

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tivdak 40 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 40 mg tisotumabvedotin.

Etter rekonstituering inneholder hver ml infusjonsvæske, oppløsning 10 mg tisotumabvedotin.

Tisotumabvedotin består av et fullstendig humant IgG1-kappa-antistoff konjugert til monometylauristatin E (MMAE) via en proteasespaltbar valin-citrullin-kobling.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvit til off-white lyofilisert kake eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Tivdak som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft med sykdomsprogresjon ved eller etter systemisk behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Tivdak skal initieres og overvåkes av en lege med erfaring innen kreftbehandling. Før første infusjon og ved klinisk indikasjon bør en øyelege utføre en øyeundersøkelse, inkludert undersøkelse av synsskarphet og med spaltelampe (se «Øyebehandling» i slutten av dette punktet og pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalte dosen av Tivdak er 2 mg/kg (opptil maksimalt 200 mg for pasienter ≥ 100 kg) hver 3. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Doseendringer

Den anbefalte planen for dosereduksjon av Tivdak er angitt i tabell 1. Tivdak bør seponeres permanent hos pasienter som ikke tåler 0,9 mg/kg.

Tabell 1: Plan for dosereduksjon

	Dosenivå
Startdose	2 mg/kg (opptil maks 200 mg)
Første dosereduksjon	1,3 mg/kg (opptil maks 130 mg)
Andre dosereduksjon	0,9 mg/kg (opptil maks 90 mg)

De anbefalte doseendringene for bivirkninger er angitt i tabell 2. Pasienter bør henvises til øyelege så snart som mulig for vurdering av nye eller forverrede okulære symptomer (se pkt. 4.4).

Tabell 2: Doseendringer

Bivirkning	Alvorlighets-grad*	Forekomst	Doseendring
Keratitt	Grad 1	Alle	Hold tilbake dosen frem til klinisk stabilitet er oppnådd, og gjenoppta deretter behandlingen med samme dose.
	Grad 2	Første forekomst	Hold tilbake dosen frem til grad ≤ 1 er oppnådd, og gjenoppta deretter behandlingen med neste lavere dosenivå.
		Andre forekomst	Hold tilbake dosen frem til grad ≤ 1 er oppnådd, og gjenoppta deretter behandlingen med neste lavere dosenivå. Hvis det er ingen bedring til grad ≤ 1 , seponeres behandlingen permanent.
		Tredje forekomst	Seponer permanent.
	Grad 3 eller 4	Alle	Seponer permanent.
Sårdannelse i konjunktiva	Grad 1 eller 2	Første forekomst	Hold tilbake dosen frem til klinisk stabilitet er oppnådd, og gjenoppta deretter behandlingen med neste lavere dosenivå.
		Andre forekomst eller flere	Hold tilbake dosen frem til klinisk stabilitet er oppnådd, og gjenoppta deretter behandlingen med neste lavere dosenivå. Seponer permanent hvis det ikke er noen stabilisering eller bedring.
	Grad 3 eller 4	Alle	Seponer permanent.
Arrdannelse i konjunktiva eller kornea eller symblefaron	Alle grader	Alle	Seponer permanent.

Bivirkning	Alvorlighets-grad*	Forekomst	Doseendring
Konjunktivitt og andre okulære reaksjoner	Grad 1	Alle	Hold tilbake dosen frem til klinisk stabilitet er oppnådd, og gjenoppta deretter behandlingen med samme dose.
	Grad 2	Første forekomst	Hold tilbake dosen frem til grad ≤ 1 er oppnådd, og gjenoppta deretter behandlingen med samme dose.
		Andre forekomst	Hold tilbake dosen frem til grad ≤ 1 er oppnådd, og gjenoppta deretter behandlingen med neste lavere dosenivå. Hvis det er ingen bedring til grad ≤ 1 , seponeres behandlingen permanent.
		Tredje forekomst	Seponer permanent.
	Grad 3 eller 4	Alle	Seponer permanent.
Perifer nevropati	Grad 2 eller 3	Alle (start på eller forverring av eksisterende tilstand)	Hold tilbake dosen frem til grad ≤ 1 er oppnådd, og gjenoppta deretter behandlingen med neste lavere dosenivå.
	Grad 4	Alle	Seponer permanent.
Alvorlige kutane bivirkninger (inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS))	Mistanke om (alle grader)	Alle	Hold tilbake dosen umiddelbart, og konsulter en spesialist for å få bekreftet diagnosen.
	Bekreftet grad 3 eller 4	Alle	Seponer permanent.

*Toksisitet ble gradert i henhold til felles terminologikriterier for bivirkninger fra National Cancer Institute, versjon 5.0 (NCI-CTCAE v5.0), der grad 1 er lett, grad 2 er moderat, grad 3 er alvorlig og grad 4 er livstruende

Glemte doser

Hvis en planlagt dose med Tivdak glemmes, bør den administreres så snart som mulig. Tidspunktet for administrering bør justeres for å opprettholde et passende intervall mellom dosene.

Øyebehandling

Pasientene bør rette seg etter følgende anbefalinger for å redusere risikoen for okulære bivirkninger (se pkt. 4.4).

Øyeundersøkelse utført av behandlende helsepersonell

Før hver infusjon skal behandlende helsepersonell sjekke pasientens øyne. Dette inkluderer å kontrollere at øyebevegelser er normale, og å spørre om eventuelle okulære tegn eller symptomer. Pasienten skal henvises til øyelege for eventuelle okulære tegn eller symptomer (se pkt. 4.4).

Topikale øyedråper med kortikosteroider uten konserveringsmiddel (f.eks. deksametason 0,1 % 3 ganger daglig eller tilsvarende, som foreskrevet)

Pasientene skal instrueres i å administrere 1 dråpe i hvert øye 3 ganger daglig med start 1 dag før hver infusjon og fortsette å administrere som anvist i 3 dager etter hver infusjon.

Topikale øyedråper med vasokonstriktor uten konserveringsmiddel (f.eks. brimonidintartrat 0,2 %, 3 dråper per øye eller tilsvarende, som foreskrevet)

Dråper skal administreres i hvert øye umiddelbart før hver infusjon.

Kalde omslag

Etter administrering av øyedråper skal kalde omslag legges på før infusjonen starter, og disse skal brukes under infusjonen og i 30 minutter etterpå.

Topikale smørende øyedråper uten konserveringsmiddel

Pasientene skal instrueres i å bruke smørende øyedråper flere ganger daglig under hele behandlingen og i 30 dager etter den siste dosen med Tivdak.

Kontaktlinser

Pasientene bør rådes til å unngå å bruke kontaktlinser under hele behandlingstiden, med mindre det er anbefalt av øyelegen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett [kreatininclearance (CrCL) > 60 – 90 ml/min] eller moderat (CrCL 30 – 60 ml/min) nedsatt nyrefunksjon. Tisotumabvedotin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL 15 – < 30 ml/min) eller nyresykdom i sluttstadiet (CrCL < 15 ml/min) (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin på > 1 til $1,5 \times$ øvre normalgrense (ULN) uansett aspartataminotransferase (ASAT), eller total bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN, som definert ved hjelp av kriterier for nedsatt leverfunksjon fra National Cancer Institute). Forsiktighet anbefales imidlertid ved behandling av pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, ettersom eksponeringen forventes å øke hos disse pasientene. Tisotumabvedotin er ikke undersøkt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tivdak hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tivdak er til intravenøs bruk. Den anbefalte dosen må administreres ved en intravenøs infusjon over 30 minutter. Tisotumabvedotin skal ikke administreres som en hurtig intravenøs injeksjon eller som en bolusinjeksjon.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Okulære bivirkninger

Okulære bivirkninger forekom hos pasienter som ble behandlet med tisotumabvedotin i kliniske studier på pasienter med livmorhalskreft (se pkt. 4.8). De vanligste okulære bivirkningene var konjunktivitt, tørre øyne, keratitt og blefaritt.

