

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tivdak 40 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén flacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 40 mg tisotumab vedotine.

Na reconstitutie bevat elke ml oplossing voor infusie 10 mg tisotumab vedotine.

Tisotumab vedotine bestaat uit een volledig humaan IgG1-kappa-antilichaam, geconjugeerd aan monomethylauristatine E (MMAE) door middel van een proteasesplitsbare vc (valine-citrulline)-linker.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Witte tot gebroken witte gelyofiliseerde koek of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tivdak is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerediveerde of gemetastaseerde baarmoederhalskanker met ziekteprogressie tijdens of na systemische behandeling (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Tivdak dient te worden gestart door en onder toezicht te staan van een arts met ervaring in het gebruik van antikankerbehandelingen. Voorafgaand aan de eerste infusie en indien klinisch aangewezen dient een oogarts een oogheelkundig onderzoek uit te voeren, waaronder meting van de gezichtsscherpte en een spleetlamponderzoek (zie 'Oogzorg' aan het einde van deze rubriek en rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen dosering van Tivdak is 2 mg/kg (tot maximaal 200 mg voor patiënten ≥ 100 kg) om de 3 weken, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Dosisaanpassingen

Het schema met aanbevolen dosisverlagingen voor Tivdak wordt weergegeven in tabel 1. Bij patiënten die 0,9 mg/kg niet kunnen verdragen, dient het gebruik van Tivdak definitief te worden gestaakt.

Tabel 1: Schema voor dosisverlagingen

	Dosisniveau
Startdosering	2 mg/kg (tot maximaal 200 mg)
Eerste dosisverlaging	1,3 mg/kg (tot maximaal 130 mg)
Tweede dosisverlaging	0,9 mg/kg (tot maximaal 90 mg)

De aanbevolen dosisaanpassingen voor bijwerkingen worden weergegeven in tabel 2. Patiënten dienen zo snel mogelijk te worden doorverwezen naar een oogarts voor een beoordeling van nieuwe of verergerende oculaire symptomen (zie rubriek 4.4).

Tabel 2: Dosisaanpassingen

Bijwerking	Ernst*	Optreden	Dosisaanpassing
Keratitis	Graad 1	Elk optreden	Dosis onderbreken tot klinisch stabiel, daarna behandeling hervatten met dezelfde dosis.
	Graad 2	Eerste optreden	Dosis onderbreken tot graad ≤ 1 , daarna behandeling hervatten op het volgende lagere dosisniveau.
		Tweede optreden	Dosis onderbreken tot graad ≤ 1 , daarna behandeling hervatten op het volgende lagere dosisniveau. Indien geen herstel tot graad ≤ 1 , definitief staken.
		Derde optreden	Definitief staken.
	Graad 3 of 4	Elk optreden	Definitief staken.
Conjunctivale ulceratie	Graad 1 of 2	Eerste optreden	Dosis onderbreken tot klinisch stabiel, daarna behandeling hervatten op het volgende lagere dosisniveau.
		Tweede optreden of vaker	Dosis onderbreken tot klinisch stabiel, daarna behandeling hervatten op het volgende lagere dosisniveau. Indien stabilisatie of verbetering uitblijft, definitief staken.
	Graad 3 of 4	Elk optreden	Definitief staken.
Conjunctivale of corneale littekenvorming of symblepharon	Alle graden	Elk optreden	Definitief staken.

Bijwerking	Ernst*	Optreden	Dosisaanpassing
Conjunctivitis en andere oculaire reacties	Graad 1	Elk optreden	Dosering onderbreken tot klinisch stabiel, daarna behandeling hervatten met dezelfde dosis.
	Graad 2	Eerste optreden	Dosering onderbreken tot graad ≤ 1 , daarna behandeling hervatten met dezelfde dosis.
		Tweede optreden	Dosering onderbreken tot graad ≤ 1 , daarna behandeling hervatten op het volgende lagere dosisniveau. Indien geen herstel tot graad ≤ 1 , definitief staken.
		Derde optreden	Definitief staken.
	Graad 3 of 4	Elk optreden	Definitief staken.
Perifere neuropathie	Graad 2 of 3	Elk optreden (initieel of verergering van reeds bestaande aandoening)	Dosering onderbreken tot graad ≤ 1 , daarna behandeling hervatten op het volgende lagere dosisniveau.
	Graad 4	Elk optreden	Definitief staken.
Ernstige bijwerkingen van de huid (waaronder Stevens-Johnson-syndroom - SJS)	Vermoed (alle graden)	Elk optreden	Dosering onmiddellijk onderbreken en een specialist raadplegen om de diagnose te bevestigen.
	Bevestigde graad 3 of 4	Elk optreden	Definitief staken.

*Toxiciteit is beoordeeld volgens de *Common Terminology Criteria* voor bijwerkingen van het *National Cancer Institute* versie 5.0 (NCI-CTCAE v5.0), waarbij graad 1 licht is, graad 2 matig, graad 3 ernstig en graad 4 levensbedreigend

Overgeslagen doses

Als een geplande dosis Tivdak wordt overgeslagen, dient deze zo snel mogelijk te worden toegediend. De planning van de toediening dient te worden aangepast om het juiste interval tussen de doses te behouden.

