ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tivdak 40 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 40 mg de tisotumab vedotin.

Après reconstitution, chaque millilitre de solution pour perfusion contient 10 mg de tisotumab vedotin.

Le tisotumab vedotin est constitué d'un anticorps IgG1 kappa entièrement humain conjugué à la monométhylauristatine E (MMAE) par l'intermédiaire d'un lieur (valine-citrulline) clivable par protéase.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre ou poudre agglomérée lyophilisée de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tivdak est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique présentant une progression de la maladie pendant ou après un traitement systémique (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Tivdak doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de traitements anticancéreux. Avant la première perfusion, et en fonction du tableau clinique, un ophtalmologue doit réaliser un examen ophtalmologique, incluant un test de l'acuité visuelle et un examen à la lampe à fente (voir « Soins oculaires » à la fin de cette rubrique et la rubrique 4.4).

Posologie

La dose recommandée de Tivdak est de 2 mg/kg (jusqu'à la dose maximale de 200 mg pour les patientes dont le poids est supérieur ou égal à 100 kg), toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Adaptations posologiques

Le schéma recommandé de réduction de la dose de Tivdak est présenté dans le tableau 1. Tivdak doit être définitivement arrêté chez les patientes qui ne peuvent pas tolérer la dose de 0,9 mg/kg.

Tableau 1 : Schéma de réduction de dose

	Dose
Dose de départ	2 mg/kg (jusqu'à la dose maximale de 200 mg)
Première réduction de dose	1,3 mg/kg (jusqu'à la dose maximale de 130 mg)
Deuxième réduction de dose	0,9 mg/kg (jusqu'à la dose maximale de 90 mg)

Les adaptations posologiques recommandées en cas d'effets indésirables sont fournies dans le tableau 2. En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes oculaires, les patientes doivent être orientées vers un ophtalmologue dès que possible pour une évaluation (voir rubrique 4.4).

Tableau 2 : Adaptations posologiques

Effet indésirable	**Sévérité***	**Occurrence**	**Adaptation posologique**
Kératite	Grade 1	Toutes	Suspendre l'administration jusqu'à la stabilisation de l'état clinique, puis reprendre le traitement à la même dose.
	Grade 2	Première occurrence	Suspendre l'administration jusqu'à un retour à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.
		Deuxième occurrence	Suspendre l'administration jusqu'à un retour à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure. Si aucune résolution à un grade ≤ 1, arrêter définitivement.
		Troisième occurrence	Arrêter définitivement.
	Grade 3 ou 4	Toutes	Arrêter définitivement.
Ulcération conjonctivale	Grade 1 ou 2	Première occurrence	Suspendre l'administration jusqu'à la stabilisation de l'état clinique, puis reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.
		Deuxième occurrence ou plus	Suspendre l'administration jusqu'à la stabilisation de l'état clinique, puis reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure. Si aucune stabilisation ou amélioration, arrêter définitivement.
	Grade 3 ou 4	Toutes	Arrêter définitivement.
Cicatrice conjonctivale ou cornéenne ou symblépharon	Tous grades confondus	Toutes	Arrêter définitivement.
Conjonctivite et autres effets oculaires	Grade 1	Toutes	Suspendre l'administration jusqu'à la stabilisation de l'état clinique, puis reprendre le traitement à la même dose.
	Grade 2	Première occurrence	Suspendre l'administration jusqu'à un retour à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement à la même dose.

Effet indésirable	Sévérité*	Occurrence	Adaptation posologique
		Deuxième occurrence	Suspendre l'administration jusqu'à un retour à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure. Si aucune résolution à un grade ≤ 1, arrêter définitivement.
		Troisième occurrence	Arrêter définitivement.
	Grade 3 ou 4	Toutes	Arrêter définitivement.
Neuropathie périphérique	Grade 2 ou 3	Toutes (apparition ou aggravation d'une affection préexistante)	Suspendre l'administration jusqu'à un retour à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.
	Grade 4	Toutes	Arrêter définitivement.
Effets indésirables cutanés sévères (notamment syndrome de Stevens-Johnson [SSJ])	Suspecté (tous grades confondus)	Toutes	Suspendre immédiatement l'administration et consulter un spécialiste pour confirmer le diagnostic.
	Grade 3 ou 4 confirmé	Toutes	Arrêter définitivement.

* Le grade de toxicité est déterminé selon la classification CTCAE version 5.0 du NCI (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) dans laquelle le grade 1 est léger, le grade 2 est modéré, le grade 3 est sévère, le grade 4 met en jeu le pronostic vital.

Oubli d'une dose

Si une dose prévue de Tivdak est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Le calendrier d'administration doit être ajusté pour conserver l'intervalle approprié entre les doses.

Soins oculaires

Les patientes doivent suivre les recommandations suivantes pour réduire le risque d'effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.4).

Évaluation oculaire par le médecin traitant
Avant chaque perfusion, le médecin traitant doit examiner les yeux de la patiente, notamment le contrôle du mouvement normal des yeux et l'interroger sur d'éventuels signes ou symptômes oculaires. En cas de signes ou symptômes oculaires, la patiente doit être orientée vers un ophtalmologue (voir rubrique 4.4).

Collyre topique contenant un corticostéroïde sans conservateur (par exemple, dexaméthasone à 0,1 %, 3 fois par jour ou équivalent, conformément à la prescription)
Les patientes doivent être informées qu'elles doivent administrer 1 goutte dans chaque œil 3 fois par jour en commençant la veille de chaque perfusion et poursuivre le traitement prescrit pendant 3 jours après chaque perfusion.

Collyre topique contenant un vasoconstricteur oculaire sans conservateur (par exemple, tartrate de brimonidine à 0,2 %, 3 gouttes par œil ou équivalent, conformément à la prescription)
Les gouttes doivent être administrées dans chaque œil immédiatement avant chaque perfusion.

Compresses froides
Après l'administration du collyre, des coussinets oculaires rafraîchissants doivent être appliqués avant le début de la perfusion et conservés en place durant la perfusion et pendant 30 minutes après la perfusion.

Collyre topique lubrifiant sans conservateur
Les patientes doivent être informées qu'elles doivent administrer un collyre lubrifiant plusieurs fois par jour tout au long du traitement et pendant 30 jours après la dernière dose de Tivdak.

Lentilles de contact
Il convient de conseiller aux patientes d'éviter de porter des lentilles de contact pendant toute la durée du traitement, sauf avis contraire de leur ophtalmologue.

Populations particulières

Personnes âgées
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patientes de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] > 60 à 90 mL/min) ou modérée (ClCr de 30 à 60 mL/min). Le tisotumab vedotin n'a pas été étudié chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr de 15 à < 30 mL/min) ou en insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] et toute aspartate aminotransférase [ASAT] ou bilirubine totale ≤ LSN et ASAT > LSN, conformément aux critères du National Cancer Institute pour l'insuffisance hépatique). Cependant, l'exposition au médicament étant susceptible d'augmenter chez ces patients, la prudence est recommandée lors du traitement des patients présentant une insuffisance hépatique légère. Le tisotumab vedotin n'a pas été étudié chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Tivdak n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Tivdak est destiné à une utilisation par voie intraveineuse. La dose recommandée doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 30 minutes. Le tisotumab vedotin ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Effets indésirables oculaires

Des effets indésirables oculaires se sont produits chez des patientes traitées par tisotumab vedotin dans les études cliniques menées chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus (voir

rubrique 4.8). Les effets indésirables oculaires les plus fréquents étaient la conjonctivite, la sécheresse oculaire, la kératite et la blépharite.

Avant la première perfusion, et en fonction du tableau clinique, les patientes doivent être orientées vers un ophtalmologue pour un examen ophtalmologique complet (incluant un test de l'acuité visuelle et un examen à la lampe à fente). Avant chaque perfusion, le médecin traitant doit examiner les yeux de la patiente, notamment le contrôle du mouvement normal des yeux et l'interroger sur d'éventuels signes ou symptômes oculaires. Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter l'apparition ou l'aggravation de signes et symptômes oculaires et être orientées vers un ophtalmologue s'il y a lieu. Les patientes doivent être informées de signaler rapidement toute apparition ou aggravation de signes et symptômes oculaires. L'administration de Tivdak doit être interrompue, la dose réduite ou l'administration définitivement arrêtée en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (voir rubrique 4.2).