Før første infusjon og ved klinisk indikasjon bør pasienten henvises til øyelege for en fullstendig øyeundersøkelse (inkludert undersøkelse av synsskarphet og med spaltelampe). Før hver infusjon skal behandlende helsepersonell sjekke pasientens øyne. Dette inkluderer å kontrollere at øyebevegelser er normale, og å spørre om eventuelle okulære tegn eller symptomer. Pasientene skal overvåkes for nye eller forverrede okulære tegn og symptomer og henvises så snart som mulig til øyelege hvis det er berettiget. Pasientene skal instrueres om å rapportere alle nye eller forverrede okulære tegn eller symptomer umiddelbart. Tivdak skal holdes tilbake, dosen reduseres eller seponeres permanent basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen (se pkt. 4.2).

Pasientene bør rette seg etter anbefalingene i underpunktet Øyebehandling under pkt. 4.2 for å redusere risikoen for okulære bivirkninger (se pkt. 4.2).

Perifer nevropati

Perifer nevropati har forekommet med tisotumabvedotin, inkludert hendelser av grad 3 (se pkt. 4.8). Pasientene bør overvåkes for generelle symptomer på nevropati, som parestesi, prikking eller en brennende følelse, nevropatisk smerte, muskelsvakhet eller dysestesi. Hos pasienter som opplever ny eller forverring av perifer nevropati, kan det være behov for doseavbrudd, dosereduksjon eller permanent seponering av Tivdak (se pkt. 4.2).

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger, inkludert hendelser med dødelig eller livstruende SJS, kan forekomme hos pasienter som behandles med tisotumabvedotin. Pasientene skal overvåkes for tegn eller symptomer på alvorlige bivirkninger i huden, inkludert mællesjoner, forverring av hudreaksjoner, blemmedannelse eller flassing i huden, smertefulle sår i munn, nese, svelg eller kjønnsorganer, feber eller influensalignende symptomer og hovne lymfeknuter. Hvis det oppstår tegn eller symptomer på alvorlige kutane bivirkninger, skal Tivdak umiddelbart holdes tilbake inntil reaksjonens etiologi er fastslått. Tidlig konsultasjon med en spesialist anbefales for å sikre større diagnostisk nøyaktighet og riktig behandling. Tivdak skal seponeres permanent ved bekreftede alvorlige kutane bivirkninger av grad 3 eller 4, inkludert SJS (se pkt. 4.2).

Embryoføtal toksisitet

Basert på virkningsmekanismen og funn fra dyrestudier kan tisotumabvedotin forårsake fosterskader når det administreres til en gravid kvinne, inkludert embryoføtal toksisitet og strukturelle misdannelser (se pkt. 4.6 og 5.3). Graviditetsstatusen til kvinner som kan bli gravide, skal fastslås før oppstart av Tivdak-behandling. Fertile kvinner må rådes til å bruke sikker prevensjon under behandlingen med Tivdak og i 2 måneder etter den siste dosen (se pkt. 4.6).

Pasienter ekskludert fra kliniske studier

Pasienter med følgende tilstander ble ekskludert fra kliniske studier: klinisk signifikant aktiv sykdom i okulær overflate, tidligere forekomst av cikatriciell konjunktivitt eller okulær SJS, perifer nevropati av grad ≥ 2 , klinisk signifikante blødningsproblemer eller -risikoer eller kardiovaskulære risikoer (se pkt. 5.1). På grunn av manglende data bør tisotumabvedotin brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført formelle interaksjonsstudier med tisotumabvedotin.

CYP3A4-hemmere, -substrater og -induktorer

Studier av legemiddelinteraksjoner

Kliniske studier

Sterke CYP3A4-hemmere: ketokonazol (en sterk CYP3A4-hemmer) samtidig administrert med et annet antistoff-legemiddel-konjugat (ADC) som inneholder MMAE, økte MMAE-eksponeringen, uten at ADC-eksponeringen endret seg. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere med tisotumabvedotin vil sannsynligvis resultere i lignende effekter på ukonjugert MMAE og ADC. Forsiktighet anbefales ved behandling med sterke CYP3A4-hemmere. Pasienter bør overvåkes nøye for bivirkninger når tisotumabvedotin gis samtidig med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. boceprevir, klaritromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol).

Sterke CYP3A4-induktorer: rifampicin (en sterk CYP3A4-induktor) samtidig administrert med et annet ADC som inneholder MMAE, reduserte MMAE-eksponeringen, uten at ADC-eksponeringen endret seg. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer med tisotumabvedotin vil sannsynligvis resultere i lignende effekter på ukonjugert MMAE og ADC.

Sensitive CYP3A4-substrater: en annen ADC som inneholder MMAE og som ble administrert sammen med midazolam (et sensitivt CYP3A4-substrat), påvirket ikke eksponeringen av midazolam. På samme måte forventes ikke tisotumabvedotin å endre eksponeringen av legemidler som metaboliseres av CYP3A4-enzym.

In vitro-studier

Transportsystemer: MMAE er et substrat av P-glykoprotein (P-gp), men ikke en hemmer av P-gp.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / prevensjon hos kvinner og menn

Graviditetsstatusen til kvinner som kan bli gravide, skal fastslås før oppstart av Tivdak-behandling. Kvinner som kan bli gravide, skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 2 måneder etter avsluttet behandling.

Menn med fertile kvinnelige partnere må rådes til å bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 4 måneder etter den siste Tivdak-dosen.

Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data på bruk av tisotumabvedotin hos gravide kvinner.

Basert på virkningsmekanismen og funn fra dyrestudier kan tisotumabvedotin forårsake embryoføtale skader når det administreres til en gravid kvinne, inkludert embryoføtal toksisitet og strukturelle misdannelser (se pkt. 5.3).

Tivdak skal ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med tisotumabvedotin.

Amming

Det er ukjent om tisotumabvedotin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes. Amming skal avsluttes under behandling med Tivdak og i minst 3 uker etter den siste dosen.

Fertilitet

Basert på funn fra dyrestudier kan tisotumabvedotin svekke fertiliteten hos menn og kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tisotumabvedotin har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av potensielle bivirkninger som okulære reaksjoner og perifer nevropati (se pkt. 4.4 og 4.8), bør pasienter rådes til å være forsiktig når de skal kjøre bil og bruke maskiner, frem til de er sikre på at Tivdak ikke har negativ påvirkning på dem. Pasientens kliniske status bør tas i betraktning når man vurderer pasientens evne til å utføre oppgaver som krever dømmekraft, motoriske eller kognitive ferdigheter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Med mindre annet er oppgitt, er bivirkningsfrekvensene basert på frekvenser av bivirkninger av alle årsaker identifisert hos 425 pasienter som ble eksponert for minst én dose tisotumabvedotin 2 mg/kg intravenøst med en median varighet på 3,7 måneder i kliniske studier.

De vanligste bivirkningene (≥ 25 %) var perifer nevropati (39 %), kvalme (37 %), epistakse (33 %), konjunktivitt (32 %), alopeci (31 %), anemi (27 %) og diaré (25 %).

Alvorlige (grad ≥ 3) bivirkninger forekom hos 56 % av pasientene. De vanligste alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) var anemi (10 %), perifer nevropati (6 %), fatigue (5 %), magesmerter (3 %), nøytropeni (3 %), oppkast (2 %), asteni (2 %) og diaré (2 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 37 % av pasientene. De vanligste alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) var magesmerter (2 %), forstoppelse (2 %), feber (2 %), perifer nevropati (2 %) og oppkast (2 %). Dødelige bivirkninger forekom hos 2 % av pasientene.

Bivirkninger som førte til seponering av behandlingen, forekom hos 15 % av pasientene som fikk tisotumabvedotin. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen (≥ 2 %), var perifer nevropati (7 %), konjunktivitt (2 %) og keratitt (2 %).