Oogzorg

Patiënten dienen zich aan de volgende aanbevelingen te houden om het risico op oculaire bijwerkingen te verminderen (zie rubriek 4.4).

Oculaire evaluatie door de behandelende zorgverlener

Voorafgaand aan elke infusie dient de behandelende zorgverlener de ogen van de patiënt te inspecteren, waaronder controle van normale oogbewegingen, en te vragen naar eventuele oculaire tekenen of symptomen. In het geval van oculaire tekenen of symptomen dient de patiënt te worden doorverwezen naar een oogarts (zie rubriek 4.4).

Topische oogdruppels in de vorm van corticosteroïden zonder conserveringsmiddel (bijv. dexamethason 0,1% driemaal per dag of het equivalent zoals voorgeschreven)

Patiënten dienen de instructie te krijgen om 3 keer per dag 1 druppel in elk oog toe te dienen, te beginnen 1 dag voorafgaand aan elke infusie, en de toediening gedurende 3 dagen na elke infusie voort te zetten zoals voorgeschreven.

Topische vaatvernauwende oogdruppels zonder conserveringsmiddel (bijv. brimonidinetartraat 0,2% drie druppels per oog of het equivalent zoals voorgeschreven)

De druppels dienen onmiddellijk voorafgaand aan elke infusie in elk oog te worden toegediend.

Coldpacks

Na toediening van de oogdruppels dienen voorafgaand aan de start van de infusie koelende oogkussentjes te worden aangebracht en deze dienen tijdens de infusie en tot 30 minuten na de infusie op de ogen te blijven zitten.

Topische smerende oogdruppels zonder conserveringsmiddel

Patiënten dienen de instructie te krijgen meerdere keren per dag smerende oogdruppels toe te dienen gedurende de hele behandeling en gedurende 30 dagen na de laatste dosis Tivdak.

Contactlenzen

Patiënten dienen het advies te krijgen gedurende de hele duur van de behandeling geen contactlenzen te dragen, tenzij dat wordt geadviseerd door hun oogarts.

Speciale populaties

Ouderen

Aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een licht verminderde (creatinineklaring [CrCL] >60 - 90 ml/min) of matig verminderde (CrCL 30 - 60 ml/min) nierfunctie. Tisotumab vedotine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCL 15 - <30 ml/min) of een terminale nierziekte (CrCL <15 ml/min) (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (totaal bilirubine van >1 tot $1,5 \times$ de bovengrens van normaal (*upper limit of normal*, ULN) en elke aspartaataminotransferase (ASAT)-waarde, of totaal bilirubine $\leq$ ULN en ASAT $>$ ULN, zoals gedefinieerd met de criteria van het *National Cancer Institute* voor een verminderde leverfunctie). Bij de behandeling van patiënten met een licht verminderde leverfunctie is echter voorzichtigheid geboden, omdat de blootstelling bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie naar verwachting stijgt. Tisotumab vedotine is niet onderzocht bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tivdak bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Tivdak is bestemd voor intraveneus gebruik. De aanbevolen dosis moet worden toegediend door middel van een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. Tisotumab vedotine mag niet worden toegediend als intraveneuze push- of bolusinjectie.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Oculaire bijwerkingen

In klinische onderzoeken bij patiënten met baarmoederhalskanker zijn oculaire bijwerkingen opgetreden bij patiënten die met tisotumab vedotine werden behandeld (zie rubriek 4.8). De vaakst voorkomende oculaire bijwerkingen waren conjunctivitis, droog oog, keratitis en blefaritis.

Voorafgaand aan de eerste infusie en indien klinisch aangewezen dienen patiënten te worden doorverwezen naar een oogarts voor een volledig oogonderzoek (waaronder gezichtsscherpte en spleetlamponderzoek). Voorafgaand aan elke infusie dient de behandelende zorgverlener de ogen van de patiënt te inspecteren, waaronder controle van normale oogbewegingen, en te vragen naar eventuele oculaire tekenen of symptomen. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op nieuwe of verergerende oculaire tekenen en symptomen, en indien daartoe aanleiding bestaat zo snel mogelijk te worden doorverwezen naar een oogarts. Patiënten dienen de instructie te krijgen eventuele nieuwe of verergerende oculaire tekenen en symptomen onmiddellijk te melden. Afhankelijk van de ernst van de bijwerking dient Tivdak te worden onderbroken, de dosis ervan te worden verlaagd of het gebruik definitief te worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Patiënten dienen zich te houden aan de aanbevelingen in de subrubriek ‘Oogzorg’ van rubriek 4.2 om het risico op oculaire bijwerkingen te verminderen (zie rubriek 4.2).