Les patientes doivent suivre les recommandations du paragraphe Soins oculaires de la rubrique 4.2 afin de réduire le risque d'effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.2).

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique ont été observés avec le tisotumab vedotin, y compris des événements de grade 3 (voir rubrique 4.8).
Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter des symptômes généraux de neuropathie, tels qu'une paresthésie, une sensation de picotement ou de brûlure, une douleur neuropathique, une faiblesse musculaire, ou une dysesthésie. Les patientes présentant une neuropathie périphérique nouvelle ou aggravée peuvent nécessiter une interruption du traitement, une réduction de la dose ou un arrêt définitif de Tivdak (voir rubrique 4.2).

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, notamment des événements de SSJ pouvant engager le pronostic vital ou d'issue fatale, peuvent se produire chez les patientes traitées par tisotumab vedotin. Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter des signes ou symptômes d'effets indésirables cutanés sévères, lesquels incluent des lésions en cocarde, une aggravation des effets cutanés, une vésication ou exfoliation cutanée, des plaies douloureuses dans la bouche, le nez, la gorge ou la zone génitale, une fièvre ou des symptômes de type grippe et des ganglions lymphatiques gonflés. Si des signes ou symptômes d'effets indésirables cutanés sévères apparaissent, l'administration de Tivdak doit être immédiatement interrompue jusqu'à ce que l'étiologie de l'effet ait été établie. La consultation précoce d'un spécialiste est recommandée afin de permettre une plus grande précision diagnostique et une prise en charge appropriée. Le traitement par Tivdak doit être arrêté définitivement en cas d'effets indésirables cutanés sévères de grade 3 ou 4 confirmé, notamment de SSJ (voir rubrique 4.2).

Toxicité embryo-fœtale

D'après son mécanisme d'action et les résultats des études menées chez l'animal, le tisotumab vedotin peut avoir des effets délétères sur le fœtus s'il est administré à une femme enceinte, notamment une toxicité embryo-fœtale et des malformations structurales (voir rubriques 4.6 et 5.3). L'absence de grossesse des femmes en âge de procréer doit être vérifiée avant d'instaurer le traitement par Tivdak. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Tivdak et pendant 2 mois après l'administration de la dernière dose (voir rubrique 4.6).

Patientes exclues des études cliniques

Les patientes présentant les pathologies suivantes ont été exclues des études cliniques : une maladie active de la surface oculaire significative sur le plan clinique, un épisode antérieur de conjonctivite cicatricielle ou de SSJ oculaire, une neuropathie périphérique de grade 2 ou supérieur, des problèmes ou risques de saignement significatifs sur le plan clinique ou des risques cardiovasculaires (voir

rubrique 5.1). En l'absence de données, le tisotumab vedotin doit être utilisé avec prudence chez ces populations, après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque au cas par cas.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec le tisotumab vedotin.

Inhibiteurs, substrats et inducteurs du CYP3A4

Études d'interaction médicamenteuse
Études cliniques
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : le kétoconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4) co-administré avec un autre conjugué anticorps-médicament (CAM) contenant de la MMAE a augmenté l'exposition à la MMAE, sans modifier l'exposition au CAM. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec le tisotumab vedotin entraînerait probablement les mêmes effets sur la MMAE non conjuguée et le CAM. La prudence est recommandée en cas de traitement avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de détecter tout effet indésirable lorsque le tisotumab vedotin est donné de manière concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, bocéprévir, clarithromycine, cobicistat, indinavir, itraconazole, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télaprévir, télithromycine, voriconazole).

Inducteurs puissants du CYP3A4 : la rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A4) co-administrée avec un autre CAM contenant de la MMAE a diminué l'exposition à la MMAE, sans modifier l'exposition au CAM. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 avec le tisotumab vedotin entraînerait probablement les mêmes effets sur la MMAE non conjuguée et le CAM.

Substrats sensibles du CYP3A4 : un autre CAM contenant de la MMAE co-administré avec le midazolam (un substrat sensible du CYP3A4) n'a pas eu d'effet sur l'exposition au midazolam. De la même façon, le tisotumab vedotin ne devrait pas modifier l'exposition à des médicaments qui sont métabolisés par les enzymes du CYP3A4.

Études in vitro
Systèmes de transporteur : la MMAE est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp), mais pas un inhibiteur de la P-gp.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes et les hommes

L'absence de grossesse des femmes en âge de procréer doit être vérifiée avant d'instaurer le traitement par Tivdak. Il est nécessaire d'informer les femmes en âge de procréer qu'elles doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins 2 mois après l'arrêt du traitement.

Il est nécessaire d'informer les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace durant le traitement et pendant 4 mois après l'administration de la dernière dose de Tivdak.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du tisotumab vedotin chez la femme enceinte.

D'après son mécanisme d'action et les résultats des études menées chez l'animal, le tisotumab vedotin pourrait avoir des effets délétères sur l'embryon et le fœtus s'il est administré à une femme enceinte, notamment une toxicité embryo-fœtale et des malformations structurales (voir rubrique 5.3).

Tivdak ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec le tisotumab vedotin.

Allaitement

Il n'existe pas de données disponibles sur l'excrétion dans le lait maternel du tisotumab vedotin. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Tivdak et pendant au moins 3 semaines après l'administration de la dernière dose.

Fertilité

D'après les résultats des études effectuées chez l'animal, le tisotumab vedotin pourrait diminuer la fertilité masculine et féminine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le tisotumab vedotin a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Du fait des effets indésirables possibles tels que les effets indésirables oculaires et la neuropathie périphérique (voir rubriques 4.4 et 4.8), les patientes doivent être avisées d'être prudentes lorsqu'elles conduisent ou utilisent des machines tant qu'elles ne sont pas certaines que Tivdak n'a pas d'effets indésirables sur elles. L'état clinique de la patiente doit être pris en compte lors de l'évaluation de la capacité de la patiente à réaliser des tâches nécessitant des capacités de jugement, motrices ou cognitives.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Sauf mention contraire, les fréquences d'effets indésirables sont basées sur des fréquences d'effets indésirables toutes causes confondues identifiées chez 425 patientes exposées à au moins une dose de 2 mg/kg de tisotumab vedotin par voie intraveineuse au cours d'une durée médiane de 3,7 mois dans des études cliniques.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 25 %) étaient la neuropathie périphérique (39 %), la nausée (37 %), l'épistaxis (33 %), la conjonctivite (32 %), l'alopécie (31 %), l'anémie (27 %) et la diarrhée (25 %).

Des effets indésirables sévères (de grade 3 ou supérieur) se sont produits chez 56 % des patientes. Les effets indésirables sévères les plus fréquents (≥ 2 %) étaient l'anémie (10 %), la neuropathie périphérique (6 %), la fatigue (5 %), la douleur abdominale (3 %), la neutropénie (3 %), le vomissement (2 %), l'asthénie (2 %) et la diarrhée (2 %).

Des effets indésirables graves se sont produits chez 37 % des patientes. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %) étaient la douleur abdominale (2 %), la constipation (2 %), la fièvre (2 %), la neuropathie périphérique (2 %) et le vomissement (2 %). Des effets indésirables mortels se sont produits chez 2% des patients.

Des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement se sont produits chez 15 % des patientes recevant du tisotumab vedotin ; les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement (≥ 2 %) étaient la neuropathie périphérique (7 %), la conjonctivite (2 %) et la kératite (2 %).

Des effets indésirables ayant entraîné une interruption du traitement se sont produits chez 37 % des patientes ; les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une interruption du traitement (≥ 2 %) étaient la conjonctivite (6 %), la neuropathie périphérique (6 %) et la kératite (3 %).

Des effets indésirables ayant entraîné une réduction de la dose se sont produits chez 25 % des patientes ; les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de la dose (≥ 2 %) étaient la neuropathie périphérique (6 %), la conjonctivite (5 %) et la kératite (3 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques menées pour le tisotumab vedotin sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et terme préférentiel (voir le tableau 3). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par catégorie de fréquence : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre décroissant de fréquence.

