

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tivdak 40 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 40 mg tisotumabvedotin.

Efter beredning innehåller varje ml infusionsvätska, lösning 10 mg tisotumabvedotin.

Tisotumabvedotin består av en helt human IgG1-kappa-antikropp som konjugerats med monometylauristatin E (MMAE) via en proteasklyvbar valin-citrullin-länk (vc).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vit till benvit frystorkad kaka eller frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tivdak som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller metastaserad cervixcancer med sjukdomsprogression vid eller efter systemisk behandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Tivdak ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerbehandlingar. Före den första infusionen och när det är kliniskt indicerat ska en ögonspecialist genomföra en ögonundersökning, däribland av synskärpan och med spaltlampa (se "Ögonvård" i slutet av detta avsnitt och i avsnitt 4.4).

Dosering

Den rekommenderade dosen av Tivdak är 2 mg/kg (upp till högst 200 mg för patienter ≥ 100 kg) var 3:e vecka fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Dosjustering

Rekommenderat dosminskningsschema för Tivdak finns i tabell 1. Tivdak ska sättas ut permanent hos patienter som inte tolererar 0,9 mg/kg.

Tabell 1: Dosminskningsschema

	Dosnivå
Startdos	2 mg/kg (upp till högst 200 mg)
Första dosminskningen	1,3 mg/kg (upp till högst 130 mg)
Andra dosminskningen	0,9 mg/kg (upp till högst 90 mg)

Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar finns i tabell 2. Patienter ska remitteras till en ögonspecialist så snart som möjligt för bedömning av nya eller förvärrade okulära symtom (se avsnitt 4.4).

Tabell 2: Dosjustering

Biverkning	Svårighets-grad*	Förekomst	Dosjustering
Keratitis	Grad 1	Alla	Gör uppehåll i doseringen till klinisk stabilitet har uppnåtts och återuppta sedan behandlingen med samma dos.
	Grad 2	Första förekomsten	Gör uppehåll i doseringen till grad ≤ 1 uppnåtts och återuppta sedan behandlingen vid nästa lägre dosnivå.
		Andra förekomsten	Gör uppehåll i doseringen till grad ≤ 1 uppnåtts och återuppta sedan behandlingen vid nästa lägre dosnivå. Om symtomen inte förbättras till grad ≤ 1 ska behandlingen sättas ut permanent.
		Tredje förekomsten	Sätt ut permanent.
	Grad 3 eller 4	Alla	Sätt ut permanent.
Konjunktival ulceration	Grad 1 eller 2	Första förekomsten	Gör uppehåll i doseringen till klinisk stabilitet har uppnåtts och återuppta sedan behandlingen vid nästa lägre dosnivå.
		Andra förekomsten eller ytterligare	Gör uppehåll i doseringen till klinisk stabilitet har uppnåtts och återuppta sedan behandlingen vid nästa lägre dosnivå. Om ingen stabilisering eller förbättring ses ska behandlingen sättas ut permanent.
	Grad 3 eller 4	Alla	Sätt ut permanent.
Ärrbildning i bindhinna eller hornhinna eller symblefaron	Alla grader	Alla	Sätt ut permanent.

Biverkning	Svårighets-grad*	Förekomst	Dosjustering
Bindhinneinflammation eller andra okulära reaktioner	Grad 1	Alla	Gör uppehåll i doseringen till klinisk stabilitet har uppnåtts och återuppta sedan behandlingen med samma dos.
	Grad 2	Första förekomsten	Gör uppehåll i doseringen till grad ≤ 1 uppnåtts och återuppta sedan behandlingen med samma dos.
		Andra förekomsten	Gör uppehåll i doseringen till grad ≤ 1 uppnåtts och återuppta sedan behandlingen vid nästa lägre dosnivå. Om ingen förbättring till grad ≤ 1 sker ska behandlingen sättas ut permanent.
		Tredje förekomsten	Sätt ut permanent.
	Grad 3 eller 4	Alla	Sätt ut permanent.
Perifer neuropati	Grad 2 eller 3	Alla (första eller försämring av befintligt tillstånd)	Gör uppehåll i doseringen till grad ≤ 1 uppnåtts och återuppta sedan behandlingen vid nästa lägre dosnivå.
	Grad 4	Alla	Sätt ut permanent.
Svåra kutana biverkningar (däribland Stevens-Johnsons syndrom (SJS))	Misstänkt (alla grader)	Alla	Sätt omedelbart ut dosen och rådfråga specialist för att bekräfta diagnosen.
	Bekräftad grad 3 eller 4	Alla	Sätt ut permanent.

* Toxicitet klassificerades enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0) där grad 1 är lindrig, grad 2 är måttlig, grad 3 är svår och grad 4 är livshotande

Missade doser

Om en planerad dos av Tivdak missas ska den administreras så snart som möjligt. Administreringsschemat ska justeras för att bibehålla lämpligt intervall mellan doserna.

Ögonvård

Patienterna ska följa följande rekommendationer för att minska risken för okulära biverkningar (se avsnitt 4.4).

Ögonundersökning av behandlande vårdgivare

Före varje infusion ska behandlande vårdgivare undersöka patientens ögon, däribland kontrollera normala ögonrörelser och fråga om patienten har några tecken eller symtom på okulära biverkningar. Patienten ska remitteras till ögonspecialist om patienten uppvisar tecken eller symtom på okulära biverkningar (se avsnitt 4.4).

Lokala ögondroppar med kortikosteroider utan konserveringsmedel (t.ex. dexametason 0,1 %, 3 gånger dagligen eller motsvarande enligt ordination)

Patienterna ska instrueras att administrera 1 droppe i varje öga 3 gånger dagligen, med start 1 dag före varje infusion och fortsätta administrera enligt ordination i 3 dagar efter varje infusion.

Lokala kärlsammandragande ögondroppar utan konserveringsmedel (t.ex. brimonidintartrat 0,2 %, 3 droppar per öga eller motsvarande enligt ordination)

Dropparna ska administreras i båda ögonen omedelbart före varje infusion.

Kylpåsar

Efter att ögondroppar har administrerats ska kylande ögonpåsar läggas på patientens ögon innan infusionen inleds samt användas under infusionen och i 30 minuter efteråt.

Lokala smörjande ögondroppar utan konserveringsmedel

Patienterna ska instrueras att administrera smörjande ögondroppar flera gånger varje dag under behandlingen och i 30 dagar efter den sista dosen Tivdak.

Kontaktlinser

Patienterna ska rådgas att de ska undvika att använda kontaktlinser under hela behandlingen om inte deras ögonspecialist anger något annat.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter ≥ 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt (kreatininclearance [CrCL] > 60 -90 ml/min) eller måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL 30-60 ml/min). Tisotumabvedotin har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (CrCL 15- < 30 ml/min) eller terminal njursjukdom (CrCL < 15 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin på > 1 till $1,5 \times$ övre gränsen för normalvärdet [ULN] oavsett aspartataminotransferasvärde [ASAT-värde], eller totalt bilirubin $\leq$ ULN och ASAT $>$ ULN, definierat enligt kriterierna för nedsatt leverfunktion från National Cancer Institute). Eftersom exponeringen förväntas öka hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion ska emellertid försiktighet iaktas vid behandling av patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Tisotumabvedotin har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Tivdak för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Tivdak är avsett för intravenös användning. Den rekommenderade dosen måste administreras som intravenös infusion under 30 minuter. Tisotumabvedotin får inte administreras som intravenös push- eller bolusinjektion.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och

tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Okulära biverkningar

Okulära biverkningar har uppstått hos patienter som behandlas med tisotumabvedotin i kliniska studier på patienter med cervixcancer (se avsnitt 4.8). De vanligaste biverkningarna var bindhinneinflammation, torrt öga, keratit och blefarit.