Perifere neuropathie

Perifere neuropathie is opgetreden met tisotumab vedotine, waaronder voorvallen van graad 3 (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op algemene symptomen van neuropathie, zoals paresthesie, een tintelend of branderig gevoel, neuropathische pijn, spierzwakte of dysesthesie. Bij patiënten die nieuw ontstane of verergerende perifere neuropathie krijgen, dient de dosis mogelijk te worden onderbroken of verlaagd of dient het gebruik van Tivdak definitief te worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Ernstige bijwerkingen van de huid

Bij patiënten die worden behandeld met tisotumab vedotine kunnen ernstige bijwerkingen van de huid, waaronder voorvallen van letaal of levensbedreigend SJS, optreden. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ernstige bijwerkingen van de huid, waaronder schietschijfletsels, verergerende huidreacties, blaarvorming of afschilfering van de huid, pijnlijke wondjes in de mond, neus, keel of het genitale gebied, koorts of griepachtige symptomen, en gezwollen lymfeknopen. Indien tekenen of symptomen van ernstige bijwerkingen van de huid optreden, dient het gebruik van Tivdak onmiddellijk te worden onderbroken totdat de etiologie van de reactie is bepaald. Vroegtijdige raadpleging van een specialist wordt aanbevolen voor een grotere diagnostische nauwkeurigheid en gepaste behandeling. Het gebruik van Tivdak dient definitief te worden gestaakt bij bevestigde ernstige bijwerkingen van de huid van graad 3 of 4, waaronder SJS (zie rubriek 4.2).

Embryofoetale toxiciteit

Gebaseerd op het werkingsmechanisme en bevindingen uit dieronderzoek kan tisotumab vedotine schade aan de foetus veroorzaken bij toediening aan een zwangere vrouw, waaronder embryofoetale toxiciteit en structurele misvormingen (zie rubriek 4.6 en 5.3). Vóór aanvang van de behandeling met Tivdak dient de zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden te worden

gecontroleerd. Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen het advies te krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Tivdak en gedurende 2 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Van klinische onderzoeken uitgesloten patiënten

Patiënten met de volgende aandoeningen werden uitgesloten van klinische onderzoeken: klinisch significante actieve oogoppervlakaandoening, een eerdere episode van cicatriciële conjunctivitis of oculair SJS, perifere neuropathie van graad ≥ 2 , klinisch significante bloedingsproblemen of -risico's of cardiovasculaire risico's (zie rubriek 5.1). Bij een gebrek aan gegevens dient tisotumab vedotine bij deze populaties met voorzichtigheid te worden gebruikt, na bij iedere patiënt de mogelijke voordelen zorgvuldig te hebben afgewogen tegen de mogelijke risico's.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Formele onderzoeken naar geneesmiddelinteracties met tisotumab vedotine zijn niet uitgevoerd.

CYP3A4-remmers, -substraten en -inductoren

Onderzoeken naar geneesmiddelinteracties

Klinische onderzoeken

Krachtige CYP3A4-remmers: ketoconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) gelijktijdig toegediend met een ander antilichaam-geneesmiddelconjugaat (*antibody-drug conjugate*, ADC) dat MMAE bevat, verhoogde de blootstelling aan MMAE, zonder verandering in blootstelling aan ADC. Gelijktijdig gebruik van krachtige remmers van CYP3A4 met tisotumab vedotine zal waarschijnlijk resulteren in vergelijkbare effecten op ongeconjugeerde MMAE en ADC. Voorzichtigheid is geboden in het geval van behandeling met krachtige CYP3A4-remmers. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op bijwerkingen wanneer tisotumab vedotine gelijktijdig wordt toegediend met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. boceprevir, claritromycine, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycine, voriconazol).

Krachtige CYP3A4-inductoren: rifampicine (een krachtige CYP3A4-inductor) gelijktijdig toegediend met een ander ADC dat MMAE bevat, verhoogde de blootstelling aan MMAE, zonder verandering in blootstelling aan ADC. Gelijktijdig gebruik van krachtige inductoren van CYP3A4 met tisotumab vedotine zal waarschijnlijk resulteren in vergelijkbare effecten op ongeconjugeerde MMAE en ADC.

Gevoelige CYP3A4-substraten: een ander ADC dat MMAE bevat gelijktijdig toegediend met midazolam (een gevoelig CYP3A4-substraat) had geen invloed op de blootstelling aan midazolam. Naar verwachting verandert ook tisotumab vedotine de blootstelling aan geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4-enzymen niet.

In-vitro-onderzoeken

Transporteiwitsystemen: MMAE is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp), maar geen remmer van P-gp.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen en mannen

Vóór aanvang van de behandeling met Tivdak dient de zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden te worden gecontroleerd. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen het advies te krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 2 maanden na stopzetting van de behandeling.

Mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, dienen het advies te krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de

laatste dosis Tivdak.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tisotumab vedotine bij zwangere vrouwen.

Gebaseerd op het werkingsmechanisme en bevindingen uit dieronderzoek kan tisotumab vedotine embryofoetale schade veroorzaken bij toediening aan een zwangere vrouw, waaronder embryofoetale toxiciteit en structurele misvormingen (zie rubriek 5.3).

Tivdak mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met tisotumab vedotine noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tisotumab vedotine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met Tivdak en gedurende ten minste 3 weken na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Gebaseerd op bevindingen uit dieronderzoek kan tisotumab vedotine de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen verminderen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tisotumab vedotine heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege mogelijke bijwerkingen zoals oculaire bijwerkingen en perifere neuropathie (zie rubriek 4.4 en 4.8) dienen patiënten het advies te krijgen om voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines totdat ze er zeker van zijn dat Tivdak geen nadelige invloed op hen heeft. Bij het beoordelen van het vermogen van de patiënt om taken uit te voeren die beoordelings-, motorische of cognitieve vaardigheden vereisen, dient rekening te worden gehouden met de klinische toestand van de patiënt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tenzij anders vermeld zijn de frequenties van de bijwerkingen gebaseerd op de frequenties van bijwerkingen ongeacht de oorzaak, vastgesteld bij 425 patiënten die in klinische onderzoeken werden blootgesteld aan ten minste één dosis tisotumab vedotine 2 mg/kg intraveneus gedurende een mediane duur van 3,7 maanden.

De vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 25\%$) waren perifere neuropathie (39%), nausea (37%), bloedneus (33%), conjunctivitis (32%), alopecia (31%), anemie (27%) en diarree (25%).

Ernstige (graad ≥ 3) bijwerkingen traden op bij 56% van de patiënten. De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen ($\geq 2\%$) waren anemie (10%), perifere neuropathie (6%), vermoeidheid (5%), buikpijn (3%), neutropenie (3%), braken (2%), asthenie (2%) en diarree (2%).

Ernstige bijwerkingen traden op bij 37% van de patiënten. De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen ($\geq 2\%$) waren buikpijn (2%), constipatie (2%), pyrexie (2%), perifere neuropathie (2%) en braken (2%). Letale bijwerkingen traden op bij 2% van de patiënten.

Bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling traden op bij 15% van de patiënten die tisotumab vedotine kregen; de vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling ($\geq 2\%$) waren perifere neuropathie (7%), conjunctivitis (2%) en keratitis (2%).

Bijwerkingen die leidden tot onderbreking van de dosis traden op bij 37% van de patiënten; de vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot onderbreking van de dosis ($\geq 2\%$) waren conjunctivitis (6%), perifere neuropathie (6%) en keratitis (3%).

Bijwerkingen die leidden tot verlaging van de dosis traden op bij 25% van de patiënten; de vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot verlaging van de dosis ($\geq 2\%$) waren perifere neuropathie (6%), conjunctivitis (5%) en keratitis (3%).

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die werden waargenomen tijdens klinische onderzoeken voor tisotumab vedotine worden vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en voorkeursterm (zie tabel 3). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen vermeld onder de frequentie categorieën van: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende frequentie.

Tabel 3: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Anemie
	Vaak	Neutropenie
	Soms	Febriële neutropenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Perifere neuropathie ¹
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Conjunctivitis, droog oog ² , keratitis
	Vaak	Oogirritatie ³ , blefaritis, keratitis punctata, ulceratieve keratitis, oog pruritus, oculaire hyperemie, conjunctivaal ulcus, entropion, conjunctiva hyperemie, episcleritis, Meibom-ontsteking
	Soms	Cornea-erosie, trichiasis, fluoresceïne hoornvlieskleuring aanwezig, conjunctivaal litteken, keratopathie, conjunctiva-aandoening, conjunctiva-erosie, ooglid-oedeem, madarose, disfunctie van klieren van Meibom, periorbitaal oedeem, symblepharon, chalazion, conjunctivale schaafwond, conjunctivaal oedeem, corneadegeneratie, hoornvliesirritatie, cornea-opaciteit, cornealitteken, corneaverdunning, erytheem van het ooglid, schilferige ooglidrand, niet-infectieuze conjunctivitis, zwelling van ooglid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Bloedneus
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea ⁴ , diarree ⁵ , constipatie, buikpijn ⁶ , braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Alopecia, rash ⁷ , pruritus
	Soms	Erythema multiforme, bulleuze dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid, pyrexie, asthenie

¹ Perifere neuropathie omvat perifere sensorische neuropathie, neuropathie perifeer, paresthesie, perifere sensimotorische neuropathie, spierzwakte, perifere motorische neuropathie, hypo-esthesie,

loopstoornis, neuralgie, branderig gevoel, demyeliniserende polyneuropathie, neurotoxiciteit, polyneuropathie, gevoelsverlies en brandend gevoel van de huid

²Droog oog omvat droog oog en traanproductie verhoogd

³Oogirritatie omvat oogafscheiding, oogpijn, oogirritatie en oogedeem

⁴Nausea omvat nausea en braakneiging

⁵Diarree omvat diarree en gastro-enteritis

⁶Buikpijn omvat buikpijn, bovenbuikpijn, abdominaal ongemak, pijn laag in de onderbuik en buikgevoeligheid

⁷Rash omvat rash, rash maculo-papulair, erytheem, eczeem, rash vlekkelig, acneïforme dermatitis, pustuleuze rash, urticaria, dermatitis, dermatitis allergisch, rash erythemateus, huidirritatie en huidtoxiciteit

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Oculaire bijwerkingen

In klinische onderzoeken traden oculaire bijwerkingen op bij 55% van de 425 patiënten met baarmoederhalskanker die werden behandeld met tisotumab vedotine. De vaakst voorkomende oculaire bijwerkingen waren conjunctivitis (32%), droog oog (17%), keratitis (12%) en blefaritis (5%). Oculaire bijwerkingen van graad 3 traden op bij 3% van de patiënten. Gevallen van ulceratieve keratitis van graad 3 werden gemeld bij 1,2% van de patiënten. Oculaire bijwerkingen van graad 4 traden op bij 0,2% van de patiënten, waaronder ulceratieve keratitis.

