftirfarandi lausnum: glúkósa 50 mg/ml (5%), natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) eða Ringer-laktat stungulyfi, lausn. Stærð innrennslispokans þarf að rúma nægilegt magn lausnar til þynningar til að ná lokastyrk sem nemur 0,7 mg/ml til 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Blandið þynntu lausnina með því að snúa henni varlega á hvolf. Ekki má hrista pokann. Haldið fjarri beinu sólarljósi.
11. Skoðið innrennslispokann í leit að ögnum eða litabreytingum fyrir notkun. Blandaða lausnin á að vera tær til örlítið ópallýsandi, litlaus eða gulbrún og laus við allar sjáanlegar agnir. Ekki má nota innrennslispokann ef agnir eða litabreytingar eru sjáanlegar.
12. Fargið ónotuðu lyfi sem verður eftir í stakskammta hettuglösum.

Lyfjagjöf

13. Staðfestið að augndropar með steralýfi og æðaprengjandi lyfi hafi verið gefnir (sjá kafla 4.2).
14. Leggið kalda bakstra yfir allt augnsvæðið eftir gjöf æðaprengjandi augndropa og látið þá vera á meðan á innrennslinu stendur og í 30 mínútur eftir innrennslisgjöfina. Skiptið um bakstra eftir þörfum meðan á innrennslisgjöfinni stendur til að tryggja að augnsvæðið haldist kalt (sjá kafla 4.2).
15. Gefið innrennslislið strax á 30 mínútum með slöngu í bláæð sem er með 0,2 µm síu.
16. Ef innrennslislið er ekki gefið strax skal geyma þynntu Tivdak lausnina í kæli eins og tilgreint er í töflu 1. Farga skal lyfinu ef geymslutíminn fer yfir þessi mörk. Má ekki frjósa. Þegar hún hefur verið tekin úr kæli skal ljúka gjöf þynntu Tivdak innrennslislausnarinnar innan 4 klst. (að meðtöldum innrennslistímanum).

Tafla 1: Geymsluskilyrði fyrir þynnta Tivdak lausn í kæli

Leysir notaður við undirbúning innrennslislausnar	Geymsluskilyrði fyrir þynnta Tivdak lausn (að meðtöldum innrennslistíma)
Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf	Allt að 18 klst. við 2 °C til 8 °C
Glúkósi 50 mg/ml (5%) stungulyf	Allt að 24 klst. við 2 °C til 8 °C
Ringer-laktat stungulyf	Allt að 12 klst. við 2 °C til 8 °C

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.