Före första infusionen och när det är kliniskt indicerat ska patienterna remitteras till en ögonspecialist för en fullständig ögonundersökning (däribland av synskärpa och med spaltlampa). Före varje infusion ska behandlande vårdgivare undersöka patientens ögon, däribland kontrollera normala ögonrörelser och fråga om patienten har några tecken eller symtom på okulära biverkningar. Patienterna ska övervakas beträffande nya eller förvärrade okulära tecken och symtom och så snart som möjligt remitteras till ögonspecialist om det krävs. Patienterna ska instrueras att snabbt rapportera nya eller förvärrade okulära tecken eller symtom. Beroende på biverkningens svårighetsgrad kan man göra uppehåll i behandlingen med Tivdak, minska dosen eller sätta ut behandlingen permanent (se avsnitt 4.2).

Patienterna ska följa rekommendationerna i underavsnittet "Ögonvård" i avsnitt 4.2 för att minska risken för okulära biverkningar (se avsnitt 4.2).

Perifer neuropati

Perifer neuropati har uppstått vid behandling med tisotumabvedotin, däribland händelser av grad 3 (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas beträffande allmänna symtom på neuropati, till exempel parestesi, pirrande eller svidande känsla, neuropatisk smärta, muskelsvaghet eller dysestesi. För patienter som upplever ny eller förvärrad perifer neuropati kan det vara nödvändigt att avbryta eller minska dosen, eller att sätta ut Tivdak permanent (se avsnitt 4.2).

Svåra kutana biverkningar

Svåra kutana biverkningar, inklusive dödsfall på grund av SJS eller livshotande SJS, kan uppstå hos patienter som behandlas med tisotumabvedotin. Patienterna ska övervakas beträffande tecken eller symtom på svåra kutana biverkningar som mållesioner, förvärrade hudreaktioner, hudblåsor eller flagnande hud, smärtsamma sår i mun, näsa, hals eller runt könsorganet, feber eller influensaliknande symtom samt svullna lymfkörtlar. Om tecken eller symtom på svåra kutana biverkningar uppstår ska behandlingen med Tivdak omedelbart avbrytas tills reaktionens etiologi har fastställts. Tidig konsultation med specialist rekommenderas för att säkerställa högre diagnostisk precision och lämplig behandling. Tivdak ska sättas ut permanent vid bekräftade svåra kutana biverkningar av grad 3 eller 4, däribland SJS (se avsnitt 4.2).

Embryofetal toxicitet

Baserat på dess verkningsmekanism och data från djurstudier kan tisotumabvedotin orsaka fosterskador när det administreras till gravida kvinnor, däribland embryofetal toxicitet och strukturella missbildningar (se avsnitt 4.6 och 5.3). Graviditetsstatus för fertila kvinnor ska verifieras innan behandling med Tivdak påbörjas. Fertila kvinnor ska rekommenderas att använda effektiva preventivmedel under behandling med Tivdak och i 2 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Patienter som exkluderats från kliniska studier

Patienter med följande tillstånd exkluderades från kliniska studier: kliniskt signifikant aktiv okulär ytsjukdom, tidigare ärrbildande bindhinneinflammation eller okulär SJS, perifer neuropati av grad ≥ 2 , kliniskt signifikanta blödningsproblem eller blödningsrisker eller kardiovaskulära risker (se avsnitt 5.1). I frånvaro av data ska tisotumabvedotin användas med försiktighet i dessa populationer efter noggrant övervägande av den potentiella nyttan/risken på individuell basis.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella läkemedelsinteraktionsstudier med tisotumabvedotin har genomförts.

CYP3A4-hämmare, -substrat och -inducerare

Läkemedelsinteraktionsstudier

Kliniska studier

Starka CYP3A4-hämmare: ketokonazol (en stark CYP3A4-hämmare) administrerat samtidigt med ett annat antikroppsläkemedelskonjugat (ADC) som innehåller MMAE ökade exponeringen för MMAE utan förändring av exponeringen för ADC. Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare med tisotumabvedotin skulle sannolikt ge liknande effekter på okonjugerat MMAE och ADC. Försiktighet ska iakttas vid behandling med starka CYP3A4-hämmare. Patienter som får tisotumabvedotin samtidigt som de får starka CYP3A4-hämmare (t.ex. boceprevir, klaritromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) ska övervakas noga beträffande biverkningar.

Starka CYP3A4-inducerare: rifampicin (en stark CYP3A4-inducerare) administrerat samtidigt med ett annat ADC som innehåller MMAE minskade exponeringen för MMAE utan förändring av exponeringen för ADC. Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare med tisotumabvedotin skulle sannolikt ge liknande effekter på okonjugerat MMAE och ADC.

Känsliga CYP3A4-substrat: ett annat ADC som innehåller MMAE administrerat samtidigt med midazolam (ett känsligt CYP3A4-substrat) påverkade inte exponeringen för midazolam. På samma sätt förväntas inte tisotumabvedotin påverka exponeringen för läkemedel som metaboliseras av CYP3A4-enzym.

In vitro-studier

Transportörssystem: MMAE är ett substrat av P-glykoprotein (P-gp) men inte en P-gp-hämmare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor och män

Graviditetsstatus för fertila kvinnor ska verifieras innan behandling med Tivdak sätts in. Fertila kvinnor ska uppmanas att alltid använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 2 månader efter att behandlingen avslutas.

Män med fertila, kvinnliga partner ska rekommenderas att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen av Tivdak.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av tisotumabvedotin hos gravida kvinnor.

Baserat på dess verkningsmekanism och data från djurstudier kan tisotumabvedotin orsaka skador på embryo och foster när det administreras till gravida kvinnor, däribland embryofetal toxicitet och strukturella missbildningar (se avsnitt 5.3).

Tivdak skall endast användas under graviditet då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med tisotumabvedotin.

Amning

Det är okänt om tisotumabvedotin utsöndras i bröstmjolk. En risk för ammade barn kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Tivdak och i minst 3 veckor efter den sista dosen.

Fertilitet

Data från djurstudier har visat att tisotumabvedotin kan försämra fertiliteten hos män och kvinnor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tisotumabvedotin har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Baserat på potentiella biverkningar såsom okulära biverkningar och perifer neuropati (se avsnitt 4.4 och 4.8) ska patienter rådgas att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner tills de är säkra på att Tivdak inte påverkar dem negativt. Patientens kliniska status ska tas i beaktande vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som ställer krav på omdöme, motorik eller kognition.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Om inget annat anges baseras frekvensen av biverkningar på biverkningsfrekvensen oavsett orsak som identifierats hos 425 patienter som fått minst en dos tisotumabvedotin 2 mg/kg intravenöst med en medianvaraktighet på 3,7 månader i kliniska studier.

De vanligaste biverkningarna (≥ 25 %) var perifer neuropati (39 %), illamående (37 %), epistaxis (33 %), bindhinneinflammation (32 %), alopeci (31 %), anemi (27 %) och lös avföring (25 %).

Svåra (grad ≥ 3) biverkningar inträffade hos 56 % av patienterna. De vanligaste svåra biverkningarna (≥ 2 %) var anemi (10 %), perifer neuropati (6 %), utmattning (5 %), buksmärta (3 %), neutropeni (3 %), kräkningar (2 %), asteni (2 %) och lös avföring (2 %).

Allvarliga biverkningar inträffade hos 37 % av patienterna. De vanligaste allvarliga biverkningarna (≥ 2 %) var buksmärta (2 %), förstoppning (2 %), pyrexia (2 %), perifer neuropati (2 %) och kräkningar (2 %). Dödliga biverkningar skedde hos 2 % av patienterna.

Biverkningar som ledde till behandlingsutsättning inträffade hos 15 % av patienterna som fick tisotumabvedotin. De vanligaste biverkningarna som ledde till behandlingsutsättning (≥ 2 %) var perifer neuropati (7 %), bindhinneinflammation (2 %) och keratit (2 %).