De mediane tijd tot het ontstaan van het eerste voorval van een oculaire bijwerking van welke graad dan ook bedroeg 1,2 maanden (spreiding: 0 tot 17,1). Oculaire bijwerkingen leidden tot stopzetting van de behandeling bij 6%, onderbreking van de dosis bij 13% en verlaging van de dosis bij 12% van de patiënten. Bij de patiënten met oculaire bijwerkingen waren de bijwerkingen bij de laatste follow-up bij 59% volledig verdwenen en bij 31% gedeeltelijk verbeterd. Van de patiënten die bij de laatste follow-up nog steeds oculaire bijwerkingen hadden, had 28% van de patiënten maximaal graad 1, 10% maximaal graad 2 en 3% maximaal graad 3. Bij patiënten bij wie de voorvallen verdwenen, bedroeg de mediane tijd tot verdwijnen 0,59 maand (spreiding: 0 tot 12,6) (zie rubriek 4.4).

Perifere neuropathie

In klinische onderzoeken trad perifere neuropathie op bij 39% van de 425 patiënten met baarmoederhalskanker die werden behandeld met tisotumab vedotine; 6% was van graad 3. De vaakst voorkomende voorvallen van perifere neuropathie van alle graden waren perifere sensorische neuropathie (23%), neuropathie perifeer (5%), paresthesie (4%), perifere sensimotorische neuropathie (3%) en spierzwakte (3%).

De mediane tijd tot het ontstaan van het eerste voorval van perifere neuropathie van welke graad dan ook bedroeg 2,4 maanden (spreiding: 0 tot 11,3). Bij de patiënten met perifere neuropathie was dit bij de laatste follow-up bij 18% volledig verdwenen en bij 21% gedeeltelijk verbeterd. Van de patiënten die bij de laatste follow-up nog steeds perifere neuropathie hadden, had 45% van de patiënten maximaal graad 1, 27% maximaal graad 2 en 10% maximaal graad 3. Bij patiënten bij wie de voorvallen verdwenen, bedroeg de mediane tijd tot verdwijnen 0,72 maand (spreiding: 0 tot 20,7) (zie rubriek 4.4).

Ernstige bijwerkingen van de huid

In klinische onderzoeken traden ernstige bijwerkingen van de huid op bij 1,6% van de 425 patiënten met baarmoederhalskanker die werden behandeld met tisotumab vedotine, waaronder erythema multiforme (0,7%), bulleuze dermatitis (0,5%) en SJS (0,5%). Ernstige bijwerkingen van de huid van graad ≥ 3 traden op bij 0,5% van de patiënten, onder wie 1 patiënt met een fatale afloop.

De mediane tijd tot het ontstaan van het eerste voorval van ernstige bijwerkingen van de huid bedroeg 0,2 maand (spreiding: 0,1 tot 0,9). Bij de patiënten met ernstige bijwerkingen van de huid waren deze bij de laatste follow-up bij 43% volledig verdwenen. Bij patiënten bij wie de voorvallen verdwenen, bedroeg de mediane tijd tot verdwijning 0,79 maand (spreiding: 0,5 tot 2,3).

Gastro-intestinale bijwerkingen

Nausea, diarree, constipatie, buikpijn en braken waren de vaakst voorkomende gastro-intestinale aandoeningen van alle graden die werden gemeld bij de 425 patiënten met baarmoederhalskanker die werden behandeld met tisotumab vedotine. Nausea trad op bij 37% van de patiënten en was van graad ≥ 3 bij 1% van de patiënten. Diarree trad op bij 25% van de patiënten en was van graad ≥ 3 bij 2% van de patiënten. Constipatie trad op bij 24% van de patiënten en was van graad ≥ 3 bij 1% van de patiënten. Buikpijn trad op bij 22% van de patiënten en was van graad ≥ 3 bij 3% van de patiënten. Braken trad op bij 20% van de patiënten en was van graad ≥ 3 bij 2% van de patiënten.

Speciale populaties

Ouderen

Van de 425 patiënten met baarmoederhalskanker die in klinische onderzoeken werden behandeld met tisotumab vedotine, waren er 60 (14%) ≥ 65 jaar. Bijwerkingen van graad ≥ 3 traden op bij 60% van de patiënten ≥ 65 jaar en bij 55% van de patiënten < 65 jaar. Ernstige bijwerkingen traden op bij 35% van de patiënten ≥ 65 jaar en bij 38% van de patiënten < 65 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend voor overdosering met tisotumab vedotine. In het geval van overdosering dient de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd op bijwerkingen en dient een ondersteunende behandeling te worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, overige monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, ATC-code: L01FX23

Werkingsmechanisme

Tisotumab vedotine is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC) dat zich richt tegen weefselfactor (*tissue factor*, TF), een eiwit op het oppervlak van cellen dat vergeleken met normaal weefsel in verhoogde concentraties op verscheidene solide tumoren tot expressie wordt gebracht. Het kleine molecuul, MMAE, is een microtubuli-ontregelend middel, dat door middel van een protease-splitsbare linker aan het antilichaam is gebonden. Tisotumab vedotine bindt aan tumorcellen die TF tot expressie brengen, het ADC-TF-complex wordt geïnternaliseerd en er komt lokaal MMAE vrij door proteolytische splitsing. MMAE ontregelt het netwerk van microtubuli van actief delende cellen, wat leidt tot stillegging van de celdeling en apoptotische celdood.