Bivirkninger som førte til doseavbrudd, forekom hos 37 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til doseavbrudd (≥ 2 %), var konjunktivitt (6 %), perifer nevropati (6 %) og keratitt (3 %).

Bivirkninger som førte til dosereduksjon, forekom hos 25 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til dosereduksjon (≥ 2 %), var perifer nevropati (6 %), konjunktivitt (5 %) og keratitt (3 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger observert under kliniske studier for tisotumabvedotin er listet opp etter MedDRAs organklasser og foretrukket term (se tabell 3). Innenfor hvert organklasser er bivirkninger oppført under frekvenskategoriene: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende frekvens.

Tabell 3: Bivirkninger

Organklassesytem	Frekvenskategori	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	anemi
	Vanlige	nøytropeni
	Mindre vanlige	febril nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	redusert appetitt
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	perifer nevropati ¹
Øyesykdommer	Svært vanlige	konjunktivitt, tørre øyne ² , keratitt
	Vanlige	øyeirritasjon ³ , blefaritt, punktkeratitt, ulcerøs keratitt, kløe i øyet, okulær hyperemi, sår dannelse i konjunktiva, entropion, konjunktival hyperemi, episkleritt, betennelse i meibomske kjertler
	Mindre vanlige	erosjon i kornea, trikiasis, tilstedeværelse av vital misfarging av kornea, arr i konjunktiva, keratopati, konjunktival lidelse, erosjon i konjunktiva, øyelokksødem, madarose, dysfunksjon i meibomske kjertler, periorbitalt ødem, symblefaron, chalazion, konjunktival abrasjon, konjunktivalt ødem, degenerasjon i kornea, korneairritasjon, uklarhet i kornea, arr på kornea, fortynning av kornea, øyelokkserytem, skorpedannelse i øyelokksskant, ikke-infeksiøs konjunktivitt, hevelse i øyelokk
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	epistakse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	kvalme ⁴ , diaré ⁵ , forstoppelse, magesmerter ⁶ , oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	alopesi, utslett ⁷ , kløe
	Mindre vanlige	erythema multiforme, bulløs dermatitt, Stevens-Johnson syndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	fatigue, feber, asteni

¹Perifer nevropati omfatter perifer sensorisk nevropati, perifer nevropati, parestesi, perifer sensorimotorisk nevropati, muskelsvakhet, perifer motorisk nevropati, hypoestesi, gangforstyrrelser, nevralgi, brennende følelse, demyeliniserende polynevropati, nevrotoksisitet, polynevropati, sansetap og brennende følelse i huden

²Tørre øyne inkluderer tørre øyne og økt tåreflod

³Øyeirritasjon omfatter puss fra øyet, smerter i øyet, irritasjon i øyet og ødem i øyet

⁴Kvalme inkluderer kvalme og brekninger

⁵Diaré omfatter diaré og gastroenteritt

⁶Magesmerter inkluderer magesmerter, smerter i øvre del av magen, ubehag i magen, smerter i nedre del av magen og ømhet i magen

⁷Utslett omfatter utslett, makulopapuløst utslett, erytem, eksem, makulært utslett, akneiform dermatitt, pustuløst utslett, urtikaria, dermatitt, allergisk dermatitt, erytematøst utslett, hudirritasjon og hudtoksisitet

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Okulære bivirkninger

Okulære bivirkninger forekom hos 55 % av de 425 pasientene med livmorhalskreft som ble behandlet med tisotumabvedotin i kliniske studier. De vanligste okulære bivirkningene var konjunktivitt (32 %), tørre øyne (17 %), keratitt (12 %) og blefaritt (5 %). Okulære bivirkninger av grad 3 forekom hos 3 % av pasientene. Tilfeller av ulcerøs keratitt av grad 3 ble rapportert hos 1,2 % av pasientene. Okulære bivirkninger av grad 4 forekom hos 0,2 % av pasientene, inkludert ulcerøs keratitt.

Median tid til debut for den første hendelsen av en okulær bivirkning av en hvilken som helst grad var 1,2 måneder (område: 0 til 17,1). Okulære bivirkninger førte til seponering av behandling hos 6 %, doseavbrudd hos 13 % og dosereduksjon hos 12 % av pasientene. Av pasientene som fikk okulære bivirkninger, ble 59 % helt bra, og 31 % hadde delvis bedring ved siste oppfølgingskontroll. Av pasientene med pågående okulære bivirkninger ved siste oppfølgingskontroll hadde 28 % av pasientene maks grad 1, 10 % hadde maks grad 2, og 3 % hadde maks grad 3. For pasienter der hendelsene ble borte, var median tid til bedring 0,59 måneder (område: 0 til 12,6) (se pkt. 4.4).

Perifer nevropati

Perifer nevropati forekom hos 39 % av de 425 pasientene med livmorhalskreft som ble behandlet med tisotumabvedotin i kliniske studier; 6 % hadde grad 3. De vanligste perifere nevrologiske hendelsene av alle grader var perifer sensorisk nevropati (23 %), perifer nevropati (5 %), parestesi (4 %), perifer sensorimotorisk nevropati (3 %) og muskelsvakhet (3 %).

Median tid til debut for den første hendelsen av perifer nevropati av en hvilken som helst grad var 2,4 måneder (område: 0 til 11,3). Av pasientene som fikk perifer nevropati, ble 18 % helt bra, og 21 % hadde delvis bedring ved siste oppfølgingskontroll. Av pasientene med pågående perifer nevropati ved siste oppfølgingskontroll hadde 45 % av pasientene maks grad 1, 27 % hadde maks grad 2, og 10 % hadde maks grad 3. For pasienter der hendelsene ble borte, var median tid til bedring 0,72 måneder (område: 0 til 20,7) (se pkt. 4.4).

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger forekom hos 1,6 % av de 425 pasientene med livmorhalskreft som ble behandlet med tisotumabvedotin i kliniske studier, inkludert erythema multiforme (0,7 %), bulløs dermatitt (0,5 %) og SJS (0,5 %). Alvorlige kutane bivirkninger av grad ≥ 3 forekom hos 0,5 % av pasientene, inkludert 1 pasient med dødelig utfall.

Median tid til debut for den første hendelsen av alvorlige kutane bivirkninger var 0,2 måneder (område: 0,1 til 0,9). Av de pasientene som opplevde alvorlige kutane bivirkninger, hadde 43 % av bivirkningene forsvunnet helt ved siste oppfølging. For pasienter der hendelsene ble borte, var median tid til bedring 0,79 måneder (område: 0,5 til 2,3).

Gastrointestinale bivirkninger

Kvalme, diaré, forstoppelse, magesmerter og oppkast var de vanligste gastrointestinale bivirkningene av alle grader som ble rapportert hos de 425 pasientene med livmorhalskreft som ble behandlet med tisotumabvedotin. Kvalme forekom hos 37 % av pasientene og var av grad ≥ 3 hos 1 % av pasientene. Diaré forekom hos 25 % av pasientene og var av grad ≥ 3 hos 2 % av pasientene. Forstoppelse forekom hos 24 % av pasientene og var av grad ≥ 3 hos 1 % av pasientene. Magesmerter forekom hos 22 % av pasientene og var av grad ≥ 3 hos 3 % av pasientene. Oppkast forekom hos 20 % av pasientene og var av grad ≥ 3 hos 2 % av pasientene.