Biverkningar som ledde till avbrott i doseringen inträffade hos 37 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till avbrott i doseringen (≥ 2 %) var bindhinneinflammation (6 %), perifer neuropati (6 %) och keratit (3 %).

Biverkningar som ledde till dosminskning inträffade hos 25 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosminskning (≥ 2 %) var perifer neuropati (6 %), bindhinneinflammation (5 %) och keratit (3 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som har observerats under kliniska studier med tisotumabvedotin anges enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och föredragna termer (se tabell 3). Inom varje klassificering av organsystem anges biverkningar i följande frekvenskategorier: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering redovisas biverkningarna efter fallande frekvens.

Tabell 3: Biverkningar

Organsystem	Frekvenskategori	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	anemi
	Vanliga	neutropeni
	Mindre vanliga	febril neutropeni
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	perifer neuropati ¹
Ögon	Mycket vanliga	bindhinneinflammation, torrt öga ² , keratit
	Vanliga	ögonirritation ³ , blefarit, punktatakeratit, ulcerativ keratit, ögonpruritus, okulär hyperemi, bindhinnesår, entropion, bindhinnehyperemi, episklerit, meibomit
	Mindre vanliga	hornhinneerosion, trikiasis, förekomst av vitalfärgning av hornhinna, bindhinneärr, keratopati, bindhinneskjukdom, bindhinneerosion, ögonlocksödem, madaros, dysfunktion i Meiboms körtel, ödem runt ögonhåla, symblefaron, kronisk vagel, skrapsår på bindhinna, bindhinneödem, hornhinnedegeneration, hornhinneirritation, hornhinnegrumling, hornhinneärr, hornhinneförtunning, ögonlocksrodnad, krutor i ögonkant, icke-infektiös bindhinneinflammation, svullet ögonlock
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	epistaxis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	illamående ⁴ , lös avföring ⁵ , förstoppning, buksmärta ⁶ , kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	alopeci, hudutslag ⁷ , pruritus
	Mindre vanliga	erythema multiforme, bullös dermatit, Stevens-Johnsons syndrom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	utmattning, pyrexia, asteni

¹Perifer neuropati innefattar perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, parestesi, perifer sensomotorisk neuropati, muskulär svaghet, perifer motorisk neuropati, hypoestesi, gångavvikelse, neuralgi, svidande känsla, demyeliniserande polyneuropati, neurotoxicitet, polyneuropati, känselnedsättning och brännande förnimmelse i hud

²Torrt öga innefattar torrt öga och ökad tårproduktion

³Ögonirritation innefattar ögonflytning, ögonsmärta, ögonirritation och ögonödem

⁴Illamående innefattar illamående och kvaljningar

⁵Lös avföring innefattar lös avföring och gastroenterit

⁶Buksmärta innefattar buksmärta, högt sittande buksmärta, obehag i buken, lågt sittande buksmärta och bukömhet

⁷Hudutslag innefattar hudutslag, makulopapulärt utslag, erytem, eksem, makulärt hudutslag, akneiform dermatit, utslag med varblåsor, urtikaria, dermatit, allergisk dermatit, erytematöst hudutslag, hudirritation och hudtoxicitet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Okulära biverkningar

Okulära biverkningar inträffade hos 55 % av de 425 patienter med cervixcancer som behandlades med tisotumabvedotin i olika kliniska studier. De vanligaste biverkningarna var bindhinneinflammation (32 %), torrt öga (17 %), keratit (12 %) och blefarit (5 %). Okulära biverkningar av grad 3 inträffade

hos 3 % av patienterna. Fall av ulcerativ keratit av grad 3 rapporterades hos 1,2 % av patienterna. Okulära biverkningar av grad 4 inträffade hos 0,2 % av patienterna, däribland ulcerativ keratit.

Mediantiden till debut av den första okulära biverkningen oavsett grad var 1,2 månader (intervall: 0 till 17,1). Okulära biverkningar ledde till att behandlingen sattes ut hos 6 % av patienterna, avbrott i doseringen hos 13 % och dosminskning hos 12 %. Av de patienter som upplevde okulära biverkningar hade biverkningarna återgått fullständigt hos 59 % av patienterna och delvis förbättrats hos 31 % vid sista uppföljningen. Av de patienter som hade pågående okulära biverkningar vid sista uppföljningen hade 28 % högst grad 1, 10 % hade högst grad 2 och 3 % hade högst grad 3. Hos de patienter där biverkningarna återgick fullständigt var mediantiden till återgång 0,59 månader (intervall: 0 till 12,6) (se avsnitt 4.4).

Perifer neuropati

Perifer neuropati inträffade hos 39 % av de 425 patienter med cervixcancer som behandlades med tisotumabvedotin i olika kliniska studier. 6 % var av grad 3. De vanligaste biverkningarna av perifer neuropati oavsett grad var perifer sensorisk neuropati (23 %), perifer neuropati (5 %), parestesi (4 %), perifer sensomotorisk neuropati (3 %) och muskulär svaghet (3 %).

Mediantiden till debut av den första biverkningen av perifer neuropati oavsett grad var 2,4 månader (intervall: 0 till 11,3). Av de patienter som upplevde perifer neuropati hade biverkningarna återgått fullständigt hos 18 % av patienterna och delvis förbättrats hos 21 % vid sista uppföljningen. Av de patienter som hade pågående perifer neuropati vid sista uppföljningen hade 45 % högst grad 1, 27 % hade högst grad 2 och 10 % hade högst grad 3. Hos de patienter där biverkningarna återgick fullständigt var mediantiden till återgång 0,72 månader (intervall: 0 till 20,7) (se avsnitt 4.4).

Svåra kutana biverkningar

Svåra kutana biverkningar inträffade hos 1,6 % av de 425 patienter med cervixcancer som behandlades med tisotumabvedotin i olika kliniska studier, däribland erythema multiforme (0,7 %), bullös dermatit (0,5 %) och SJS (0,5 %). Svåra kutana biverkningar av grad ≥ 3 inträffade hos 0,5 % av patienterna varav 1 patient avled.

Mediantiden till debut av den första händelsen av svåra kutana biverkningar oavsett grad var 0,2 månader (intervall: 0,1 till 0,9). Av de patienter som upplevde svåra kutana biverkningar hade dessa återgått fullständigt hos 43 % av patienterna vid sista uppföljningen. Hos de patienter där biverkningarna återgick fullständigt var mediantiden till återgång 0,79 månader (intervall: 0,5 till 2,3).

Biverkningar i magtarmkanalen

Illamående, lös avföring, förstoppning, buksmärta och kräkningar var de vanligaste biverkningarna i magtarmkanalen oavsett grad som rapporterades hos de 425 patienter med cervixcancer som behandlades med tisotumabvedotin. Illamående förekom hos 37 % av patienterna och var av grad ≥ 3 hos 1 % av patienterna. Lös avföring förekom hos 25 % av patienterna och var av grad ≥ 3 hos 2 % av patienterna. Förstoppning förekom hos 24 % av patienterna och var av grad ≥ 3 hos 1 % av patienterna. Buksmärta förekom hos 22 % av patienterna och var av grad ≥ 3 hos 3 % av patienterna. Kräkningar förekom hos 20 % av patienterna och var av grad ≥ 3 hos 2 % av patienterna.