Met tisotumab en/of tisotumab vedotine is *in-vitro* directe cytotoxiciteit in cellen waarin TF tot expressie komt, *bystander* cytotoxiciteit, antilichaam-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit, antilichaam-afhankelijke cellulaire fagocytose en immunogene celdood aangetoond.

Immunogeniciteit

Antilichamen tegen het geneesmiddel (*anti-drug antibodies*, ADA's) werden vaak gedetecteerd (5% in klinische onderzoeken). Er werden geen aanwijzingen voor de impact van ADA's op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid waargenomen. De gegevens zijn echter nog beperkt.

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van tisotumab vedotine (2 mg/kg om de 3 weken) op het QTc-interval werd geëvalueerd bij 153 patiënten. Bij de dosis van 2 mg/kg om de 3 weken had tisotumab vedotine geen klinisch betekenisvol effect op de verlenging van het QTc-interval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Baarmoederhalskanker

SGNTV-003

De werkzaamheid van tisotumab vedotine werd geëvalueerd in een open-label, multicentrisch, gerandomiseerd fase 3-onderzoek (SGNTV-003) bij 502 patiënten met gerecidiveerde of gemetastaseerde baarmoederhalskanker die een of twee eerdere systemische behandelingen hadden gekregen, waaronder doublet-chemotherapie (patiënten zonder eerdere blootstelling aan platina waren toegestaan) met of zonder bevacizumab en een anti-PD-1/PD-L1-middel indien ze in aanmerking kwamen en beschikbaar waren. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar 2 mg/kg intraveneuze tisotumab vedotine om de 3 weken of chemotherapie naar keuze van de onderzoeker (topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan of pemetrexed) tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

De randomisatie werd gestratificeerd naar ECOG-prestatiestatus (0 vs. 1), eerdere toediening van bevacizumab (ja vs. nee), regio (VS, EU, overige) en eerdere toediening van anti-PD-1 of anti-PD-L1 (ja vs. nee). Beoordelingen van de tumorrespons werden gedurende de eerste 30 weken uitgevoerd om de 6 weken en daarna om de 12 weken.

Patiënten werden van het onderzoek uitgesloten als ze een primaire neuro-endocriene, lymfoïde of sarcomatoïde histologie, een klinisch significante actieve aandoening van het oogoppervlak, een eerdere episode van cicatriciële conjunctivitis of oculair SJS, perifere neuropathie van graad ≥ 2 , klinisch significante bloedingsproblemen of -risico's, waaronder bekende stollingsstoornissen, diffuse alveolaire hemorragie als gevolg van vasculitis en bekende hemorragische diathese, of significante cardiovasculaire problemen of risico's hadden.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was totale overleving (*overall survival*, OS). De belangrijkste secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (*progression free survival*, PFS) en het percentage bevestigde objectieve respons (*objective response rate*, ORR) zoals beoordeeld door de onderzoeker met behulp van RECIST v1.1.

Van de 502 gerandomiseerde patiënten was de mediane leeftijd 50 jaar (spreiding: 26 tot 80); 49% was wit, 36% was Aziatisch en 2% was zwart. Zeventien procent van de patiënten was ≥ 65 jaar. Twintig procent van de patiënten was van Spaans/Portugese of Latijns-Amerikaanse afkomst. Drieënzestig procent van de patiënten had plaveiselcelcarcinoom, 32% had adenocarcinoom en 5% had een adenosquameuze histologie. De ECOG-prestatiestatus was 0 (54%) of 1 (46%). Eenenzestig procent van de patiënten had 1 eerdere lijn systemische behandeling gekregen en 38% 2 eerdere lijnen systemische behandeling. Zes patiënten (1,2%) hadden geen eerdere behandeling met platina-bevattende chemotherapie gehad en 496 patiënten (99%) hadden wel een eerdere behandeling met platina-bevattende chemotherapie gehad bij recidief of metastase. Vierenzestig procent van de patiënten had bevacizumab gekregen en 27% van de patiënten had een anti-PD-1 of anti-PD-L1 in het kader van hun eerdere systemische behandeling gekregen.

Bij een mediane follow-upduur van 10,8 maanden (95%-BI: 10,3 tot 11,6), werd in SGNTV-003 een statistisch significante verbetering in de OS, PFS en ORR aangetoond voor patiënten die werden behandeld met tisotumab vedotine vergeleken met chemotherapie. De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 4 en figuur 1 en 2.

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten in SGNTV-003

Eindpunt	Tisotumab vedotine N=253	Chemotherapie N=249
Totale overleving		
Aantal (%) patiënten met voorvallen	123 (48,6)	140 (56,2)
Mediaan in maanden (95%-BI)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Hazardratio (95%-BI)	0,70 (0,54; 0,89)	
2-zijdige p-waarde	0,0038 ¹	
Progressievrije overleving²		
Aantal (%) patiënten met voorvallen	198 (78,3)	194 (77,9)
Mediaan in maanden (95%-BI)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Hazardratio (95%-BI)	0,67 (0,54; 0,82)	
2-zijdige p-waarde	<0,0001 ³	
Percentage bevestigde objectieve respons (CR + PR)²		
ORR (%) (95%-BI)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Duur van de respons⁴		
Mediaan in maanden (95%-BI)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8; NB)

BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; NB = niet bereikt; ORR = percentage objectieve respons; PR = partiële respons.