Spesielle populasjoner

Eldre

Blant 425 pasienter med livmorhalskreft som ble behandlet med tisotumabvedotin i kliniske studier, var 60 (14 %) av dem ≥ 65 år. Bivirkninger av grad ≥ 3 forekom hos 60 % av pasientene ≥ 65 år og hos 55 % av pasientene < 65 år. Alvorlige bivirkninger forekom hos 35 % av pasientene ≥ 65 år og hos 38 % av pasientene < 65 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen kjent motgift for overdose med tisotumabvedotin. Ved overdosering bør pasienten overvåkes nøye med tanke på bivirkninger, og støttebehandling bør administreres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FX23

Virkningsmekanisme

Tisotumabvedotin er et antistoff-legemiddel-konjugat (ADC) rettet mot vevsfaktor (TF), et celleoverflateprotein som uttrykkes i forhøyede nivåer på en rekke solide tumorer sammenlignet med normalt vev. Det lille molekylet, MMAE, er et mikrotubuliforstyrrende middel som er festet til antistoffet via en kobler som kan spaltes av protease. Tisotumabvedotin binder seg til TF-uttrykkende tumorceller, ADC-TF-komplekset internaliseres, og lokal frigjøring av MMAE skjer via proteolytisk spaltning. MMAE forstyrrer mikrotubuli-nettverket i celler som deler seg aktivt, noe som fører til cellyklusstopp og apoptotisk celledød.

Direkte cytotoxisitet i TF-uttrykkende celler, bystander-cytotoxisitet, antistoffavhengig cellulær cytotoxisitet, antistoffavhengig cellulær fagocytose og immunogen celledød har blitt påvist *in vitro* med tisotumab og/eller tisotumabvedotin.

Immunogenisitet

Legemiddelantistoffer (ADA) ble ofte påvist (5 % på tvers av alle kliniske studier). Det ble ikke observert noen tegn på at ADA påvirker farmakokinetikk, effekt eller sikkerhet, men det er fortsatt begrenset med data.

Kardiologisk elektrofysiologi

Effekten av tisotumabvedotin (2 mg/kg hver 3. uke) på QTc-intervallet ble evaluert hos 153 pasienter. Ved dosen 2 mg/kg hver 3. uke hadde tisotumabvedotin ingen klinisk relevant effekt på QTc-forlengelse.

Klinisk effekt og sikkerhet

Livmorhalskreft

SGNTV-003

Effekten av tisotumabvedotin ble evaluert i en åpen, randomisert fase 3-multisenterstudie (SGNTV-003) med 502 pasienter med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft som hadde fått ett eller to tidligere systemiske behandlingsregimer som inkluderte dobbel kjemoterapi (pasienter uten tidligere platinaeksponering fikk delta) med eller uten bevacizumab og et anti-PD-1/PD-L1-legemiddel hvis det var egnet og tilgjengelig. Pasientene ble randomisert 1:1 til å få enten tisotumabvedotin 2 mg/kg

intravenøst hver 3. uke eller utprøverens valg av kjemoterapi (topotekan, vinorelbin, gemcitabin, irinotekan eller pemetreksed) inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Randomiseringen ble stratifisert etter ECOG-funksjonsstatus (0 vs. 1), tidligere administrering av bevacizumab (ja vs. nei), region (USA, EU, annet) og tidligere administrering av anti-PD-1 eller anti-PD-L1 (ja vs. nei). Tumorresponsen ble vurdert hver 6. uke i de første 30 ukene og deretter hver 12. uke.

Pasienter ble ekskludert fra studien hvis de hadde primær nevroendokrin, lymfoid eller sarkomatoid histologi, klinisk signifikant aktiv okulær overflatesykdom, tidligere episode av cikatriciell konjunktivitt eller okulær SJS, perifer nevropati av grad ≥ 2 , klinisk signifikante blødningsproblemer eller -risikoer, inkludert kjente koagulasjonsdefekter, diffus alveolær blødning fra vaskulitt og kjent blødningsdiatese, eller signifikante kardiovaskulære problemer eller risikoer.

Studiens primære endepunkt var total overlevelse (OS). Viktige sekundære endepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS) og bekreftet objektiv responsrate (ORR), vurdert av utprøveren ved hjelp av RECIST v1.1.

Av de 502 randomiserte pasientene var medianalderen 50 år (område: 26 til 80); 49 % var hvite, 36 % var asiater, og 2 % var svarte. Sytten prosent av pasientene var ≥ 65 år. Tjue prosent av pasientene var latinamerikanere. Sekstire prosent av pasientene hadde plateepitelkarsinom, 32 % hadde adenokarsinom og 5 % hadde adenoskvamøs histologi. ECOG-funksjonsstatus var 0 (54 %) eller 1 (46 %). Seksti prosent av pasientene hadde fått 1 tidligere systemisk behandlingslinje, og 38 % hadde fått 2 tidligere systemiske behandlingslinjer. Seks pasienter (1,2 %) hadde ikke fått og 496 pasienter (99 %) hadde fått tidligere behandling med platinaholdig kjemoterapi ved tilbakevendende eller metastatisk kreft. Sekstifire prosent av pasientene hadde fått bevacizumab, og 27 % av pasientene hadde fått anti-PD-1 eller anti-PD-L1 som en del av tidligere systemiske behandling.

Ved en median oppfølgingstid på 10,8 måneder (95 % KI: 10,3 til 11,6) viste SGNTV-003 statistisk signifikant forbedring i OS, PFS og ORR for pasienter som ble behandlet med tisotumabvedotin, sammenlignet med kjemoterapi. Effekteresultatene er oppsummert i tabell 4 og figur 1 og 2.

Tabell 4. Effekteresultater i SGNTV-003

Endepunkt	Tisotumabvedotin N = 253	Kjemoterapi N = 249
Total overlevelse		
Antall (%) pasienter med hendelser	123 (48,6)	140 (56,2)
Median i måneder (95 % KI)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Hasardratio (95 % KI)	0,70 (0,54; 0,89)	
2-sidig p-verdi	0,0038 ¹	
Progresjonsfri overlevelse ²		
Antall (%) pasienter med hendelser	198 (78,3)	194 (77,9)
Median i måneder (95 % KI)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Hasardratio (95 % KI)	0,67 (0,54; 0,82)	
2-sidig p-verdi	<0,0001 ³	
Bekreftet objektiv responsrate (CR + PR) ²		
ORR (%) (95 % KI)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Responsvarighet ⁴		
Median i måneder (95 % KI)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8; IN)

KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; IN: ikke nådd; ORR = objektiv responsrate; PR = delvis respons.

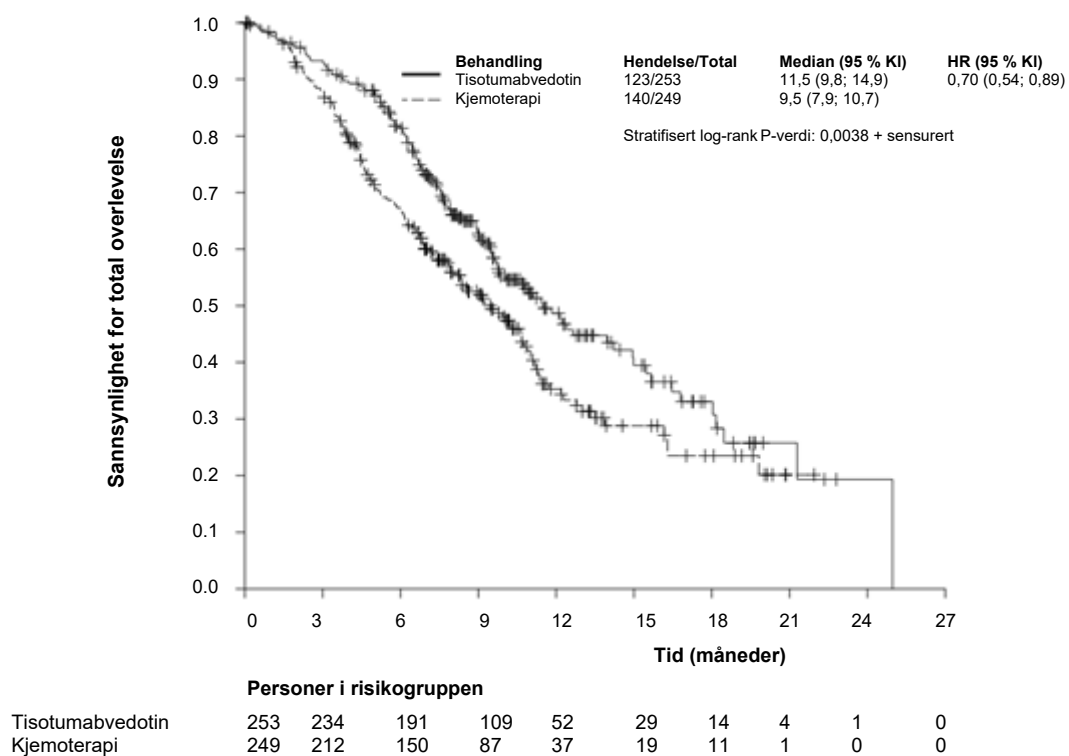
¹Terskelen for statistisk signifikans er 0,0226 (2-sidig)