Särskilda populationer

Äldre

Av de 425 patienter med cervixcancer som behandlades med tisotumabvedotin i olika kliniska studier var 60 (14 %) ≥ 65 år gamla. Biverkningar av grad ≥ 3 inträffade hos 60 % av patienterna ≥ 65 år och hos 55 % av patienterna < 65 år. Allvarliga biverkningar inträffade hos 35 % av patienterna ≥ 65 år och hos 38 % av patienterna < 65 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas

att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns inget känt motgift för överdosering av tisotumabvedotin. Vid överdosering ska patienten övervakas noga med avseende på biverkningar och stödbehandling ska administreras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, ATC-kod: L01FX23

Verkningsmekanism

Tisotumabvedotin är ett antikroppsläkemedelskonjugat (ADC) som riktar in sig på vävnadsfaktor (TF), ett protein som finns på cellytan och uttrycks på förhöjda nivåer på flera olika solida tumörer jämfört med normal vävnad. Den lilla molekylen MMAE är ett mikrotubulistörande ämne som binder till antikroppen via en proteasklyvbar länk. Tisotumabvedotin binder vid TF-uttryckande tumörceller, ADC-TF-komplexet internaliseras och lokal frisättning av MMAE sker via proteolytisk klyvning. MMAE stör nätverket av mikrotubuli hos aktivt delande celler, vilket leder till att cellcykeln stoppas och cellen dör genom apoptos.

Direkt cytotoxicitet i TF-uttryckande celler, cytotoxicitet för närliggande celler, antikropsberoende cellulär cytotoxicitet, antikropsberoende cellulär fagocytos och immunogen celldöd har påvisats *in vitro* med tisotumab och/eller tisotumabvedotin.

Immunogenitet

Anti-läkemedelsantikroppar (ADA) detekterades i flera fall (5 % i de olika kliniska studierna). Ingen evidens för ADA-inverkan på farmakokinetik, effekt eller säkerhet har observerats, men tillgängliga data är fortfarande begränsade.

Hjärtats elektrofysiologi

Effekten av tisotumabvedotin (2 mg/kg var 3:e vecka) på QTc-intervallet har utvärderats hos 153 patienter. Vid en dosering på 2 mg/kg var 3:e vecka hade tisotumabvedotin ingen kliniskt betydande effekt på QTc-förlängning.

Klinisk effekt och säkerhet

Cervixcancer

SGNTV-003

Effekten av tisotumabvedotin utvärderades i en öppen, randomiserad multicenterstudie i fas 3 (SGNTV-003) hos 502 patienter med recidiverande eller metastaserad cervixcancer som tidigare fått en eller två systemiska behandlingsregimer som innefattade dubbel kemoterapi (patienter utan tidigare exponering för platina tilläts) med eller utan bevacizumab och ett anti-PD-1/PD-L1-medel beroende på lämplighet och tillgänglighet. Patienterna randomiserades 1:1 att få antingen tisotumabvedotin 2 mg/kg intravenöst var 3:e vecka eller provarens val av kemoterapi (topotekan, vinorelbin, gemcitabin, irinotekan eller pemetrexed) tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffade.

Randomiseringen stratifierades efter ECOG-funktionsstatus (0 eller 1), tidigare administrering av bevacizumab (ja eller nej), region (USA, EU, annan) och tidigare administrering av anti-PD-1 eller

anti-PD-L1 (ja eller nej). Tumörens svar bedömdes var 6:e vecka under de första 30 veckorna och därefter var 12:e vecka.

Patienterna exkluderades från studien om de hade primär neuroendokrin, lymfoid eller sarkomatoid histologi, kliniskt signifikant aktiv okulär ytsjukdom, tidigare episoder av ärrbildande bindhinneinflammation eller okulär SJS, perifer neuropati av grad ≥ 2 , kliniskt signifikanta blödningsproblem eller blödningsrisker, däribland kända koagulationsdefekter, diffus alveolär blödning på grund av vaskulit eller känd blödningsdiates, eller signifikanta kardiovaskulära problem eller risker.

Det primära effektmåttet i studien var total överlevnad (OS). Huvudsakliga sekundära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) och bekräftad objektiv svarsfrekvens (ORR) enligt prövarens bedömning med RECIST v1.1.

Av de 502 patienterna som randomiserades till studien var medianåldern 50 år (intervall: 26 till 80). 49 % av patienterna var vita, 36 % var asiater och 2 % var svarta. 17 % av patienterna var ≥ 65 år. 20 % av patienterna hade latinamerikanskt ursprung. 63 % av patienterna hade skivepitelkarcinom, 32 % hade adenokarcinom och 5 % hade adenoskvamös histologi. ECOG-funktionsstatus var 0 (54 %) eller 1 (46 %). 61 % av patienterna hade tidigare fått 1 linje med systemisk behandling och 38 % hade tidigare fått 2 linjer med systemisk behandling. Sex patienter (1,2 %) hade inte fått och 496 patienter (99 %) hade fått tidigare behandling med platinainnehållande kemoterapi för recidiv eller metastaser. 64 % av patienterna hade fått bevacizumab och 27 % av patienterna hade fått anti-PD-1 eller anti-PD-L1 som en del av den tidigare systemiska behandlingen.

Vid en medianvaraktighet för uppföljning på 10,8 månader (95 % KI: 10,3 till 11,6) uppvisade SGNTV-003 statistiskt signifikanta förbättringar av OS, PFS och ORR för patienter som behandlats med tisotumabvedotin jämfört med kemoterapi. Effektnsresultaten sammanfattas i tabell 4 samt figur 1 och 2.

Tabell 4. Effektnsresultat i SGNTV-003

Effektmått	Tisotumabvedotin N = 253	Kemoterapi N = 249
Total överlevnad		
Antal (%) patienter med händelser	123 (48,6)	140 (56,2)
Median i månader (95 % KI)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Risikkvot (95 % KI)	0,70 (0,54; 0,89)	
Tvåsidigt p-värde	0,0038 ¹	
Progressionsfri överlevnad²		
Antal (%) patienter med händelser	198 (78,3)	194 (77,9)
Median i månader (95 % KI)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Risikkvot (95 % KI)	0,67 (0,54; 0,82)	
Tvåsidigt p-värde	< 0,0001 ³	
Bekräftad objektiv svarsfrekvens (CR + PR)²		
ORR (%) (95 % KI)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Varaktighet av svar⁴		
Median i månader (95 % KI)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8, e.u.)

KI=konfidensintervall; CR=fullständigt svar; e.u.=ej uppnått; ORR=objektiv svarsfrekvens;

PR=partiellt svar

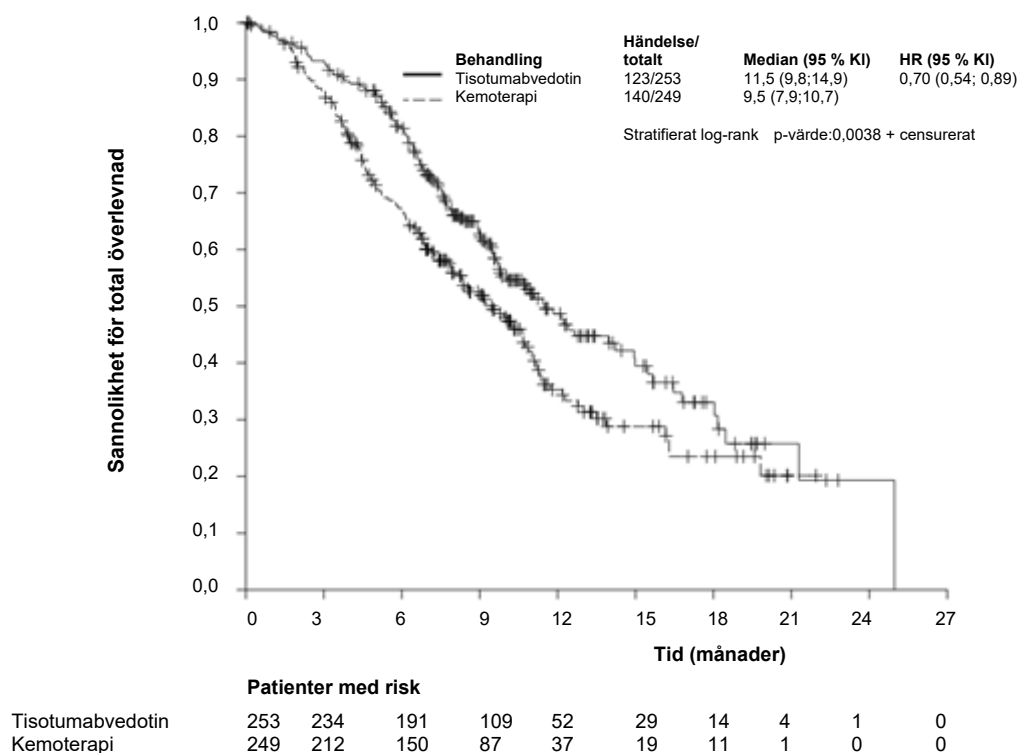
¹ Tröskelvärde för statistisk signifikans är 0,0226 (tvåsidigt)