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	**Catégorie de fréquence**	**Effet indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	anémie
	Fréquent	neutropénie
	Peu fréquent	neutropénie fébrile
Trouble du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent	neuropathie périphérique[1]
Affections oculaires	Très fréquent	conjonctivite, sécheresse oculaire[2], kératite
	Fréquent	irritation oculaire[3], blépharite, kératite ponctuée, kératite ulcérative, prurit de l'œil, hyperémie oculaire, ulcère conjonctival, entropion, hyperémie conjonctivale, épisclérite, meibomite
	Peu fréquent	érosion cornéenne, trichiasis, coloration de la cornée au colorant vital présente, cicatrice conjonctivale, kératopathie, trouble conjonctival, érosion conjonctivale, œdème palpébral, madarose, dysfonctionnement des glandes de Meibomius, œdème périorbitaire, symblépharon, chalazion, abrasion conjonctivale, œdème conjonctival, dégénérescence cornéenne, irritation cornéenne, opacité cornéenne, cicatrice de la cornée, amincissement de la cornée, érythème de la paupière, bord de la paupière croûteux, conjonctivite non infectieuse, gonflement palpébral
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	épistaxis
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	nausée[4], diarrhée[5], constipation, douleur abdominale[6], vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	alopécie, rash[7], prurit
	Peu fréquent	érythème polymorphe, dermite bulleuse, syndrome de Stevens-Johnson
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	fatigue, fièvre, asthénie

[1]La neuropathie périphérique inclut : neuropathie périphérique sensitive, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie sensitivomotrice périphérique, faiblesse musculaire, neuropathie motrice

périphérique, hypoesthésie, troubles de la démarche, névralgie, sensation de brûlure, polyneuropathie démyélinisante, neurotoxicité, polyneuropathie, déficit sensoriel et sensation de brûlure de la peau.
[2]La sécheresse oculaire inclut : sécheresse oculaire et augmentation de la sécrétion lacrymale.
[3]L'irritation oculaire inclut : sécrétions oculaires anormales, douleur oculaire, irritation oculaire et œdème de l'œil.
[4]La nausée inclut : nausée et efforts de vomissement.
[5]La diarrhée inclut : diarrhée et gastroentérite.
[6]La douleur abdominale inclut : douleur abdominale, douleur abdominale haute, gêne abdominale, douleur abdominale basse et abdomen sensible.
[7]Le rash inclut : rash, rash maculopapuleux, érythème, eczéma, rash maculeux, dermite acnéiforme, rash pustuleux, urticaire, dermatite, dermatite allergique, rash érythémateux, irritation cutanée et toxicité cutanée.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables oculaires
Des effets indésirables oculaires ont été observés chez 55 % des 425 patientes atteintes de cancer du col de l'utérus traitées par tisotumab vedotin dans les études cliniques. Les effets indésirables oculaires les plus fréquents étaient la conjonctivite (32 %), la sécheresse oculaire (17 %), la kératite (12 %) et la blépharite (5 %). Des effets indésirables oculaires de grade 3 se sont produits chez 3 % des patientes. Des cas de kératite ulcérative de grade 3 ont été rapportés chez 1,2 % des patientes. Des effets indésirables oculaires de grade 4 ont été observés chez 0,2 % des patientes, notamment des cas de kératite ulcérative.

Le délai médian d'apparition du premier événement d'effet indésirable oculaire tous grades confondus était de 1,2 mois (intervalle : 0 à 17,1). Les effets indésirables oculaires ont entraîné un arrêt du traitement chez 6 %, une interruption du traitement chez 13 % et une réduction de la dose chez 12 % des patientes. Parmi les patientes ayant présenté des effets indésirables oculaires, 59 % ont présenté une résolution complète et 31 % ont présenté une amélioration partielle au terme du suivi. Parmi les patientes présentant des effets indésirables oculaires en cours au terme du suivi, 28 % des patientes présentaient un effet de grade 1 maximum, 10 % présentaient un effet de grade 2 maximum, et 3 % présentaient un effet de grade 3 maximum. Chez les patientes dont les événements s'étaient résolus, le délai médian de résolution était de 0,59 mois (intervalle : 0 à 12,6) (voir rubrique 4.4).

Neuropathie périphérique
Une neuropathie périphérique est survenue chez 39 % des 425 patientes atteintes de cancer du col de l'utérus traitées par tisotumab vedotin dans les études cliniques ; 6 % étaient de grade 3. Les événements de neuropathie périphérique les plus fréquents tous grades confondus étaient la neuropathie périphérique sensitive (23 %), la neuropathie périphérique (5 %), la paresthésie (4 %), la neuropathie sensitivomotrice périphérique (3 %) et la faiblesse musculaire (3 %).

Le délai médian d'apparition du premier événement de neuropathie périphérique tous grades confondus était de 2,4 mois (intervalle : 0 à 11,3). Parmi les patientes ayant présenté une neuropathie périphérique, 18 % ont présenté une résolution complète et 21 % ont présenté une amélioration partielle au terme du suivi. Parmi les patientes présentant une neuropathie périphérique en cours au terme du suivi, 45 % des patientes présentaient un effet de grade 1 maximum, 27 % présentaient un effet de grade 2 maximum, et 10 % présentaient un effet de grade 3 maximum. Chez les patientes dont les événements s'étaient résolus, le délai médian de résolution était de 0,72 mois (intervalle : 0 à 20,7) (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables cutanés sévères
Des effets indésirables cutanés sévères sont survenus chez 1,6 % des 425 patientes atteintes de cancer du col de l'utérus traitées par tisotumab vedotin dans les études cliniques, notamment des cas d'érythème polymorphe (0,7 %), de dermite bulleuse (0,5 %) et de SSJ (0,5 %). Des effets indésirables cutanés sévères de grade 3 ou supérieur se sont produits chez 0,5 % des patientes, dont un événement d'issue fatale.

Le délai médian d'apparition du premier événement d'effets indésirables cutanés sévères était de 0,2 mois (intervalle : 0,1 à 0,9). Parmi les patientes qui ont présenté des effets indésirables cutanés sévères, 43 % ont présenté une résolution complète au terme du suivi. Chez les patientes dont les événements s'étaient résolus, le délai médian de résolution était de 0,79 mois (intervalle : 0,5 à 2,3).

Effets indésirables gastro-intestinaux
La nausée, la diarrhée, la constipation, la douleur abdominale et le vomissement étaient les troubles gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés, tous grades confondus, chez les 425 patientes atteintes de cancer du col de l'utérus traitées par tisotumab vedotin. La nausée est survenue chez 37 % des patientes et était de grade ≥ 3 chez 1 % des patientes. La diarrhée est survenue chez 25 % des patientes et était de grade ≥ 3 chez 2 % des patientes. La constipation est survenue chez 24 % des patientes et était de grade ≥ 3 chez 1 % des patientes. La douleur abdominale est survenue chez 22 % des patientes et était de grade ≥ 3 chez 3 % des patientes. Le vomissement est survenue chez 20 % des patientes et était de grade ≥ 3 chez 2 % des patientes.

Populations particulières

Personnes âgées
Parmi les 425 patientes atteintes de cancer du col de l'utérus traitées par tisotumab vedotin dans les études cliniques, 60 (14 %) avaient 65 ans ou plus. Des effets indésirables de grade 3 ou supérieur sont survenus chez 60 % des patientes de 65 ans ou plus et chez 55 % des patientes de moins de 65 ans. Des effets indésirables graves sont survenus chez 35 % des patientes de 65 ans ou plus et chez 38 % des patientes de moins de 65 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage avec le tisotumab vedotin. En cas de surdosage, la patiente doit faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de détecter tout effet indésirable et un traitement de soutien doit être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicaments, Code ATC : L01FX23

Mécanisme d'action

Le tisotumab vedotin est un conjugué anticorps-médicament (CAM) dirigé contre le facteur tissulaire (FT), une protéine de surface cellulaire exprimée à des niveaux élevés sur de nombreuses tumeurs solides par rapport aux tissus normaux. La petite molécule, MMAE, est un agent perturbateur des microtubules attaché à l'anticorps par l'intermédiaire d'un lieur clivable par protéase. Le tisotumab vedotin se lie aux cellules tumorales exprimant le FT, le complexe CAM-FT est internalisé et la libération locale de la MMAE se produit par clivage protéolytique. La MMAE désorganise le réseau de microtubules des cellules en division active et entraîne ainsi l'arrêt du cycle cellulaire et la mort cellulaire apoptotique.