²Evaluert av utprøver ved hjelp av RECIST v1.1

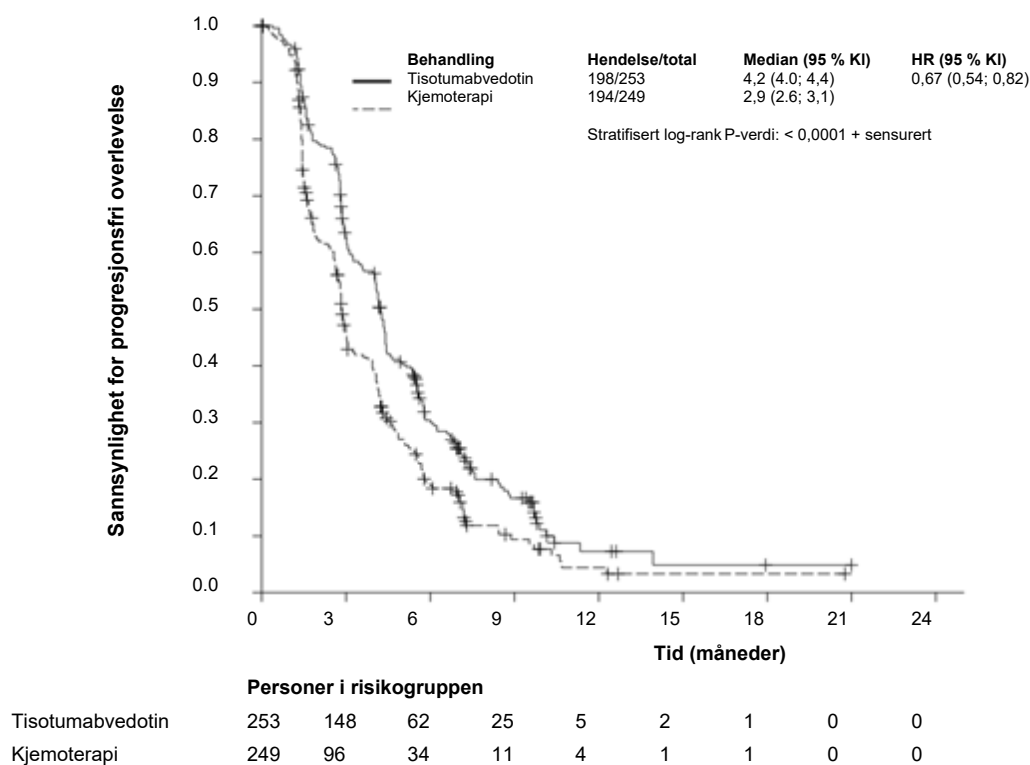
³Terskelen for statistisk signifikans er 0,0453 (2-sidig)

⁴Basert på pasienter med beste objektive respons som bekreftet komplett eller delvis respons (n = 45 for tisotumabvedotin, n = 13 for kjemoterapi)

Figur 1. Kaplan Meier-plot for total overlevelse



Figur 2. Kaplan Meier-plot for progresjonsfri overlevelse



Effektresultatene for OS og PFS var generelt konsistente på tvers av de forhåndsdefinerte pasientundergruppene.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tivdak i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av livmorhalskreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble tisotumabvedotins sentrale distribusjonsvolum estimert til å være 3,10 liter.

In vitro varierte bindingen av MMAE til humane plasmaproteiner fra 68–82 %.

Biotransformasjon

Kataboliseringen av tisotumabvedotin har ikke blitt studert hos mennesker, men det forventes at det kataboliseres til små peptider, aminosyrer, ukonjugert MMAE og ukonjugerte MMAE-relaterte metabolitter. Tisotumabvedotin frigjør MMAE via proteolytisk spalting, og MMAE metaboliseres primært av CYP3A4 *in vitro*. *In vivo*-data fra dyr og mennesker tyder på at bare en liten del av MMAE som frigjøres fra tisotumabvedotin, blir metabolisert. Nivåene av MMAE-metabolitter har ikke blitt målt i plasma hos mennesker.

Eliminasjon

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse er median terminal halveringstid for tisotumabvedotin rundt 4,04 dager, og terminal halveringstid for MMAE er rundt 2,56 dager. Lineær clearance av tisotumabvedotin ble estimert til 1,42 l/døgn, og etter en dose på 2 mg/kg ble ca. 60 % av dosen estimert til å bli eliminert ved lineær clearance (CL). Clearance av ukonjugert MMAE ble estimert til 42,8 l/dag. Eliminering av MMAE så ut til å være begrenset av frigjøringshastigheten fra tisotumabvedotin.

Utskillelse

Utskillelsen av tisotumabvedotin er ikke fullstendig kartlagt. Etter en endose av en annen ADC som inneholder MMAE, ble 17 % av den totale mengden MMAE som ble administrert, gjenfunnet i avføring, 6 % i urin, i løpet av en periode på én uke, hovedsakelig som uendret legemiddel. En lignende utskillelsesprofil for MMAE forventes etter administrering av tisotumabvedotin.

Spesifikke populasjoner

Eldre

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse har ikke alder (21 til 81 år) en klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til tisotumabvedotin.

Kjønn

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse har ikke kjønn en klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til tisotumabvedotin.

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i eksponeringen av tisotumabvedotin og MMAE hos pasienter med lett (kreatininclearance; CrCL > 60–90 ml/min, n = 142) eller moderat (CrCL 30–60 ml/min, n = 42) nedsatt nyrefunksjon

sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom i sluttstadiet med eller uten dialyse på farmakokinetikken til tisotumabvedotin og ukonjugert MMAE, er ikke kjent.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i eksponeringen av tisotumabvedotin hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 1 til $1,5 \times \text{ULN}$ og alle ASAT-verdier, eller total bilirubin $\leq \text{ULN}$ og ASAT $> \text{ULN}$, $n = 58$) sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon, mens eksponeringen av MMAE var 37 % høyere hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Effekten av moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon eller levertransplantasjon på farmakokinetikken til tisotumabvedotin eller ukonjugert MMAE, er ikke kjent.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I en analyse av eksponering-respons-forhold ved 2 mg/kg hver 3. uke var en høyere eksponering for tisotumabvedotin assosiert med høyere forekomst av enkelte bivirkninger (f.eks. okulære bivirkninger av grad ≥ 2), og en lavere eksponering var assosiert med lavere effekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatte doser

Toksisitetsstudier med gjentatte doser ble utført med tisotumabvedotin ved ca. 2,3–4,3 ganger arealet under kurven (AUC) hos mennesker ved den anbefalte kliniske dosen. Hudlesjoner ble observert i en studie på aper ved gjentatt dosering på ≥ 3 mg/kg (13 uker). Hudforandringene var fullstendig reversible etter en 6 uker lang restitusjonsperiode. Hos både rotter og cynomolgus-aper førte administrering av MMAE og tisotumabvedotin (kun hos aper dosert med ≥ 3 mg/kg) til reversibel beinmargstoksisitet og tilknyttede effekter på perifere blodceller. Røde eller hovne øyne og konjunktiva (med eller uten puss) og/eller konjunktivitt ble observert etter behandling med tisotumabvedotin hos aper dosert med 5 mg/kg (13 uker). Disse funnene ble reversert etter en 6 uker lang restitusjonsperiode.

Karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier på dyr med tisotumabvedotin eller MMAE.

Gentoksisitet

MMAE var positiv for gentoksisitet i *in vivo*-studien av mikrokjerner i beinmargen hos rotter gjennom en aneugen mekanisme.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier på dyr med tisotumabvedotin eller MMAE. Resultater fra toksisitetsstudier med gjentatte doser indikerer imidlertid at tisotumabvedotin kan påvirke fertiliteten hos menn og kvinner.

Resultater fra en 13 ukers toksisitetsstudie med gjentatt dosering hos cynomolgus-aper som fikk tisotumabvedotin, viste atrofi av de seminiferøse tubuli i testiklene og fravær av spermier, redusert spermieinnhold og vakuolisering av epitel i bitestiklene. Forandringene var forbundet med redusert testikkelstørrelse, og redusert eller totalt fravær av spermier og spermimotoilitet ble observert ved doser på 1, 3 og 5 mg/kg, noe som tilsvarer omtrent 0,5 til 4 ganger den systemiske eksponeringen hos mennesker (basert på AUC) ved den klinisk anbefalte dosen. Det var delvis bedring i testikler og bitestikler ved 3 og 5 mg/kg, og full bedring ved 1 mg/kg etter en periode på 6 uker etter dosering.

Ovarieeffekter ble observert i toksisitetsstudier med gjentatte doser av andre MMAE-holdige ADC-er. En mild til moderat reduksjon i, eller fravær av, sekundære og tertiære follikler i eggstokkene ble observert hos unge cynomolgus-hunnaper ved doser ≥ 3 mg/kg ukentlig i 4 uker. Disse effektene viste tegn til bedring 6 uker etter avsluttet dosering, og det ble ikke observert noen endringer i primordiale follikler.

Det er ikke utført reproduksjonsstudier på dyr med tisotumabvedotin for å evaluere effekten på reproduksjon og fosterutvikling. Basert på virkningsmekanismen og funn fra dyrestudier kan tisotumabvedotin forårsake embryoføtale skader når det administreres til en gravid kvinne. Intravenøs administrering av MMAE til drektige rotter under organogenesen (gestasjonsdag 6 og 13) resulterte i en økning av totale resorpsjoner, tap etter implantasjon, tidlig forløsning, tap av levedyktige fostre og teratogen embryoføtal toksisitet ved en dose på 0,2 mg/kg (ca. 0,5 ganger AUC hos mennesker ved anbefalt dose).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
Sukrose
D-mannitol

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

5 år

Rekonstituert løsning i hetteglasset

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av den rekonstituerte oppløsningen er påvist i opptil 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller i opptil 8 timer ved 9 °C til 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart, med mindre rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold.

Fortynnet oppløsning i infusjonsposen

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av den fortynnede oppløsningen er vist for varighetene som er angitt i tabell 5.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortynnede oppløsningen brukes umiddelbart, med mindre fortynningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold.

Tabell 5: Oppbevaringsbetingelser for fortynnet Tivdak-oppløsning i kjøleskap

Løsemiddel som brukes til å fremstille infusjonsvæske, oppløsning	Oppbevaringsbetingelser for fortynnet Tivdak-oppløsning (inkludert infusjonstid)
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske	Opptil 18 timer ved 2 °C til 8 °C
Dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske	Opptil 24 timer ved 2 °C til 8 °C
Ringer-laktat injeksjonsvæske	Opptil 12 timer ved 2 °C til 8 °C

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml hetteglass, type I, med propp, plugg og topp i grå butylgummi, 20 mm tetning med sølvfarget aluminiumshette og dyprød toppskive. Hver eske inneholder 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering i endosehetteglass

1. Følg prosedyrene for korrekt håndtering og kassering av cytotoksiske legemidler.
2. Bruk egnet aseptisk teknikk for rekonstituering og klargjøring av doseringsløsninger.
3. Beregn anbefalt dose basert på pasientens faktiske kroppsvekt for å finne ut hvor mange hetteglass som trengs.
4. Rekonstituer hvert 40 mg hetteglass med 4 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, noe som gir 10 mg/ml Tivdak.
5. Virvle rundt hvert hetteglass sakte til innholdet er fullstendig oppløst. La rekonstituert(e) hetteglass stå litt. Hetteglasset skal ikke ristes. Skal ikke utsettes for direkte sollys.
6. Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt før bruk med tanke på partikler og misfarging for administrering, dersom oppløsning og beholder gjør dette mulig. Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til brungul og uten synlige partikler. Kast alle hetteglass med synlige partikler eller misfarging.
7. Basert på den beregnede dosemengden skal rekonstituert oppløsning fra et eller flere hetteglass tilsettes infusjonsposen umiddelbart. Dette produktet inneholder ikke konserveringsmiddel. Hvis de ikke brukes umiddelbart, kan rekonstituerte hetteglass oppbevares i opptil 24 timer i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C eller i romtemperatur (9 °C til 25 °C) i opptil maksimalt 8 timer før fortynning. Skal ikke fryses. Kast ubrukte hetteglass med rekonstituert oppløsning hvis anbefalt oppbevaringstid er utgått.

Fortynning i infusjonspose

8. Trekk ut beregnet dose rekonstituert oppløsning fra hetteglass(ene), og overfør innholdet til en infusjonspose.
9. Fortynn Tivdak med et av følgende: dektrose 50 mg/ml (5 %), natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), eller Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning. Infusjonsposen skal være stor nok til at det er nok fortynningsmiddel til å oppnå en endelig konsentrasjon på 0,7 mg/ml til 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Bland den fortynnete oppløsningen ved å vende den forsiktig. Posen skal ikke ristes. Skal ikke utsettes for direkte sollys.
11. Infusjonsposen må inspiseres visuelt for partikler eller misfarging før bruk. Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til brungul og uten synlige partikler. Ikke bruk infusjonsposen hvis det observeres partikler eller misfarging.
12. Kast eventuelt ubrukt innhold som er igjen i endosehetteglassene.

Administrasjon

13. Bekreft administrering av øyedråper med steroider og vasokonstriktor (se pkt. 4.2).
14. Legg kalde omslag over øynene etter administrering av øyedråpene med vasokonstriktor, og la dem ligge på under infusjonen og frem til 30 minutter etter infusjonen. Bytt de kalde omslagene ved behov under hele infusjonen for å sikre at øyeområdet holder seg nedkjølt (se pkt. 4.2).
15. Gi infusjonen umiddelbart over 30 minutter gjennom en intravenøs slange som inneholder et 0,2 µm in-line-filter.
16. Hvis infusjonen ikke administreres umiddelbart, skal den fortynnede Tivdak-oppløsningen oppbevares i kjøleskap som angitt i tabell 5 (se pkt. 6.3). Den må kastes hvis oppbevaringstiden overskrider disse grensene. Skal ikke fryses. Når den fortynnede infusjonsoppløsningen med Tivdak er tatt ut av kjøleskapet, skal administreringen fullføres innen 4 timer (inkludert infusjonstid).

Kassering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1911/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. mars 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Sveits

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmark

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency). Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tivdak 40 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tisotumabvedotin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 40 mg tisotumabvedotin. Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 10 mg tisotumabvedotin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: D-mannitol, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs infusjon etter rekonstituering

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke ristes.

Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk: håndteres med forsiktighet.

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1911/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tivdak 40 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tisotumabvedotin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Kun til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

40 mg

6. ANNET

Cytotoksisk

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tivdak 40 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tisotumabvedotin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før dette legemidlet blir gitt til deg. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tivdak er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Tivdak
3. Hvordan Tivdak gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tivdak
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tivdak er og hva det brukes mot

Tivdak er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet tisotumabvedotin.

Det brukes til behandling av livmorhalskreft hos voksne. Tivdak gis til personer når kreften har kommet tilbake eller har spredt seg etter en tidligere behandling mot kreft.

Virkestoffet i Tivdak er et monoklonalt antistoff (en type protein som er designet for å gjenkjenne og angripe et bestemt mål) koblet til MMAE, et stoff som skal drepe kreftceller. Det monoklonale antistoffet fester seg til et protein som kalles vevsfaktor, som finnes i høye nivåer på overflaten til mange typer kreftceller og leverer MMAE inn i kreftcellene. I kreftcellene dreper MMAE kreftcellene ved å forstyrre deres evne til å dele seg og vokse. Tivdak stimulerer også immunforsvaret (kroppens naturlige forsvar) til å angripe kreftcellene, og det forventes at disse handlingene til sammen vil bremse sykdomsutviklingen.

2. Hva du må vite før du får Tivdak

Du skal ikke få Tivdak

- dersom du er allergisk overfor tisotumabvedotin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Før du får Tivdak, må du fortelle helsepersonell om alle medisinske tilstander du har, inkludert om du:

- har hatt problemer med synet eller øynene
- har perifer nevropati (nerveskade, slik at du er nummen eller det prikker i hender eller føtter)
- har leverproblemer

Advarsler og forsiktighetsregler

Øyeproblemer

Tivdak kan forårsake øyeproblemer, inkludert tørre øyne, kløende øyne, følelse av at du har noe i øyet, rødhet i øyet, smerter i øyet, overdreven tåreproduksjon, problemer med å åpne øyet, puss eller skorper rundt øyet, øyeirritasjon, brennende eller stikkende følelse i øyet, nedsatt syn eller overfølsomhet for lys.

Før du starter med Tivdak, vil du bli henvist til en øyelege for en øyeundersøkelse. Legen vil kontrollere øynene dine før du får hver infusjon (drypp) og spørre om du har noen tegn eller symptomer på øyeproblemer. Du kan bli henvist til en øyelege hvis du har nye eller forverrede tegn og symptomer på øyeproblemer. Hvis du har øyeproblemer, kan legen din sette behandlingen på pause eller redusere dosen inntil tegnene eller symptomene har blitt bedre. Hvis øyeproblemene blir verre, kan legen din avbryte behandlingen.

Legen din vil skrive ut resept på 3 ulike typer øyedråper før du starter behandlingen med Tivdak.

Ta med øyedråpene hver gang du skal få Tivdak, og bruk dem slik legen din har instruert deg for å redusere risikoen for øyeproblemer:

- Du skal bruke 1 dråpe med steroidholdige øyedråper i hvert øye 3 ganger om dagen. Start 1 dag før hver infusjon, og fortsett som anvist frem til 3 dager etter hver infusjon.
- Du skal bruke øyedråper med vasokonstriktor i hvert øye like før hver infusjon.
- Du skal bruke smørende øyedråper flere ganger om dagen under hele behandlingen og i 30 dager etter den siste dosen med Tivdak.

Kalde omslag legges på øynene før infusjonen og brukes under og i 30 minutter etter infusjonen.

Du skal ikke bruke kontaktlinser under behandlingen med Tivdak med mindre legen din har bedt deg om å bruke dem.

Nerveproblemer

Tivdak kan forårsake nerveproblemer (nevropati) som nummenhet, prikking, en brennende følelse i hender eller føtter eller muskelsvakhet. Fortell legen din med en gang hvis du har symptomer på nerveproblemer. Hvis dette skjer, kan legen din sette behandlingen på pause eller redusere dosen til symptomene er bedre. Hvis symptomene dine blir verre, kan legen din avbryte behandlingen.

Hudproblemer

Tivdak kan forårsake alvorlige hudproblemer som Stevens-Johnson syndrom (SJS), erytema multiforme (dannelse av røde flekker på huden) og bulløs dermatitt (blemmedannelse i huden). Tegn og symptomer inkluderer et utslett som ser ut som ringer (mållesjoner), blemmer eller flassing i huden, smertefulle sår i munn, nese, svelg eller kjønnsorgan, feber eller influensalignende symptomer eller hovne lymfeknuter. Fortell legen din umiddelbart hvis du har tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner. Legen din kan sette behandlingen på pause til årsaken til disse symptomene er fastslått. Hvis hudreaksjonen blir verre og blir bekreftet, kan legen din avbryte behandlingen.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Tivdak

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Hvis du tar legemidler mot soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol) eller virusinfeksjoner (f.eks. boceprevir, kobicistat, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir), må du informere legen om dette, da slike kan øke mengden Tivdak i blodet. Hvis du normalt tar disse legemidlene, kan det hende at legen din endrer dem og skriver ut et annet legemiddel til deg under behandlingen.

Hvis du tar legemidler mot bakterielle infeksjoner (f.eks. klaritromycin, telitromycin, rifampicin), må du informere legen om dette, da de kan øke eller redusere mengden Tivdak i blodet. Hvis du normalt tar disse legemidlene, kan det hende at legen din endrer dem og skriver ut et annet legemiddel til deg under behandlingen.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du starter med dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Tivdak kan skade det ufødte barnet. Du skal ikke bruke dette legemidlet dersom du er gravid.

Hvis du er kvinne og bruker Tivdak og kan bli gravid, bør du bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 2 måneder etter at du har sluttet med dette legemidlet. Hvis du er en mann som bruker Tivdak og partneren din kan bli gravid, bør du bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4 måneder etter at du har sluttet å ta dette legemidlet. Snakk med legen din for å finne ut hvilke former for prevensjon som er riktig for deg.

Det er ukjent om dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk og kan skade barnet. Du må ikke amme under behandlingen og i minst 3 uker etter at du har sluttet med Tivdak.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil og bruk maskiner hvis du føler deg uvel under behandlingen.

3. Hvordan Tivdak gis

Du vil få Tivdak på et sykehus eller en klinikk under tilsyn av en lege som har erfaring med å gi slike behandlinger.

Hvor mye Tivdak du vil få

Den anbefalte dosen av dette legemidlet er 2 mg for hver kilo kroppsvekt (opptil maks 200 mg for pasienter ≥ 100 kg) gitt én gang hver 3. uke. Legen vil avgjøre hvor mange behandlinger du trenger.

Hvordan du vil få Tivdak

Du vil få Tivdak som infusjon (drypp) i blodåren, og det vil ta 30 minutter. Legen din kan redusere dosen, stoppe behandlingen midlertidig eller avslutte behandlingen med Tivdak hvis du får bivirkninger. Kalde omslag legges på øynene under infusjonen og i 30 minutter etter infusjonen.

Hvis du går glipp av en dose Tivdak

Det er svært viktig at du møter til alle avtalene dine for å få Tivdak. Hvis du går glipp av en avtale, må du kontakte legen din så snart som mulig for å planlegge når du skal få neste dose.

Hvis behandlingen med Tivdak avbrytes

Ikke slutt med behandlingen med Tivdak før du har diskutert dette med legen din. Hvis du avbryter behandlingen, kan effekten av legemidlet forsvinne.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen mulige bivirkninger kan være alvorlige:

Informér legen din umiddelbart dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Betennelse i den tynne hinnen som dekker forsiden av øyet (konjunktivitt) eller det klare laget som dekker pupillen og iris (keratitt).
- Nerveproblemer. Informér legen din umiddelbart dersom du opplever nummenhet, prikking, en brennende følelse i hender eller føtter eller muskelsvakhet.