² Utvärderat genom prövarens bedömning med RECIST v1.1

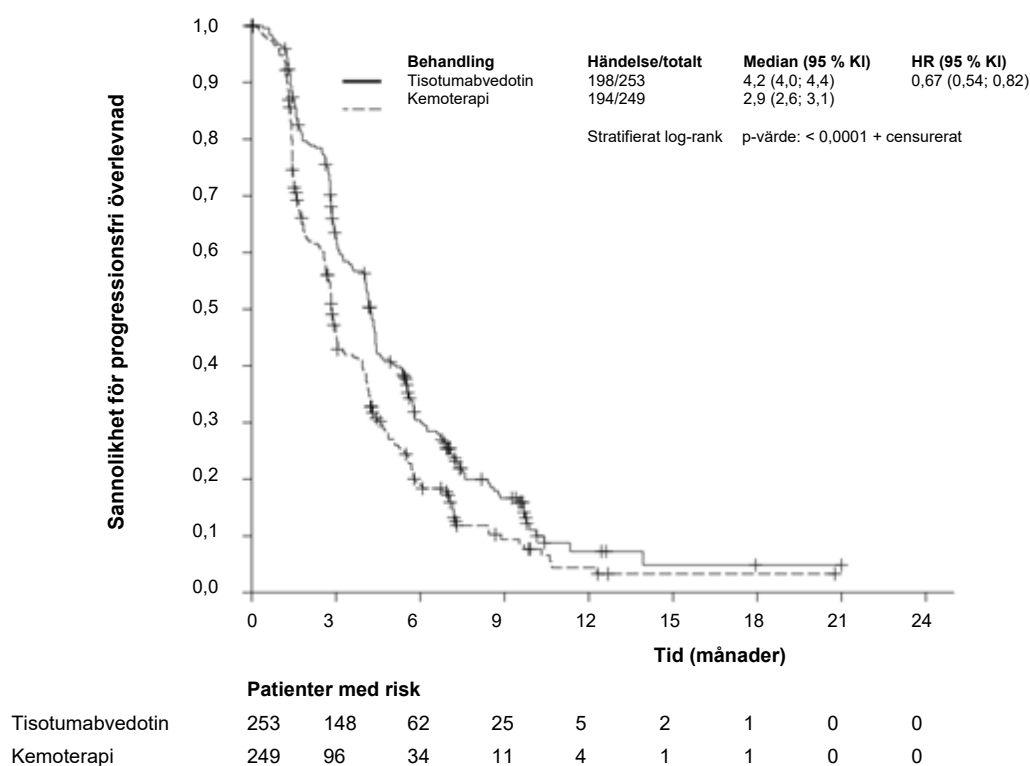
³ Tröskelvärde för statistisk signifikans är 0,0453 (tvåsidigt)

⁴ Baserat på patienterna med bästa objektiva svar, bekräftat som fullständig eller partiellt svar (n = 45 för tisotumabvedotin, n = 13 för kemoterapi)

Figur 1. Kaplan–Meier-diagram över total överlevnad



Figur 2. Kaplan–Meier-diagram över progressionsfri överlevnad



Effektresultaten för OS och PFS var i allmänhet likartade mellan de olika förspecifierade patientundergrupperna.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för

Tivdak för alla grupper av den pediatrika populationen för cervixcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys uppskattades den centrala distributionsvolymen för tisotumabvedotin vara 3,10 l.

In vitro varierande bindningen av MMAE till humana plasmaproteiner från 68-82 %.

Metabolism

Katabolism av tisotumabvedotin har inte studerats hos människor, men det förväntas att kataboliseras till små peptider, aminosyror, okonjugerat MMAE och okonjugerade MMAE-relaterade metaboliter. Tisotumabvedotin frisätter MMAE via proteolytisk klyvning och MMAE metaboliseras primärt av CYP3A4 *in vitro*. *In vivo*-data från djur och människor tyder på att endast en liten fraktion av det MMAE som frisätts från tisotumabvedotin metaboliseras. Nivåerna av MMAE-metaboliter har inte uppmätts i humant plasma.

Eliminering

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys är medianvärdet för terminal halveringstid för tisotumabvedotin cirka 4,04 dagar och den terminala halveringstiden för MMAE är cirka 2,56 dagar. Linjär clearance för tisotumabvedotin uppskattades till 1,42 l/dag och efter en dos på 2 mg/kg uppskattades cirka 60 % av dosen ha eliminerats genom linjär clearance (CL). Clearance av okonjugerat MMAE uppskattades vara 42,8 l/dag. Elimineringen av MMAE verkade begränsas av dess frisättningstakt från tisotumabvedotin.

Utsöndring

Utsöndringen av tisotumabvedotin har inte karaktäriserats fullständigt. Efter en enstaka dos av ett annat ADC som innehåller MMAE återfanns 17 % av den totala mängd MMAE som administrerades i avföring och 6 % i urin under en period på 1 vecka, primärt som oförändrat läkemedel. En liknande utsöndringsprofil för MMAE förväntas efter administrering av tisotumabvedotin.

Specifika populationer

Äldre

Enligt farmakokinetisk populationsanalys har ålder (21 till 81 år) inte någon kliniskt betydande effekt på farmakokinetiken för tisotumabvedotin.

Kön

Enligt farmakokinetisk populationsanalys har kön inte någon kliniskt betydande effekt på farmakokinetiken för tisotumabvedotin.

Nedsatt njurfunktion

Enligt farmakokinetisk populationsanalys observerades inga kliniskt betydande skillnader i exponeringen för tisotumabvedotin och MMAE hos patienter med lindrigt (kreatininclearance, CrCL > 60-90 ml/min, n = 142) eller måttligt (CrCL 30-60 ml/min, n = 42) nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av svårt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom med eller utan dialys på farmakokinetiken för tisotumabvedotin och okonjugerat MMAE är inte känd.

Nedsatt leverfunktion

Enligt farmakokinetisk populationsanalys observerades inga kliniskt betydande skillnader i exponeringen för tisotumabvedotin hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1

till $1,5 \times \text{ULN}$ och oavsett ASAT, eller totalt bilirubin $\leq \text{ULN}$ och ASAT $> \text{ULN}$, $n = 58$) jämfört med patienter med normal leverfunktion, medan exponeringen för MMAE var 37 % högre hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion jämfört med normal leverfunktion. Effekten av måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion eller levertransplantation på farmakokinetiken för tisotumabvedotin eller okonjugerat MMAE är inte känd.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

I en exponerings-svarsanalys vid 2 mg/kg var 3:e vecka var en högre exponering för tisotumabvedotin kopplad till högre förekomst av vissa biverkningar (t.ex. okulära biverkningar av grad ≥ 2) och lägre exponering var kopplad till lägre effekt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

Allmäntoxicitetsstudier utfördes med tisotumabvedotin med cirka 2,3-4,3 gånger den humana ytan under kurvan (AUC) vid den rekommenderade kliniska dosen. Hudlesioner observerades i en studie med upprepade dosering vid ≥ 3 mg/kg på apor (13 veckor). Hudförändringarna var helt återställda efter en 6 veckor lång återhämtningsperiod. Hos såväl råttor som cynomolgusapor ledde administrering av MMAE och tisotumabvedotin (endast apor vid dosering på ≥ 3 mg/kg) till reversibel benmärgstoxicitet med associerade perifera effekter på blodceller. Röda eller svullna ögon och bindhinna (med eller utan flytningar) och/eller bindhinneinflammation observerades efter behandling med tisotumabvedotin hos apor vid 5 mg/kg (13 veckor). Dessa fynd var återställda efter en 6 veckor lång återhämtningsperiod.

Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier på djur har inte utförts med tisotumabvedotin eller MMAE.

Gentoxicitet

MMAE var positivt för gentoxicitet i *in vivo*-studien på mikronukelus i benmärg hos råttor genom en aneugen mekanism.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Särskilda fertilitetsstudier på djur har inte utförts med tisotumabvedotin eller MMAE. Resultat från allmäntoxicitetsstudier tyder dock på att tisotumabvedotin potentiellt kan försämra fertiliteten hos män och kvinnor.

Resultaten från en 13 veckor lång allmäntoxicitetsstudie av cynomolgusapor som administrerats tisotumabvedotin visade atrofi av testiklarnas sädeskanaler och frånvaro av sperma, minskat spermainnehåll och epitelial vakuolisering av epididymis. Förändringarna var kopplade till minskad testikelstorlek, och minskad eller fullständig frånvaro av spermaceller och spermarörlighet observerades vid doser på 1, 3 och 5 mg/kg, vilket motsvarar cirka 0,5 till 4 gånger den systemiska exponeringen hos människor (baserat på AUC) vid den kliniskt rekommenderade dosen. Fynden gällande testiklar och epididymis återgick delvis vid 3 och 5 mg/kg, och fullständig återgång observerades vid 1 mg/kg efter en 6-veckorsperiod efter dosering.

Effekter på äggstockar har observerats i allmäntoxicitetsstudier av andra ADC:er som innehåller MMAE. En mild till måttlig minskning av eller frånvaro av sekundära eller tertiära ovarialfolliklar observerades hos unga honcynomolgusapor vid doser på ≥ 3 mg/kg per vecka i 4 veckor. Effekterna visade tecken på återgång 6 veckor efter att doseringen upphört och inga förändringar observerades i de primordiala folliklarna.

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med tisotumabvedotin för att utvärdera effekten på reproduktionen och fosterutvecklingen. Baserat på verkningsmekanismen och data från djurstudier skulle tisotumabvedotin kunna orsaka skador på embryo och foster när läkemedlet administreras till en gravid kvinna. Intravenös administrering av MMAE till dräktiga råttor under organbildningen (gestationsdag 6 och 13) ledde till ökad total resorption, förlust efter implantation, tidig förlossning, förlust av livsdugliga foster och teratogen embryofetal toxicitet vid en dos på 0,2 mg/kg (cirka 0,5 gånger den humana AUC vid den rekommenderade dosen).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
Sackaros
D-mannitol

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

5 år

Beredd lösning i injektionsflaskan

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av den beredda lösningen har visats i upp till 24 timmar vid 2 °C-8 °C eller i upp till 8 timmar vid 9 °C-25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den beredda lösningen användas omedelbart, såvida inte beredningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden vid användning användarens ansvar.

Spädd lösning i infusionspåse

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av den utspädda lösningen har visats i de varaktigheter som anges i tabell 5.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den spädda lösningen användas omedelbart, såvida inte spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden vid användning användarens ansvar.

Tabell 5: Förvaringsförhållanden av utspädd Tivdaktlösning i kylskåp

Lösningsmedel som används för att bereda infusionslösningen	Förvaringsförhållanden för utspädd Tivdaktlösning (inklusive infusionstid)
Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvätska	Upp till 18 timmar vid 2 °C-8 °C
Glukoslösning 50 mg/ml (5 %), injektionsvätska	Upp till 24 timmar vid 2 °C-8 °C
Ringer-laktat, injektionsvätska	Upp till 12 timmar vid 2 °C-8 °C

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml injektionsflaska av typ I-glas med 20 mm grå propp av butylgummi, silverfärgad aluminiumförsegling och snäpplock. Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning i endosinjektionsflaska

1. Följ procedurerna för korrekt hantering och kassering av cytotoxiska läkemedel.
2. Använd lämplig aseptisk teknik för beredning och förberedelse av doseringslösningar.
3. Beräkna rekommenderad dos utifrån patientens faktiska kroppsvikt för att fastställa hur många injektionsflaskor som behövs.
4. Bered varje 40 mg injektionsflaska med 4 ml sterilt vatten för injektion, vilket ger 10 mg/ml Tivdak.
5. Snurra injektionsflaskan långsamt tills innehållet har lösts upp helt. Låt injektionsflaskan vila efter beredning. Skaka inte injektionsflaskan. Exponera inte för direkt solljus.
6. Läkemedel som ges parenteralt ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering om lösningen och behållaren gör att det är möjligt. Den beredda lösningen ska vara klar till svagt opalescent, färglös till brungul och fri från synliga partiklar. Kassera injektionsflaskor med synliga partiklar eller missfärgning.
7. Baserat på beräknad dosmängd ska den beredda lösningen från injektionsflaskan/injektionsflaskorna omedelbart tillsättas i infusionspåsen. Detta läkemedel innehåller inga konserveringsmedel. Om lösningen inte används omedelbart kan beredda injektionsflaskor förvaras i upp till 24 timmar i kylskåp vid 2 °C-8 °C eller i rumstemperatur (9 °C-25 °C) i högst 8 timmar före spädning. Får ej frysas. Kassera oanvända injektionsflaskor med beredd lösning som stått längre än rekommenderad förvaringstid.

Spädning i infusionspåse

8. Dra upp den beräknade dosmängden av beredd lösning från injektionsflaskan/injektionsflaskorna och för över till infusionspåsen.
9. Späd Tivdak med något av följande: glukoslösning 50 mg/ml (5 %), natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringer-laktat injektionsvätska, lösning. Infusionspåsen ska rymma tillräckligt med spädningsvätska för att uppnå en slutlig koncentration på 0,7 mg/ml till 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Blanda den utspädda lösningen genom att vända försiktigt. Skaka inte påsen. Exponera inte för direkt solljus.
11. Inspektera infusionspåsen visuellt med avseende på partiklar eller missfärgning före användning. Den beredda lösningen ska vara klar till svagt opalescent, färglös till brungul och fri från synliga partiklar. Använd inte infusionspåsen om det observeras synliga partiklar eller missfärgning.
12. Kassera oanvänt läkemedel som är kvar i endosinjektionsflaskorna.

Administrering

13. Bekräfta att kortisondroppar och kärlsammandragande ögondroppar har administrerats (se avsnitt 4.2).
14. Applicera kylpåsar helt över ögonen efter administrering av de kärlsammandragande ögondropparna. Låt kylpåsarna ligga kvar under infusionen och i 30 minuter efter infusionen. Byt kylpåsar vid behov under hela infusionen för att säkerställa att ögonområdet förblir kallt (se avsnitt 4.2).

15. Administrera infusionen omedelbart under 30 minuter genom en intravenös slang med ett in line-filter på 0,2 µm.
16. Om infusionen inte ska administreras omedelbart ska den utspädda Tivdaktlösningen förvaras i kylskåp enligt tabell 5 (se avsnitt 6.3). Kassera om förvaringstiden överskrider gränsvärdena. Får ej frysas. När den utspädda infusionslösningen med Tivdak har tagits ut ur kylskåpet ska administreringen slutföras inom 4 timmar (inklusive infusionstiden).