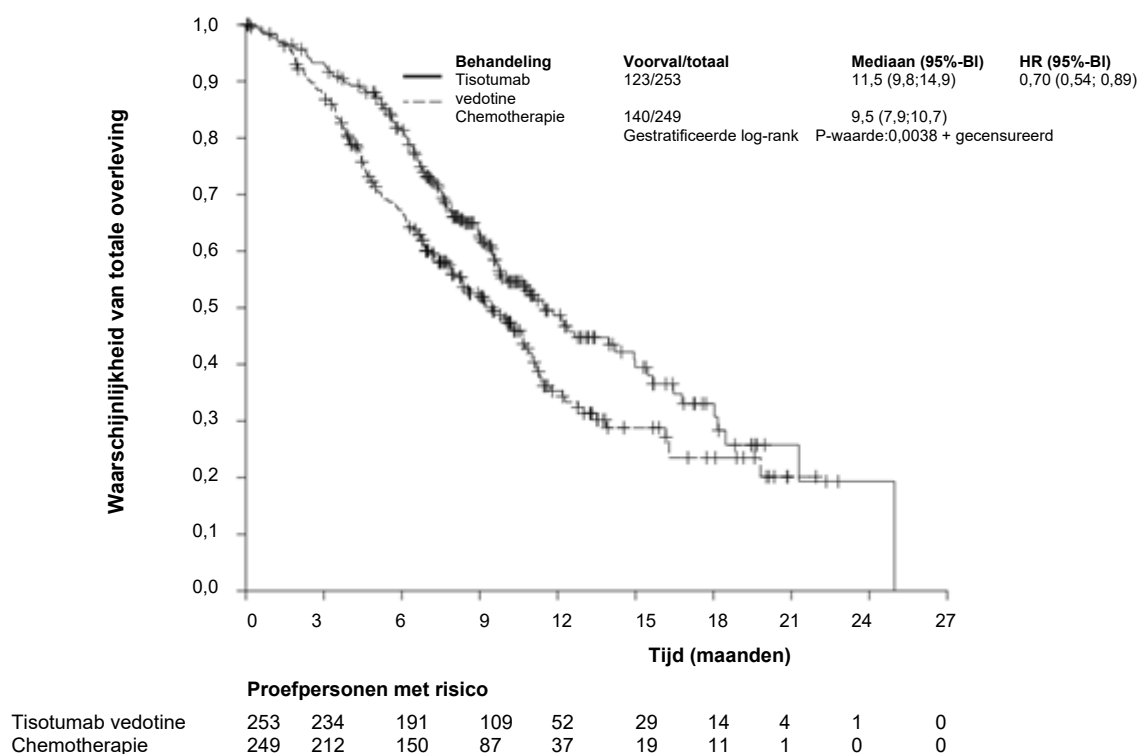
¹De drempel voor statistische significantie is 0,0226 (2-zijdig)

²Geëvalueerd door beoordeling van de onderzoeker met RECIST v1.1

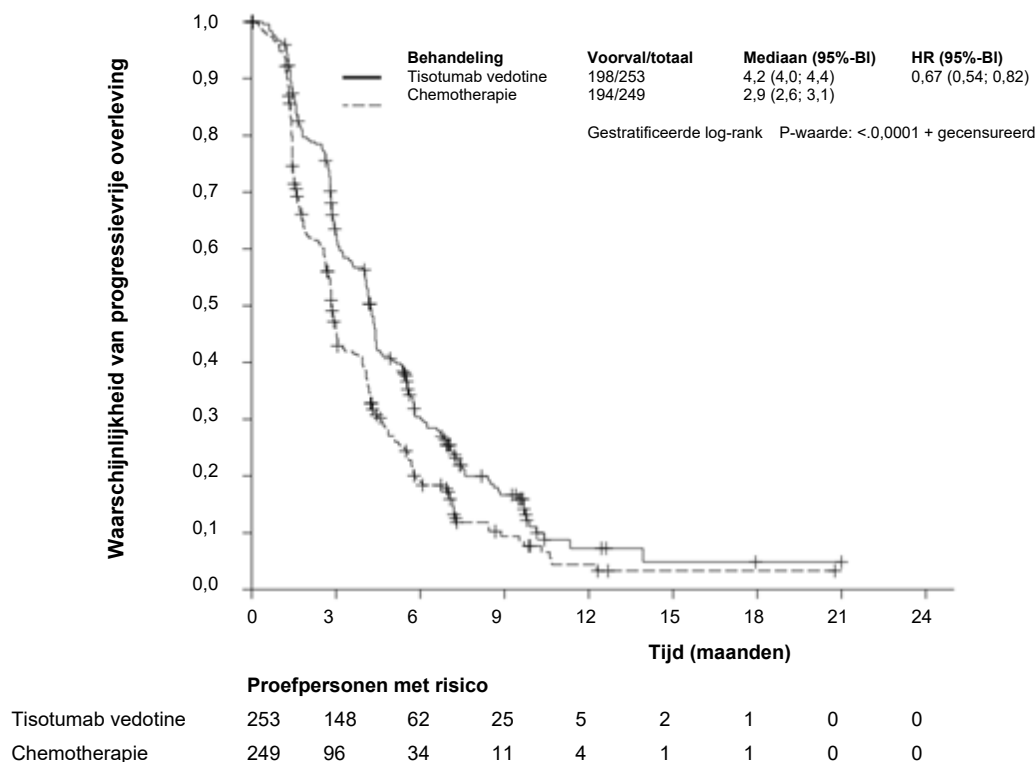
³De drempel voor statistische significantie is 0,0453 (2-zijdig)