La cytotoxicité directe dans les cellules exprimant le FT, l'effet bystander, la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps et la mort cellulaire immunogène ont été démontrées *in vitro* avec le tisotumab et/ou le tisotumab vedotin.

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicaments (AAM) ont été fréquemment détectés (5 % dans les études cliniques). Aucune preuve de l'impact des AAM sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité n'a été observée. Toutefois, les données restent limitées.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet du tisotumab vedotin (2 mg/kg toutes les 3 semaines) sur l'intervalle QTc a été évalué chez 153 patientes. À la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, le tisotumab vedotin n'avait aucun effet clinique significatif sur la prolongation de l'intervalle QTc.

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer du col de l'utérus
SGNTV-003
L'efficacité du tisotumab vedotin a été évaluée dans une étude de phase III, en ouvert, multicentrique et randomisée (SGNTV-003) menée chez 502 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique qui avaient reçu un ou deux protocoles de traitement systémiques incluant une chimiothérapie en doublet (les patientes n'ayant pas été exposées au platine étaient autorisées) avec ou sans bévacizumab et un agent anti-PD-1/PD-L1 si elles étaient éligibles et l'agent disponible. Les patientes ont été randomisées selon un rapport 1:1 pour recevoir soit le tisotumab vedotin 2 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, soit le choix de chimiothérapie de l'investigateur (topotécan, vinorelbine, gemcitabine, irinotécan ou pémétrexed) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

La randomisation a été stratifiée en fonction de l'indice de performance ECOG (0 vs 1), de l'administration antérieure de bévacizumab (oui vs non), de la région (États-Unis, Europe, autre), de l'administration antérieure d'un agent anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (oui vs non). Les évaluations de la réponse tumorale ont été effectuées toutes les 6 semaines pendant les 30 premières semaines et toutes les 12 semaines par la suite.

Les patientes ont été exclues de l'étude si elles présentaient des histologies neuroendocrines, lymphoïdes ou sarcomatoïdes primitives, une maladie active de la surface oculaire significative sur le plan clinique, un épisode antérieur de conjonctivite cicatricielle ou de SSJ oculaire, une neuropathie périphérique de grade 2 ou supérieur, des problèmes ou risques de saignement significatifs sur le plan clinique, notamment des troubles connus de la coagulation, une hémorragie alvéolaire diffuse due à une vasculite et une diathèse hémorragique connue, ou des problèmes ou risques cardiovasculaires significatifs.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie globale (SG). Les critères d'évaluation secondaires clés étaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (TRO) confirmé évalué par l'investigateur à l'aide des critères RECIST v1.1.

Parmi les 502 patientes randomisées, l'âge médian était de 50 ans (intervalle : 26 à 80) ; 49 % des patientes étaient blanches, 36 % étaient asiatiques ; 2 % étaient noires. Dix-sept pour cent des patientes avaient 65 ans ou plus. Vingt pour cent des patientes étaient hispaniques ou latino-américaines. Soixante-trois pour cent des patientes présentaient un carcinome épidermoïde, 32 % présentaient un adénocarcinome, et 5 % présentaient une histologie adénoépidermoïde. L'indice de performance ECOG était 0 (54 %) ou 1 (46 %). Soixante et un pour cent des patientes avaient reçu une ligne antérieure de traitement systémique et 38 % avaient reçu deux lignes antérieures de traitement systémique. Six patientes (1,2 %) n'avaient pas reçu et 496 patientes (99 %) avaient reçu un traitement antérieur par chimiothérapie à base de platine pour une maladie récidivante ou métastatique.

Soixante-quatre pour cent des patientes avaient reçu du bévacizumab et 27 % des patientes avaient reçu un agent anti-PD-1 ou anti-PD-L1 dans le cadre de leur traitement systémique antérieur.

À une durée médiane de suivi de 10,8 mois (IC à 95 % : 10,3 à 11,6), l'étude SGNTV-003 a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG, de la SSP et du TRO pour les patientes traitées par tisotumab vedotin par rapport à une chimiothérapie. Les résultats d'efficacité sont récapitulés dans le tableau 4 et les figures 1 et 2.

Tableau 4. Résultats d'efficacité dans l'étude SGNTV-003

Critère d'évaluation	**Tisotumab vedotin N = 253**	**Chimiothérapie N = 249**
Survie globale		
Nombre (%) de patientes présentant des événements	123 (48,6)	140 (56,2)
Médiane en mois (IC à 95 %)	11,5 (9,8 ; 14,9)	9,5 (7,9 ; 10,7)
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,70 (0,54 ; 0,89)	
Valeur de p bilatérale	0,0038[1]	
Survie sans progression[2]		
Nombre (%) de patientes présentant des événements	198 (78,3)	194 (77,9)
Médiane en mois (IC à 95 %)	4,2 (4,0 ; 4,4)	2,9 (2,6 ; 3,1)
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,67 (0,54 ; 0,82)	
Valeur de p bilatérale	< 0,0001[3]	
Taux de réponse objective confirmé (RC + RP)[2]		
TRO (%) (IC à 95 %)	17,8 (13,3 ; 23,1)	5,2 (2,8 ; 8,8)
Durée de réponse[4]		
Médiane en mois (IC à 95 %)	5,3 (4,2 ; 8,3)	5,7 (2,8 ; PA)

IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; PA = pas atteinte ; TRO = taux de réponse objective ; RP = réponse partielle.

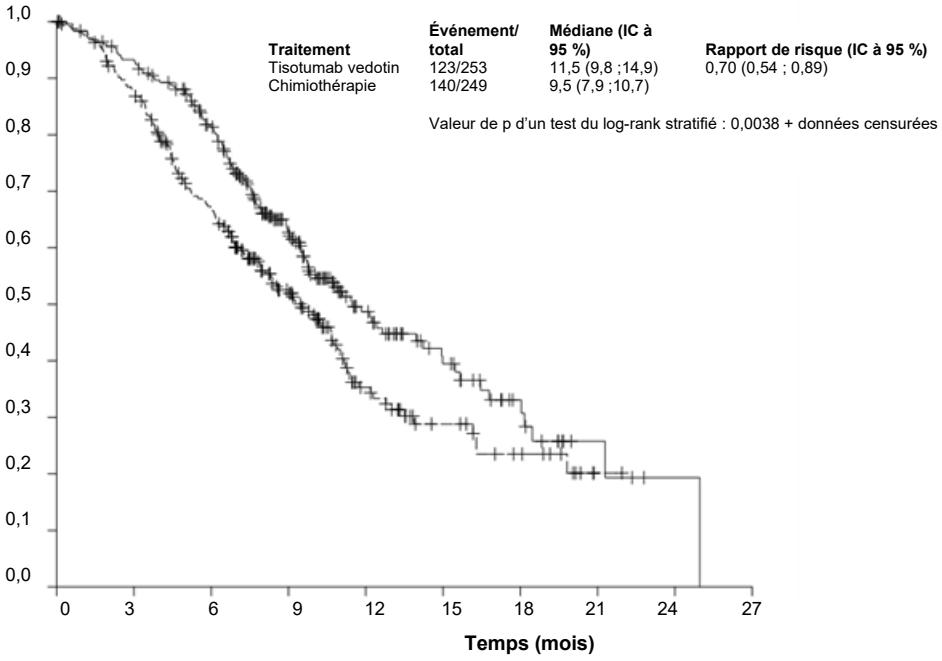
[1] Le seuil de signification statistique est de 0,0226 (bilatéral)

[2] Évalués par l'investigateur à l'aide des critères RECIST v1.1

[3] Le seuil de signification statistique est de 0,0453 (bilatéral)