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1911/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 mars 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Schweiz

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmark

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Tivdak 40 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
tisotumabvedotin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 40 mg tisotumabvedotin. Efter beredning innehåller varje ml lösning 10 mg tisotumabvedotin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: D-mannitol, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sackaros

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös infusion efter beredning

Läs bipacksedeln före användning.

Får ej skakas.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum: hanteras med försiktighet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1911/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tivdak 40 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
tisotumabvedotin
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Endast för intravenös användning efter beredning och spädning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg

6. ÖVRIGT

Cytostatikum

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Tivdak 40 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning tisotumabvedotin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tivdak är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Tivdak
3. Hur du får Tivdak
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tivdak ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tivdak är och vad det används för

Tivdak är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen tisotumabvedotin.

Det används för att behandla livmoderhalscancer hos vuxna. Tivdak ges till personer vars cancer kommit tillbaka eller spridit sig efter en tidigare cancerbehandling.

Den aktiva substansen i Tivdak är en monoklonal antikropp (en typ av protein som är utformad för att känna igen och fästa vid ett specifikt mål) som är länkad till MMAE, ett ämne som är avsett att döda cancerceller. Den monoklonala antikroppen fäster vid ett protein som kallas vävnadsfaktor, som finns i stor mängd på ytan av många typer av cancerceller och levererar MMAE till dessa cancercellers insida. När MMAE är inuti cancercellerna dödar det cancercellerna genom att störa deras förmåga att dela sig och växa. Tivdak stimulerar också immunsystemet (kroppens naturliga försvar) att angripa cancercellerna och denna kombinerade verkan förväntas sakta ned sjukdomens utveckling.

2. Vad du behöver veta innan du får Tivdak

Du ska inte ges Tivdak

- om du är allergisk mot tisotumabvedotin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Innan du får Tivdak ska du berätta för din läkare om alla dina medicinska tillstånd, däribland om du:

- tidigare haft problem med synen eller ögonen
- har perifer neuropati (nervskada som orsakar domningar eller stickningar i händer eller fötter)
- har leverproblem.

Varningar och försiktighet

Ögonproblem

Tivdak kan orsaka ögonproblem såsom torrt öga, ögonklåda, en känsla av att man har något i ögat, ögonrodnad, ögonsmärta, överdriven tår mängd, svårighet att öppna ögat, flytning eller skorpor runt ögat, ögonirritation, svidande eller stickande känsla i ögat, försämrad syn eller onormal ljuskänslighet.

Innan behandlingen med Tivdak påbörjas remitteras du till en ögonspecialist för en ögonundersökning. Din läkare undersöker dina ögon innan varje infusion ges (dropp) och frågar om du har några tecken eller symtom på ögonproblem. Du kan bli remitterad till en ögonspecialist om du har nya eller förvärrade tecken och symtom på ögonproblem. Om du har ögonproblem kan din läkare pausa behandlingen eller minska dosen tills sådana tecken eller symtom har förbättrats. Om ögonproblemen blir värre kan din läkare avsluta behandlingen.

Din läkare förskriver 3 olika typer av ögondroppar innan du påbörjar behandlingen med Tivdak.

Ta med dig ögondropparna varje gång du ska få Tivdak och använd dem enligt läkarens anvisningar för att minska risken för ögonproblem:

- Du ska ta 1 kortisondroppe i varje öga 3 gånger dagligen, med början 1 dag före varje infusion och fortsätta enligt ordination i 3 dagar efter varje infusion.
- Du ska ta kärlsammandragande ögondroppar i varje öga precis innan varje infusion.
- Du ska använda smörjande ögondroppar flera gånger per dag under hela behandlingen och i 30 dagar efter den sista dosen med Tivdak.

Kylpåsar placeras på dina ögon före infusionen och används under samt i 30 minuter efter infusionen.

Använd inte kontaktlinser under behandlingen med Tivdak om inte din läkare säger att du ska göra det.

Nervproblem

Tivdak kan orsaka nervproblem (neuropati) som domningar, pirrande eller svidande känsla i dina händer eller fötter eller muskelsvaghet. Tala omedelbart om för din läkare om du får symtom på nervproblem. Om du får sådana symtom kan din läkare pausa behandlingen eller minska dosen tills symptomen blir bättre. Om symptomen blir värre kan din läkare avsluta behandlingen.

Hudproblem

Tivdak kan orsaka svåra hudproblem såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme (bildande av röda fläckar på huden) och bullös dermatit (blåsor på huden). Tecken och symtom kan vara ett hudutslag som ser ut som ringar (mållesioner), blåsor på huden eller flagnande hud, smärtsamma sår i mun, näsa, hals eller runt könsorganet, feber eller influensaliknande symtom eller svullna lymfkörtlar. Tala omedelbart om för din läkare om du får tecken eller symtom på svåra hudreaktioner. Din läkare kan pausa behandlingen tills han eller hon har fastställt orsaken till symptomen. Om hudreaktionen blir värre och bekräftas kan din läkare avsluta behandlingen.

Barn och ungdomar

Läkemedlet ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Tivdak

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala om för läkare om du tar läkemedel mot svampinfektioner (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol) eller virusinfektioner (t.ex. boceprevir, kobicistat, indinavir, nefazodon,

nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir) eftersom de kan öka mängden Tivdak i ditt blod. Om du tar dessa läkemedel i vanliga fall kan din läkare byta ut dem och förskriva ett annat läkemedel åt dig under behandlingen.

Tala om för läkare om du tar läkemedel mot bakterieinfektioner (t.ex. klaritromycin, telitromycin, rifampicin) eftersom det kan öka eller minska mängden Tivdak i ditt blod. Om du tar dessa läkemedel i vanliga fall kan din läkare byta ut dem och förskriva ett annat läkemedel åt dig under behandlingen.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du påbörjar behandling med detta läkemedel.

Tivdak kan skada foster. Du ska inte använda detta läkemedel om du är gravid.

Om du är kvinna och använder Tivdak och kan bli gravid ska du använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 2 månader efter att behandlingen med detta läkemedel avslutas. Om du är man och använder Tivdak och din partner kan bli gravid ska du använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 4 månader efter att du har slutat ta detta läkemedel. Tala med din läkare för att se vilken typ av preventivmedel som är rätt för dig.

Det är inte känt om detta läkemedel går över i bröstmjolk och kan skada ditt barn. Amma inte under behandlingen och i minst 3 veckor efter att du slutat med Tivdak.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte maskiner om du mår dåligt under behandlingen.

3. Hur Tivdak ges

Du får Tivdak på ett sjukhus eller en klinik under övervakning av en läkare med erfarenhet av den här typen av behandlingar.

Hur mycket Tivdak du får

Den rekommenderade dosen av detta läkemedel är 2 mg för varje kilogram kroppsvikt (upp till högst 200 mg för patienter ≥ 100 kg) som ges var 3:e vecka. Din läkare avgör hur många behandlingar du behöver.

Hur du får Tivdak

Du får Tivdak genom infusion (dropp) i en ven under 30 minuter. Din läkare kan minska dosen, tillfälligt stoppa eller helt stoppa behandlingen med Tivdak om du får biverkningar. Kylpåsar placeras på dina ögon under infusionen och i 30 minuter efter infusionen.

Om du missar en dos Tivdak

Det är mycket viktigt att du kommer på alla inbokade tider när du ska få Tivdak. Om du missar en inbokad tid ska du kontakta läkaren så snart som möjligt för att schemalägga nästa dos.