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- Skade eller sårdannelse i det klare laget som dekker pupillen og iris (punktkeratitt, ulcerøs keratitt) eller den tynne hinnen som dekker forsiden av øyet (sårdannelse i konjunktiva).
- Øyelokket vranger seg innover (entropion).

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

- Alvorlige hudreaksjoner. Dette legemidlet kan forårsake hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom (SJS), erytema multiforme (dannelse av røde flekker på huden) og bulløs dermatitt (blemmedannelse i huden). Informér legen din umiddelbart dersom du får noen av disse tegnene eller symptomene på en alvorlig hudreaksjon: hudreaksjoner som ser ut som ringer (mållesjoner), utslett eller kløe som fortsetter å bli verre, blemmer eller avskalling av huden, smertefulle sår i munnen, nese, svelg eller kjønnsorgan, feber eller influensalignende symptomer eller hovne lymfeknuter.
- Arrdannelse eller forandringer i det klare laget som dekker pupillen og iris (arr i kornea, degenerasjon i kornea) eller den tynne hinnen som dekker forsiden av øyet (arr i konjunktiva).
- Betennelse i øyet som får øyelokket til å feste seg til øyeeplet (symblefaron).

Andre mulige bivirkninger

Andre bivirkninger er listet opp nedenfor. Snakk med lege eller sykepleier dersom du får noen av disse bivirkningene.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- kvalme
- neseblødninger (epistakse)
- hårtap (alopesi)
- lavt antall røde blodceller (anemi)
- diaré
- forstoppelse
- nedsatt appetitt
- tretthet (fatigue)
- smerter i magen (abdomen)
- utslett
- tørt øye
- oppkast
- feber (pyreksi)
- mangel på energi (asteni)
- tørr eller kløende hud (pruritus)

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- øyeirritasjon
- lavt antall hvite blodceller (nøytropeni)
- betennelse i øyelokket (blefaritt) eller kjertlene i øyelokket (betennelse i Meiboms kjertler)
- kløende øye (pruritus i øyet)
- rødhet i øyet (okulær hyperemi) eller den tynne hinnen som dekker forsiden av øyet (hyperemi i konjunktiva)
- betennelse i vevet mellom innsiden av øyelokket og den hvite delen av øyet (episkleritt)

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

- skade, irritasjon, uklarhet eller fortynning av det klare laget som dekker pupillen og iris (erosjon i kornea, tilstedeværelse av vital misfarging av kornea, keratopati, irritasjon i kornea, uklarhet i kornea, fortynning av kornea)
- øyevippene vokser innover mot øyet (trikiasis)
- feber med lavt antall hvite blodceller (febril nøytropeni)
- skade, hevelse eller betennelse i den tynne hinnen som dekker forsiden av øyet (sykdom i konjunktiva, erosjon i konjunktiva, slitasje i konjunktiva, ødem i konjunktiva, ikke-infeksiøs konjunktivitt)
- hevelse, rødhet eller skorpedannelse på øyelokket (ødem i øyelokk, hevelse i øyelokk, erytem i øyelokk, skorpedannelse i øyelokksskant)
- øyenvippene faller ut (madarose)
- dysfunksjon i kjertlene i øyelokket (dysfunksjon i Meiboms kjertler)
- hevelse rundt øyet (periorbitalt ødem)
- klump på øyelokket (chalazion)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tivdak

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses.

Ikke oppbevar ubrukte deler av infusjonsløsningen til gjenbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**Sammensetning av Tivdak**

- Virkestoffet er tisotumabvedotin.
- Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 40 mg tisotumabvedotin.
- Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 10 mg tisotumabvedotin.

Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose og D-mannitol.

Hvordan Tivdak ser ut og innholdet i pakningen

Tivdak pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en hvit til off-white lyofilisert kake eller pulver.

Tivdak leveres i en eske som inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmark

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner for klargjøring og administrering

Rekonstituering i endosehetteglass

1. Følg prosedyrene for korrekt håndtering og kassering av cytotoksiske legemidler.
2. Bruk egnet aseptisk teknikk for rekonstituering og klargjøring av doseringsløsninger.

3. Beregn anbefalt dose basert på pasientens faktiske kroppsvekt for å finne ut hvor mange hetteglass som trengs.
4. Rekonstituer hvert 40 mg hetteglass med 4 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, noe som gir 10 mg/ml Tivdak.
5. Virvle rundt hvert hetteglass sakte til innholdet er fullstendig oppløst. La rekonstituert(e) hetteglass stå litt. Hetteglasset skal ikke ristes. Skal ikke utsettes for direkte sollys.
6. Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt før bruk med tanke på partikler og misfarging før administrering, dersom oppløsning og beholder gjør dette mulig. Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til brungul og uten synlige partikler. Kast alle hetteglass med synlige partikler eller misfarging.
7. Basert på den beregnede dosemengden skal rekonstituert oppløsning fra et eller flere hetteglass tilsettes infusjonsposen umiddelbart. Dette produktet inneholder ikke konserveringsmiddel. Hvis de ikke brukes umiddelbart, kan rekonstituerte hetteglass oppbevares i opptil 24 timer i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C eller i romtemperatur (9 °C til 25 °C) i opptil maksimalt 8 timer før fortynning. Skal ikke fryses. Kast ubrukte hetteglass med rekonstituert oppløsning hvis anbefalt oppbevaringstid er utgått.

Fortynning i infusjonspose

8. Trekk ut beregnet dose rekonstituert oppløsning fra hetteglass(ene), og overfør innholdet til en infusjonspose.
9. Fortynn Tivdak med et av følgende: dekstrose 50 mg/ml (5 %), natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), eller Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning. Infusjonsposen skal være stor nok til at det er nok fortynningsmiddel til å oppnå en endelig konsentrasjon på 0,7 mg/ml til 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Bland den fortynnede oppløsningen ved å vende den forsiktig. Posen skal ikke ristes. Skal ikke utsettes for direkte sollys.
11. Infusjonsposen må inspiseres visuelt for partikler eller misfarging før bruk. Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til brungul og uten synlige partikler. Ikke bruk infusjonsposen hvis det observeres partikler eller misfarging.
12. Kast eventuelt ubrukt innhold som er igjen i endosehetteglassene.

Administrasjon

13. Bekreft administrering av øyedråper med steroider og vasokonstriktor (se pkt. 4.2).
14. Legg kalde omslag over øynene etter administrering av øyedråpene med vasokonstriktor, og la dem ligge på under infusjonen og frem til 30 minutter etter infusjonen. Bytt de kalde omslagene ved behov under hele infusjonen for å sikre at øyeområdet holder seg nedkjølt (se pkt. 4.2).
15. Gi infusjonen umiddelbart over 30 minutter gjennom en intravenøs slange som inneholder et 0,2 µm in-line-filter.
16. Hvis infusjonen ikke administreres umiddelbart, skal den fortynnede Tivdak-oppløsningen oppbevares i kjøleskap som angitt i tabell 1. Den må kastes hvis oppbevaringstiden overskrider disse grensene. Skal ikke fryses. Når den fortynnede infusjonsoppløsningen med Tivdak er tatt ut av kjøleskapet, skal administreringen fullføres innen 4 timer (inkludert infusjonstid).

Tabell 1: Oppbevaringsbetingelser for fortynnet Tivdak-oppløsning i kjøleskap

Løsemiddel som brukes til å fremstille infusjonsvæske, oppløsning	Oppbevaringsbetingelser for fortynnet Tivdak-oppløsning (inkludert infusjonstid)
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske	Opptil 18 timer ved 2 °C til 8 °C
Dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske	Opptil 24 timer ved 2 °C til 8 °C
Ringer-laktat injeksjonsvæske	Opptil 12 timer ved 2 °C til 8 °C

Kassering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.