[4] Basé sur les patientes présentant la meilleure réponse objective, des réponses complètes ou partielles confirmées (n = 45 pour le tisotumab vedotin, n = 13 pour la chimiothérapie)

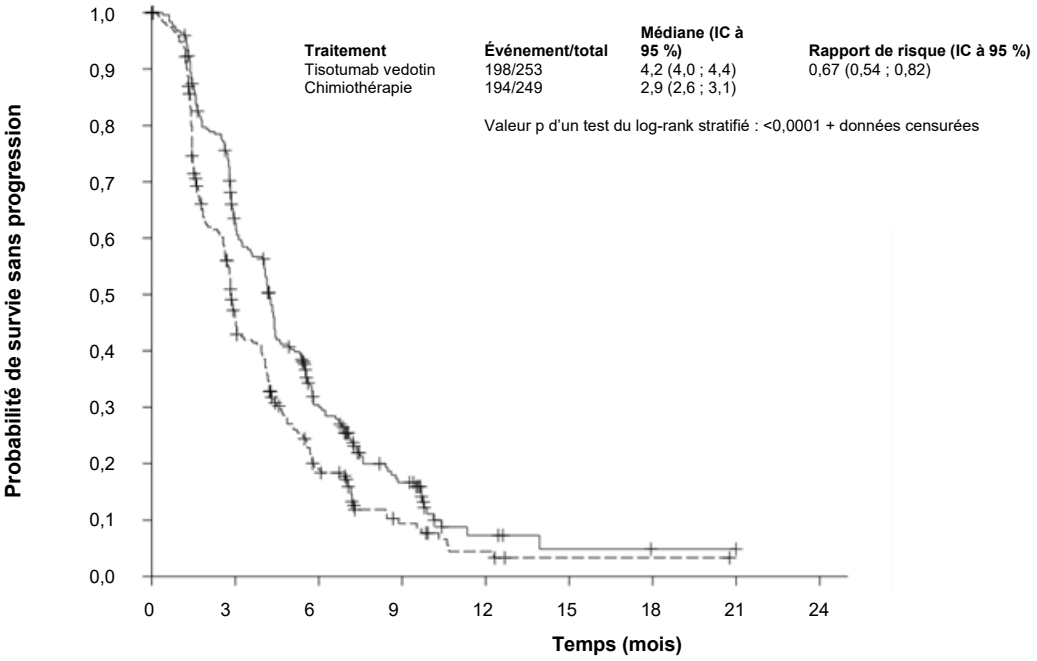
Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



Sujets à risque

Tisotumab vedotin	253	234	191	109	52	29	14	4	1	0
Chimiothérapie	249	212	150	87	37	19	11	1	0	0

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression



Sujets à risque

Tisotumab vedotin	253	148	62	25	5	2	1	0	0
Chimiothérapie	249	96	34	11	4	1	1	0	0

Les résultats d'efficacité pour les SG et SSP étaient généralement cohérents dans les sous-groupes de patientes prédéfinis.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tivdak dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cancer du col de l'utérus (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

D'après une analyse pharmacocinétique de la population, le volume central de distribution du tisotumab vedotin était estimé à 3,10 L.

In vitro, la liaison de la MMAE aux protéines plasmatiques humaines était comprise dans l'intervalle allant de 68 à 82 %.

Biotransformation

Le catabolisme du tisotumab vedotin n'a pas été étudié chez l'être humain ; toutefois, il devrait être catabolisé en petits peptides, acides aminés, MMAE non conjuguée et métabolites non conjugués de la MMAE. Le tisotumab vedotin libère la MMAE par clivage protéique, et la MMAE est principalement métabolisée par le CYP3A4 *in vitro*. Les données obtenues *in vivo* chez l'animal et l'être humain suggèrent qu'une petite fraction seulement de la MMAE libérée à partir du tisotumab vedotin est métabolisée. Les taux de métabolites de la MMAE n'ont pas été mesurés dans le plasma humain.

Élimination

D'après une analyse pharmacocinétique de la population, la demi-vie terminale médiane du tisotumab vedotin est d'environ 4,04 jours et la demi-vie terminale de la MMAE est d'environ 2,56 jours. La clairance linéaire du tisotumab vedotin est estimée à 1,42 L/jour et après une dose de 2 mg/kg, il est estimé qu'environ 60 % de la dose est éliminée par clairance linéaire (CL). La clairance de la MMAE non conjuguée est estimée à 42,8 L/jour. L'élimination de la MMAE semble être limitée par son taux de libération du tisotumab vedotin.

Excrétion

L'excrétion du tisotumab vedotin n'est pas entièrement caractérisée. À la suite de l'administration d'une dose unique d'un autre CAM contenant de la MMAE, 17 % de la MMAE administrée a été retrouvée dans les selles et 6 % dans les urines sur une période de 1 semaine, principalement sous la forme du médicament non modifié. Un profil d'excrétion similaire est attendu pour la MMAE après administration du tisotumab vedotin.

Populations particulières

Personnes âgées
D'après une analyse pharmacocinétique de population, l'âge (21 à 81 ans) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du tisotumab vedotin.

Sexe
D'après une analyse pharmacocinétique de population, le sexe n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du tisotumab vedotin.

Insuffisance rénale
D'après une analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative des expositions au tisotumab vedotin et à la MMAE n'a été observée chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ; ClCr > 60 à 90 mL/min, n = 142) ou modérée

(ClCr de 30 à 60 mL/min, n = 42) par rapport aux patientes ayant une fonction rénale normale. L'effet de l'insuffisance rénale sévère ou de l'insuffisance rénale terminale avec ou sans dialyse sur la pharmacocinétique du tisotumab vedotin et de la MMAE non conjuguée est inconnu.

Insuffisance hépatique
D'après une analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative des expositions au tisotumab vedotin n'a été observée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la LSN et toute ASAT, ou bilirubine totale ≤ LSN et ASAT > LSN, n = 58) par rapport aux patientes ayant une fonction hépatique normale, alors que les expositions à la MMAE étaient supérieures de 37 % en insuffisance hépatique légère par rapport à une fonction hépatique normale. L'effet de l'insuffisance hépatique modérée ou sévère ou de la greffe de foie sur la pharmacocinétique du tisotumab vedotin ou de la MMAE non conjuguée est inconnu.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans une analyse exposition-réponse à la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, une exposition au tisotumab vedotin plus élevée était associée à une plus grande incidence de certains effets indésirables (par exemple, effets indésirables oculaires de grade 2 ou supérieur) et une exposition inférieure était associée à une plus faible efficacité.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité en administration répétée

Des études de toxicité en administration répétée ont été réalisées avec le tisotumab vedotin à des expositions représentant environ 2,3 à 4,3 fois l'aire sous la courbe (ASC) humaine à la dose clinique recommandée. Des lésions cutanées ont été observées dans une étude en administration répétée à ≥ 3 mg/kg réalisée chez le singe (13 semaines). Les modifications cutanées étaient entièrement réversibles après une période de récupération de 6 semaines. Chez le rat et le singe cynomolgus, l'administration de MMAE et de tisotumab vedotin (uniquement des singes à une dose ≥ 3 mg/kg) a induit une toxicité réversible sur la moelle osseuse et des effets associés sur les cellules du sang périphérique. Une rougeur ou un gonflement des yeux et de la conjonctive (avec ou sans sécrétions anormales), et/ou une conjonctivite, ont été observés après un traitement par tisotumab vedotin chez les singes à 5 mg/kg (13 semaines). Ces résultats se sont inversés après une période de récupération de 6 semaines.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée chez l'animal avec le tisotumab vedotin ou la MMAE.

Génotoxicité

La MMAE s'est avérée génotoxique dans le test du micronoyau de moelle osseuse de rat *in vivo* par un mécanisme aneugène.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Aucune étude de fertilité spécifique n'a été réalisée chez l'animal avec le tisotumab vedotin ou la MMAE. Cependant, les résultats des études de toxicité en administration répétée indiquent que le tisotumab vedotin pourrait altérer la fertilité masculine et féminine.