Om du slutar få Tivdak

Avsluta inte behandlingen med Tivdak om du inte har diskuterat det med läkare. Om du avslutar behandlingen kan läkemedlets effekt upphöra.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga:

Berätta omedelbart för läkare om du får någon av följande allvarliga biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Inflammation av den tunna hinnan som täcker den främre delen av ögat (bindhinneinflammation) eller det genomskinliga lagret som täcker pupillen och iris (keratit).
- Nervproblem. Berätta för läkare omedelbart om du får domningar, pirrande eller svidande känsla i dina händer eller fötter eller muskelsvaghet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Skada eller sår på det genomskinliga lagret som täcker pupillen och iris (punktatakeratit, ulcerativ keratit) eller den tunna hinnan som täcker den främre delen av ögat (bindhinnesår).
- Inåtvändning av ögonlocket (entropion).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Svåra hudreaktioner. Detta läkemedel kan orsaka hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme (bildande av röda fläckar på huden) och bullös dermatit (blåsor på huden). Berätta för läkare omedelbart om du får några av följande tecken eller symtom på en svår hudreaktion: hudreaktioner som ser ut som ringar (mållesioner), hudutslag eller klåda som blir värre, hudblåsor eller flagande hud, smärtsamma sår i mun, näsa, hals eller runt könsorganet, feber eller influensaliknande symtom eller svullna lymfkörtlar.
- Ärrbildning eller förändring av det genomskinliga lager som täcker pupill och iris (hornhinneärr, hornhinnedegeneration) eller den tunna hinnan som täcker den främre delen av ögat (bindhinneärr).
- Inflammation i ögat som gör att ögonlocket fastnar på ögongloben (symblefaron).

Andra möjliga biverkningar

Övriga biverkningar listas nedan. Berätta för läkare eller sjuksköterska om du får någon av dessa biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Illamående
- Näsblödning (epistaxis)
- Håravfall (alopeci)
- Lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- Lös avföring (diarré)
- Förstoppning
- Minskad aptit
- Trötthet (utmattning)
- Buksmärta
- Hudutslag
- Torrt öga
- Kräkningar
- Feber (pyrexia)
- Minskad energi (asteni)
- Torr hud eller klåda (pruritus)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Ögonirritation
- Lågt antal vita blodkroppar (neutropeni)
- Inflammation i ögonlocket (blefarit) eller körtlarna i ögonlocket (meibomit)
- Ögonklåda (ögonpruritus)
- Ögonrodnad (okulär hyperemi) eller rodnad av den tunna hinnan som täcker den främre delen av ögat (bindhinnehyperemi)
- Inflammation av vävnaden mellan insidan av ögonlocket och den vita delen av ögat (episklerit)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Skada, irritation, grumlighet eller förtunning av det genomskinliga lager som täcker pupillen och iris (hornhinneerosion, förekomst av vitalfärgning av hornhinna, keratopati, hornhinneirritation, hornhinnegrumling, hornhinneförtunning)
- Ögonfransar växer inåt mot ögat (trikiasis)
- Feber med lågt antal vita blodkroppar (febril neutropeni)
- Skada, svullnad eller inflammation av den tunna hinnan som täcker den främre delen av ögat (bindhinn sjukdom, bindhinneerosion, skrapsår på bindhinna, bindhinneödem, icke-infektiös bindhinneinflammation)
- Svullnad, rodnad eller skorpor på ögonlocket (ögonlocksödem, svullet ögonlock, ögonlocksrodnad, skorpor i ögonkant)
- Ögonfransar faller av (madaros)
- Dysfunktion i körtlarna i ögonlocket (dysfunktion i Meiboms körtel)
- Svullnad runt ögat (ödem runt ögonhåla)
- Knuta på ögonlocket (kronisk vagel)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tivdak ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på injektionsflaskans etikett efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Oanvänd del av infusionslösningen får inte sparas och återanvändas. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är tisotumabvedotin
- En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 40 mg tisotumabvedotin
- Efter beredning innehåller varje ml lösning 10 mg tisotumabvedotin

Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sackaros och D-mannitol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tivdak pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning är en vit till benvit frystorkad kaka eller frystorkat pulver.

Tivdak tillhandahålls i en kartong med 1 injektionsflaska av glas.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Danmark

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Instruktioner för beredning och administrering

Beredning i endosinjektionsflaska

1. Följ procedurerna för korrekt hantering och kassering av cytotoxiska läkemedel.
2. Använd lämplig aseptisk teknik för beredning och förberedelse av doseringslösningar.
3. Beräkna rekommenderad dos utifrån patientens faktiska kroppsvikt för att fastställa hur många injektionsflaskor som behövs.

4. Bered varje 40 mg injektionsflaska med 4 ml sterilt vatten för injektion, vilket ger 10 mg/ml Tivdak.
5. Snurra injektionsflaskan långsamt tills innehållet har lösts upp helt. Låt injektionsflaskan vila efter beredning. Skaka inte injektionsflaskan. Exponera inte för direkt solljus.
6. Läkemedel som ges parenteralt ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering om lösningen och behållaren gör att det är möjligt. Den beredda lösningen ska vara klar till svagt opalescent, färglös till brungul och fri från synliga partiklar. Kassera injektionsflaskor med synliga partiklar eller missfärgning.
7. Baserat på beräknad dosmängd ska den beredda lösningen från injektionsflaskan/injektionsflaskorna omedelbart tillsättas i infusionspåsen. Detta läkemedel innehåller inga konserveringsmedel. Om lösningen inte används omedelbart kan beredda injektionsflaskor förvaras i upp till 24 timmar i kylskåp vid 2 °C-8 °C eller i rumstemperatur (9 °C-25 °C) i högst 8 timmar före spädning. Får ej frysas. Kassera oanvända injektionsflaskor med beredd lösning som stått längre än rekommenderad förvaringstid.

Spädning i infusionspåse

8. Dra upp den beräknade dosmängden av beredd lösning från injektionsflaskan/injektionsflaskorna och för över till infusionspåsen.
9. Späd Tivdak med något av följande: glukoslösning 50 mg/ml (5 %), natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringer-laktat injektionsvätska, lösning. Infusionspåsen ska rymma tillräckligt med spädningsvätska för att uppnå en slutlig koncentration på 0,7 mg/ml till 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Blanda den spädda lösningen genom att vända försiktigt. Skaka inte påsen. Exponera inte för direkt solljus.
11. Inspektera infusionspåsen visuellt med avseende på partiklar eller missfärgning före användning. Den beredda lösningen ska vara klar till svagt opalescent, färglös till brungul och fri från synliga partiklar. Använd inte infusionspåsen om det observeras synliga partiklar eller missfärgning.
12. Kassera oanvänt läkemedel som är kvar i endosinjektionsflaskorna.

Administrering

13. Bekräfta att kortisondroppar och kärksammandragande ögondroppar har administrerats (se avsnitt 4.2).
14. Applicera kylpåsar helt över ögonen efter administrering av de kärksammandragande ögondropparna. Låt kylpåsarna ligga kvar under infusionen och i 30 minuter efter infusionen. Byt kylpåsar vid behov under hela infusionen för att säkerställa att ögonområdet förblir kallt (se avsnitt 4.2).
15. Administrera infusionen omedelbart under 30 minuter genom en intravenös slang med ett in line-filter på 0,2 µm.
16. Om infusionen inte ska administreras omedelbart ska den spädda Tivdaklösningen förvaras i kylskåp enligt tabell 1. Kassera om förvaringstiden överskrider dessa gränsvärden. Får ej frysas. När den utspädda infusionslösningen med Tivdak har tagits ut ur kylskåpet ska administreringen slutföras inom 4 timmar (inklusive infusionstiden).

Tabell 1: Förhållanden för förvaring av utspädd Tivdaklösning i kylskåp

Lösningsmedel som används för att bereda infusionslösningen	Förvaringsförhållanden för utspädd Tivdaklösning (inklusive infusionstid)
Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvätska	Upp till 18 timmar vid 2 °C-8 °C
Glukoslösning 50 mg/ml (5 %), injektionsvätska	Upp till 24 timmar vid 2 °C-8 °C
Ringer-laktat, injektionsvätska	Upp till 12 timmar vid 2 °C-8 °C

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.