Les résultats d'une étude de toxicité en administration répétée de 13 semaines au cours de laquelle du tisotumab vedotin a été administré à des singes cynomolgus ont démontré une atrophie des tubes séminifères des testicules et une absence de spermatozoïdes, une diminution de la numération des spermatozoïdes et une vacuolisation épithéliale des épididymes. Les modifications associées à une diminution de la taille des testicules et une réduction ou une absence totale de spermatozoïdes et de motilité des spermatozoïdes ont été observées à des doses de 1, 3 et 5 mg/kg correspondant à environ

0,5 à 4 fois l'exposition systémique humaine (d'après l'ASC) à la dose clinique recommandée. Une récupération partielle des modifications induites sur les testicules et les épididymes a été observée à 3 et 5 mg/kg ; et une récupération complète à 1 mg/kg 6 semaines après l'administration de la dose.

Des effets sur les ovaires ont été observés dans des études de toxicité en administration répétée d'autres CAM contenant de la MMAE. Une diminution légère ou modérée des follicules ovariens secondaires et tertiaires, ou leur absence ont été observées chez de jeunes singes cynomolgus femelles ayant reçu des doses de 3 mg/kg ou plus, une fois par semaine pendant 4 semaines. Ces effets ont montré des signes de récupération 6 semaines après l'administration de la dernière dose et aucun changement des follicules primordiaux n'a été observé.

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été menée avec le tisotumab vedotin afin d'évaluer son effet sur la reproduction et le développement fœtal. D'après son mécanisme d'action et les résultats des études menées chez l'animal, le tisotumab vedotin pourrait avoir des effets délétères sur l'embryon et le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. L'administration par voie intraveineuse de MMAE à des rates gravides pendant l'organogenèse (entre le 6^{e} jour et le 13^{e} jour de gestation) a entraîné une augmentation des résorptions totales, de la perte post-implantatoire, des mises-bas prématurées, de la perte de fœtus viables et de la toxicité embryo-fœtale tératogène à une dose de 0,2 mg/kg (environ 0,5 fois l'ASC humaine à la dose recommandée).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Saccharose
D-mannitol

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

5 ans

Solution reconstituée dans le flacon

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures maximum entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 8 heures entre 9 °C et 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de reconstitution permet d'exclure le risque de contamination microbienne, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Solution diluée dans la poche de perfusion

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution diluée a été démontrée pour les durées indiquées dans le tableau 5.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de dilution permet d'exclure le risque de contamination microbienne, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Tableau 5 : Conditions de conservation d'une solution de Tivdak diluée à l'état réfrigéré

Solvant utilisé pour préparer la solution pour perfusion	Conditions de conservation d'une solution de Tivdak diluée (incluant le temps de perfusion)
Solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %)	Jusqu'à 18 heures entre 2 °C et 8 °C
Solution injectable de dextrose 50 mg/mL (5 %)	Jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C
Solution injectable de Ringer lactate	Jusqu'à 12 heures entre 2 °C et 8 °C

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I de 10 mL avec bouchon gris en caoutchouc butyl, opercule et dessus, joint de 20 mm avec capuchon en aluminium argenté et disque grenat. Chaque boîte contient 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution dans le flacon unidose

1. Suivre les procédures relatives à la manipulation et à l'élimination adéquates des médicaments cytotoxiques.
2. Utiliser une technique aseptique appropriée pour la reconstitution et la préparation des solutions d'administration.
3. Calculer la dose recommandée en fonction du poids réel de la patiente afin de déterminer le nombre de flacons nécessaires.
4. Reconstituer chaque flacon de 40 mg avec 4 mL d'eau stérile pour préparations injectables afin d'obtenir une concentration de 10 mg/mL de Tivdak.
5. Faire tourner délicatement chaque flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. Laisser le ou les flacons reconstitués reposer. Ne pas secouer le flacon. Ne pas exposer à la lumière directe du soleil.
6. Les médicaments administrés par voie parentérale doivent faire l'objet d'une inspection visuelle afin de vérifier l'absence d'éventuelles particules et de coloration anormale avant l'administration, lorsque la solution et le récipient le permettent. La solution reconstituée doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune-brunâtre et exempte de particules visibles. Jeter tout flacon présentant des particules visibles ou une coloration anormale.
7. Sur la base de la dose calculée, la solution reconstituée du ou des flacons doit être immédiatement ajoutée à la poche de perfusion. Ce produit ne contient pas de conservateur. S'ils ne sont pas utilisés immédiatement, les flacons reconstitués peuvent être conservés avant dilution jusqu'à 24 heures à l'état réfrigéré entre 2 °C et 8 °C ou pendant 8 heures maximum à température ambiante (entre 9 °C et 25 °C). Ne pas congeler. Jeter les flacons inutilisés contenant de la solution reconstituée au-delà de la durée de conservation recommandée.

Dilution dans la poche de perfusion

8. Prélever la quantité calculée de solution reconstituée du ou des flacons et la transférer dans une poche de perfusion.

9. Diluer Tivdak avec l'une des solutions injectables suivantes : solution de dextrose 50 mg/mL (5 %), solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou solution de Ringer lactate. La poche de perfusion doit contenir suffisamment de diluant pour obtenir une concentration finale de 0,7 mg/mL à 2,4 mg/mL de Tivdak.
10. Mélanger la solution diluée en inversant doucement la poche. Ne pas secouer la poche. Ne pas exposer à la lumière directe du soleil.
11. Avant l'utilisation, examiner la poche de perfusion afin de vérifier l'absence d'éventuelles particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune-brunâtre et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser la poche de perfusion en présence de particules ou d'une coloration anormale.
12. Jeter toute quantité non utilisée restant dans les flacons unidoses.

Administration

13. Confirmer l'administration des collyres de stéroïde et vasoconstricteur (voir rubrique 4.2).
14. Appliquer des compresses froides sur les yeux après l'administration du collyre vasoconstricteur, les laisser en place durant la perfusion et jusqu'à 30 minutes après la perfusion. Changer les compresses froides au besoin pendant la perfusion pour garder la zone des yeux froide (voir rubrique 4.2).
15. Administrer immédiatement la perfusion pendant 30 minutes par une ligne intraveineuse contenant un filtre en ligne de 0,2 µm.
16. Si la perfusion n'est pas administrée immédiatement, conserver la solution diluée de Tivdak au réfrigérateur comme indiqué dans le tableau 5 (voir rubrique 6.3). Jeter la solution si la durée de conservation dépasse ces limites. Ne pas congeler. À sa sortie du réfrigérateur, effectuer l'administration de la solution pour perfusion diluée de Tivdak dans un délai de 4 heures (incluant la durée de la perfusion).

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1911/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Suisse

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1-104
1118 CL Schiphol
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments. Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tivdak 40 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
tisotumab vedotin

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 40 mg de tisotumab vedotin. Après reconstitution, chaque millilitre de solution contient 10 mg de tisotumab vedotin.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : D-mannitol, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
1 flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour perfusion intraveineuse après reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.
Ne pas agiter.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique : manipuler avec précaution.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1911/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Tivdak 40 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
tisotumab vedotin
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse uniquement après reconstitution et dilution.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

40 mg

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Tivdak 40 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
tisotumab vedotin

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tivdak et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Tivdak
3. Comment Tivdak est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tivdak
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tivdak et dans quels cas est-il utilisé

Tivdak est un médicament anticancéreux qui contient la substance active tisotumab vedotin.

Il est utilisé chez l'adulte pour traiter le cancer du col de l'utérus. Les personnes reçoivent Tivdak lorsque leur cancer est revenu ou s'est propagé après un traitement anticancéreux précédent.

La substance active contenue dans Tivdak est un anticorps monoclonal (un type de protéine conçu pour reconnaître et se fixer à une cible spécifique) lié à la MMAE, une substance destinée à tuer les cellules cancéreuses. L'anticorps monoclonal se fixe à une protéine appelée facteur tissulaire, qui est présente en grande quantité à la surface de nombreux types de cellules cancéreuses et apporte la MMAE à l'intérieur de ces cellules. Une fois à l'intérieur, la MMAE tue les cellules cancéreuses en interférant avec leur capacité à se diviser et à se développer. Tivdak stimule également le système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) pour attaquer les cellules cancéreuses. Ces actions combinées devraient ralentir la progression de la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Tivdak

Vous ne devez pas recevoir Tivdak
- si vous êtes allergique au tisotumab vedotin ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avant de recevoir Tivdak, informez votre médecin de tous vos problèmes de santé, notamment dans les cas suivants :
- vous avez déjà eu des problèmes de vue ou des problèmes oculaires (aux yeux) ;

- vous souffrez de neuropathie périphérique (lésion nerveuse provoquant un engourdissement ou des fourmillements dans les pieds et les mains) ;
- vous avez des problèmes de foie.

Avertissements et précautions

Problèmes oculaires

Tivdak peut induire des problèmes oculaires, notamment une sécheresse oculaire, une démangeaison des yeux, la sensation d'avoir quelque chose dans l'œil, une rougeur oculaire, une douleur oculaire, des larmes excessives, la difficulté à ouvrir un œil, des sécrétions anormales ou des croûtes autour de l'œil, une irritation oculaire, une sensation de brûlure ou de picotement dans l'œil, une vision diminuée ou une sensibilité anormale à la lumière.

Avant de commencer le traitement par Tivdak, vous serez orientée vers un ophtalmologue pour passer un examen ophtalmologique. Votre médecin examinera vos yeux avant que vous receviez chaque perfusion (goutte à goutte) et vous demandera si vous présentez des signes ou symptômes de problèmes oculaires. Vous pourrez être orientée vers un ophtalmologue en cas d'apparition ou d'aggravation de signes ou de symptômes de problèmes oculaires. Si vous souffrez de problèmes oculaires, votre médecin pourra mettre le traitement en pause ou réduire votre dose jusqu'à ce que les signes et symptômes se soient améliorés. Si vos problèmes oculaires s'aggravent, votre médecin pourra arrêter le traitement.

Votre médecin vous prescrira 3 types de collyre avant le début du traitement par Tivdak.

Apportez les collyres à chaque fois que vous recevez Tivdak et utilisez-les comme indiqué par votre médecin afin de réduire votre risque de développer des problèmes oculaires :
- vous devez mettre 1 goutte de stéroïde dans chaque œil 3 fois par jour en commençant la veille de chaque perfusion et poursuivre le traitement prescrit jusqu'à 3 jours après chaque perfusion ;
- vous devez mettre du collyre vasoconstricteur dans chaque œil juste avant chaque perfusion ;
- vous devez mettre du collyre lubrifiant plusieurs fois par jour tout au long du traitement et pendant 30 jours après l'administration de la dernière dose de Tivdak.

Des compresses froides seront placées sur vos yeux avant la perfusion et conservées en place durant la perfusion et pendant 30 minutes après la perfusion.

Ne portez pas de lentilles de contact pendant toute la durée de votre traitement par Tivdak, sauf si votre médecin vous a dit de le faire.

Problèmes nerveux

Tivdak peut provoquer des problèmes nerveux (neuropathie), comme un engourdissement, des picotements ou une sensation de brûlure dans les mains ou les pieds ou une faiblesse musculaire. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes de problèmes nerveux. Si cela se produit, votre médecin pourra mettre le traitement en pause ou réduire la dose que vous recevez jusqu'à ce que les signes et symptômes se soient améliorés. Si vos symptômes s'aggravent, votre médecin pourra arrêter le traitement.

Problèmes de peau

Tivdak peut provoquer de sévères problèmes de peau tels que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythème polymorphe (apparition de taches rouges sur la peau) et la dermite bulleuse (formation de cloques sur la peau). Les signes et symptômes incluent une éruption cutanée qui ressemble à des anneaux (lésions en cocarde), des cloques ou une exfoliation de la peau (peau qui pèle), des lésions ou des ulcères douloureux dans la bouche, le nez, la gorge ou la zone génitale, de la fièvre ou des symptômes de type grippe, ou des ganglions lymphatiques gonflés. Informez immédiatement votre

médecin si vous présentez des signes ou symptômes de réactions sévères de la peau. Votre médecin pourra mettre le traitement en pause jusqu'à ce que la cause de ces symptômes soit déterminée. Si votre réaction cutanée s'aggrave et est confirmée, votre médecin pourra arrêter le traitement.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Tivdak

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments pour le traitement d'infections fongiques (par exemple, du kétoconazole, de l'itraconazole, du posaconazole, du voriconazole) ou d'infections virales (par exemple, du bocéprévir, du cobicistat, de l'indinavir, de la néfazodone, du nelfinavir, du ritonavir, du saquinavir, du télaprévir), car ceux-ci peuvent augmenter la quantité de Tivdak dans le sang. Si vous prenez habituellement ces médicaments, votre médecin pourrait les changer et vous prescrire un autre médicament pendant votre traitement.

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments pour le traitement d'infections bactériennes (par exemple, de la clarithromycine, de la télithromycine, de la rifampicine), car ceux-ci peuvent augmenter ou réduire la quantité de Tivdak dans le sang. Si vous prenez habituellement ces médicaments, votre médecin pourrait les changer et vous prescrire un autre médicament pendant votre traitement.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de commencer ce traitement.

Tivdak peut avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître. Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous êtes enceinte.

Si vous êtes une femme utilisant Tivdak et que vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace au cours du traitement et pendant au moins 2 mois après l'arrêt de ce médicament. Si vous êtes un homme utilisant Tivdak et que votre partenaire peut tomber enceinte, vous devez utiliser une contraception efficace au cours du traitement et pendant au moins 4 mois après l'arrêt de ce médicament. Parlez-en à votre médecin pour savoir quelles méthodes de contraception vous conviennent.

Il n'existe pas de données disponibles sur le passage de ce médicament dans le lait maternel et si des effets nocifs peuvent nuire à votre bébé. N'allaitez pas pendant le traitement et pendant au moins 3 semaines après l'arrêt de Tivdak.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien pendant le traitement.

3. Comment Tivdak est administré

Tivdak vous sera administré en milieu hospitalier sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans ce type de traitement.

Quelle quantité de Tivdak allez-vous recevoir ?

La dose recommandée de ce médicament est de 2 mg par kilogramme de poids corporel (jusqu'à la dose maximale de 200 mg pour les patientes pesant 100 kg ou plus) administrée une fois toutes les 3 semaines. Votre médecin décidera du nombre de traitements dont vous avez besoin.

Comment recevrez-vous Tivdak ?

Tivdak vous sera administré en perfusion (goutte à goutte) dans une de vos veines pendant 30 minutes. Si vous présentez des effets indésirables, votre médecin pourra réduire votre dose, arrêter temporairement ou complètement votre traitement par Tivdak. Des compresses froides seront placées sur vos yeux durant la perfusion et pendant 30 minutes après la perfusion.

Si vous manquez une dose de Tivdak

Il est très important que vous respectiez tous vos rendez-vous pour recevoir Tivdak. Si vous manquez un rendez-vous, contactez votre médecin dès que possible pour programmer l'administration de votre dose suivante.

Si vous arrêtez de recevoir Tivdak

N'arrêtez pas le traitement par Tivdak, sauf si vous en avez discuté avec votre médecin. Arrêter votre traitement peut arrêter l'effet du médicament.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables éventuels peuvent être graves :

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants.

Très fréquent (pouvant concerner plus de 1 personne sur 10) :
- Inflammation de la fine membrane recouvrant l'avant de l'œil (conjonctivite) ou de la couche transparente couvrant la pupille et l'iris (kératite).
- Problèmes nerveux. Informez votre médecin immédiatement si vous ressentez une sensation d'engourdissement, de fourmillements ou de brûlure dans les pieds et les mains ou une faiblesse musculaire.

Fréquent (pouvant concerner plus de 1 personne sur 10) :
- Lésions ou ulcérations de la couche transparente couvrant la pupille et l'iris (kératite ponctuée, kératite ulcéreuse) ou de la fine membrane recouvrant l'avant de l'œil (ulcère conjonctival).
- Enroulement vers l'intérieur de la paupière (entropion).

Peu fréquent (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100) :
- Réactions cutanées sévères. Ce médicament peut provoquer des réactions cutanées telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), l'érythème polymorphe (formation de taches rouges sur la peau) et la dermite bulleuse (formation de cloques sur la peau). Informez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des signes ou symptômes d'une réaction cutanée sévère suivants : réactions cutanées qui ressemblent à des anneaux (lésions en cocarde), éruption cutanée ou démangeaisons qui s'aggravent, cloques ou exfoliation de la peau, lésions ou ulcères douloureux dans la bouche, le nez, la gorge ou la zone génitale, fièvre ou symptômes de type grippe ou ganglions lymphatiques gonflés.

- Formation d'une cicatrice ou modifications de la couche transparente recouvrant la pupille et l'iris (cicatrice cornéenne, dégénérescence cornéenne) ou de la fine membrane recouvrant l'avant de l'œil (cicatrice conjonctivale).
- Inflammation de l'œil provoquant une adhérence de la paupière au globe oculaire (symblépharon).

Autres effets indésirables éventuels

D'autres effets indésirables sont mentionnés ci-dessous. Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces effets indésirables.

Très fréquent (pouvant concerner plus de 1 personne sur 10) :
- Envie de vomir (nausées)
- Saignements de nez (épistaxis)
- Perte de cheveux ou de poils (alopécie)
- Faible nombre de globules rouges (anémie)
- Diarrhée
- Constipation
- Appétit diminué
- Fatigue
- Douleurs au ventre (abdominales)
- Éruption cutanée
- Yeux secs
- Vomissements
- Fièvre (pyrexie)
- Manque d'énergie (asthénie)
- Peau sèche ou qui démange (prurit)

Fréquent (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10) :
- Irritation oculaire
- Faible nombre de globules blancs (neutropénie)
- Inflammation de la paupière (blépharite) ou des glandes de la paupière (meibomite)
- Démangeaisons oculaires (prurit oculaire)
- Rougeur de l'œil (hyperémie oculaire) ou de la fine membrane recouvrant l'avant de l'œil (hyperémie conjonctivale)
- Inflammation du tissu situé entre l'intérieur de la paupière et la partie blanche de l'œil (épisclérite)

Peu fréquent (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100) :
- Lésions, irritation, opacification ou amincissement de la couche transparente recouvrant la pupille et l'iris (érosion cornéenne, coloration vitale de la cornée, kératopathie, irritation cornéenne, opacité cornéenne, amincissement de la cornée)
- Repousse des cils vers l'œil (trichiasis)
- Fièvre accompagnée d'un faible taux de globules blancs (neutropénie fébrile)
- Lésions, gonflement ou inflammation de la fine membrane recouvrant l'avant de l'œil (trouble conjonctival, érosion conjonctivale, abrasion conjonctivale, œdème conjonctival, conjonctivite non infectieuse)
- Gonflement, rougeur ou formation de croûtes sur la paupière (œdème de la paupière, gonflement de la paupière, érythème de la paupière, bord de la paupière croûteux)
- Perte de cils (madarose)
- Dysfonctionnement des glandes de la paupière (dysfonctionnement des glandes de Meibomius)
- Gonflement autour de l'œil (œdème périorbitaire)
- Nodule sur la paupière (chalazion)

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tivdak

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Ne pas congeler.

Ne pas conserver de portion inutilisée de la solution pour perfusion en vue de la réutiliser. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tivdak

- La substance active est le tisotumab vedotin.
- Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 40 mg de tisotumab vedotin.
- Après reconstitution, chaque millilitre de solution contient 10 mg de tisotumab vedotin.

Les autres composants sont la L-histidine, le chlorhydrate de L-histidine monohydraté, le saccharose et le D-mannitol.

Comment se présente Tivdak et contenu de l'emballage extérieur

La poudre pour solution à diluer pour perfusion Tivdak est une poudre ou poudre agglomérée lyophilisée de couleur blanche à blanc cassé.

Tivdak est fourni dans une boîte contenant 1 flacon en verre.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1-104
1118 CL Schiphol
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел. : +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel : +371 670 35 775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvojge
Tel. :+370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel:+43(0)1 521150

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Biopharma S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 2800

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : https://www.ema.europa.eu

---

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de préparation et d'administration

Reconstitution dans le flacon unidose

1. Suivre les procédures relatives à la manipulation et à l'élimination adéquates des médicaments cytotoxiques.
2. Utiliser une technique aseptique appropriée pour la reconstitution et la préparation des solutions d'administration.
3. Calculer la dose recommandée en fonction du poids réel de la patiente afin de déterminer le nombre de flacons nécessaires.
4. Reconstituer chaque flacon de 40 mg avec 4 mL d'eau stérile pour préparations injectables afin d'obtenir une concentration de 10 mg/mL de Tivdak.
5. Faire tourner délicatement chaque flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. Laisser le ou les flacons reconstitués reposer. Ne pas secouer le flacon. Ne pas exposer à la lumière directe du soleil.
6. Les médicaments administrés par voie parentérale doivent faire l'objet d'une inspection visuelle afin de vérifier l'absence d'éventuelles particules et de coloration anormale avant l'administration, lorsque la solution et le récipient le permettent. La solution reconstituée doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune-brunâtre et exempte de particules visibles. Jeter tout flacon présentant des particules visibles ou une coloration anormale.
7. Sur la base de la dose calculée, la solution reconstituée du ou des flacons doit être immédiatement ajoutée à la poche de perfusion. Ce produit ne contient pas de conservateur. S'ils ne sont pas utilisés immédiatement, les flacons reconstitués peuvent être conservés avant dilution jusqu'à 24 heures à l'état réfrigéré entre 2 °C et 8 °C ou pendant 8 heures maximum à température ambiante (entre 9 °C et 25 °C). Ne pas congeler. Jeter les flacons inutilisés contenant de la solution reconstituée au-delà de la durée de conservation recommandée.

Dilution dans la poche de perfusion

8. Prélever la quantité calculée de solution reconstituée du ou des flacons et la transférer dans une poche de perfusion.

9. Diluer Tivdak avec l'une des solutions injectables suivantes : solution de dextrose 50 mg/mL (5 %), solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou solution de Ringer lactate. La poche de perfusion doit contenir suffisamment de diluant pour obtenir une concentration finale de 0,7 mg/mL à 2,4 mg/mL de Tivdak.
10. Mélanger la solution diluée en inversant doucement la poche. Ne pas secouer la poche. Ne pas exposer à la lumière directe du soleil.
11. Avant l'utilisation, examiner la poche de perfusion pour vérifier l'absence d'éventuelles particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune-brunâtre et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser la poche de perfusion en présence de particules ou d'une coloration anormale.
12. Jeter toute quantité non utilisée restant dans les flacons unidoses.

Administration

13. Confirmer l'administration des collyres de stéroïde et vasoconstricteur (voir rubrique 4.2).
14. Appliquer des compresses froides sur les yeux après l'administration du collyre vasoconstricteur, les laisser en place durant la perfusion et jusqu'à 30 minutes après la perfusion. Changer les compresses froides au besoin pendant la perfusion pour garder la zone des yeux froide (voir rubrique 4.2).
15. Administrer immédiatement la perfusion pendant 30 minutes par une ligne intraveineuse contenant un filtre en ligne de 0,2 µm.
16. Si la perfusion n'est pas administrée immédiatement, conserver la solution diluée de Tivdak au réfrigérateur comme indiqué dans le tableau 1. Jeter la solution si la durée de conservation dépasse ces limites. Ne pas congeler. À sa sortie du réfrigérateur, effectuer l'administration de la solution pour perfusion diluée de Tivdak dans un délai de 4 heures (incluant la durée de la perfusion).

Tableau 1 : Conditions de conservation d'une solution de Tivdak diluée à l'état réfrigéré

Solvant utilisé pour préparer la solution pour perfusion	**Conditions de conservation d'une solution de Tivdak diluée (incluant le temps de perfusion)**
Solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %)	Jusqu'à 18 heures entre 2 °C et 8 °C
Solution injectable de dextrose 50 mg/mL (5 %)	Jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C
Solution injectable de Ringer lactate	Jusqu'à 12 heures entre 2 °C et 8 °C

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.