⁴Gebaseerd op patiënten met een beste objectieve respons, zoals bevestigde complete of partiële respons (n=45 voor tisotumab vedotine, n=13 voor chemotherapie)

Figuur 1. Kaplan-Meier-curve voor totale overleving



Figuur 2. Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving



De werkzaamheidsresultaten voor de OS en PFS kwamen in de vooraf gespecificeerde patiëntensubgroepen over het algemeen overeen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tivdak in alle subgroepen van pediatrische patiënten met baarmoederhalskanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Gebaseerd op een farmacokinetische populatie-analyse wordt het centrale distributievolume van tisotumab vedotine geschat op 3,10 l.

In-vitro lag de binding van MMAE aan humane plasma-eiwitten tussen de 68 en 82%.

Biotransformatie

Het katabolisme van tisotumab vedotine is niet onderzocht bij mensen; naar verwachting ondergaat het echter katabolisme tot kleine peptiden, aminozuren, ongeconjugeerde MMAE en aan ongeconjugeerde MMAE verwante metabolieten. Tisotumab vedotine zet MMAE vrij door middel van proteolytische splitsing en MMAE wordt *in vitro* voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. *In-vivo*-gegevens bij dieren en mensen wijzen erop dat slechts een klein deel van het MMAE dat vrijkomt van tisotumab vedotine wordt gemetaboliseerd. De concentraties MMAE-metabolieten zijn niet gemeten in plasma van mensen.

Eliminatie

Gebaseerd op een farmacokinetische populatie-analyse bedraagt de mediane terminale halfwaardetijd

van tisotumab vedotine ongeveer 4,04 dagen en de terminale halfwaardetijd van MMAE ongeveer 2,56 dagen. De lineaire klaring van tisotumab vedotine is geschat op 1,42 l/dag en na een dosis van 2 mg/kg wordt naar schatting ongeveer 60% van de dosis geëlimineerd door lineaire klaring. De klaring van ongeconjugeerde MMAE is geschat op 42,8 l/dag. De eliminatie van MMAE blijkt te worden beperkt door de snelheid waarmee het vrijkomt uit tisotumab vedotine.

Excretie

De excretie van tisotumab vedotine is niet volledig gekarakteriseerd. Na een enkelvoudige dosis van een ander ADC dat MMAE bevat, werd 17% van de totale MMAE over een periode van 1 week teruggevonden in de feces en 6% in de urine, voornamelijk als ongewijzigd geneesmiddel. Na toediening van tisotumab vedotine wordt een vergelijkbaar excretieprofiel van MMAE verwacht.

Specifieke populaties

Ouderen

Gebaseerd op een farmacokinetische populatie-analyse heeft leeftijd (21 tot 81 jaar) geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van tisotumab vedotine.

Geslacht

Gebaseerd op een farmacokinetische populatie-analyse heeft geslacht geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van tisotumab vedotine.

Verminderde nierfunctie

Gebaseerd op een farmacokinetische populatie-analyse werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in blootstellingen aan tisotumab vedotine en MMAE waargenomen bij patiënten met een licht verminderde (creatinineklaring; CrCL >60-90 ml/min, n=142) of matig verminderde (CrCL 30-60 ml/min, n=42) nierfunctie vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. Het effect van een ernstig verminderde nierfunctie of terminaal nierfalen met of zonder dialyse op de farmacokinetiek van tisotumab vedotine en ongeconjugeerde MMAE is onbekend.

Verminderde leverfunctie

Gebaseerd op een farmacokinetische populatie-analyse werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in blootstellingen aan tisotumab vedotine waargenomen bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (totaal bilirubine >1 tot $1,5 \times \text{ULN}$ en elke ASAT, of totaal bilirubine $\leq \text{ULN}$ en ASAT >ULN, n=58) vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie, terwijl de blootstellingen aan MMAE bij een licht verminderde leverfunctie 37% hoger waren dan bij een normale leverfunctie. Het effect van een matig of ernstig verminderde leverfunctie of levertransplantatie op de farmacokinetiek van tisotumab vedotine of ongeconjugeerde MMAE is onbekend.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

In een blootstelling-responsanalyse bij 2 mg/kg om de 3 weken ging een hogere blootstelling aan tisotumab vedotine gepaard met een hogere incidentie van sommige bijwerkingen (bijv. oculaire bijwerkingen van graad ≥ 2) en ging een lagere blootstelling gepaard met een lagere werkzaamheid.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Er werden onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering uitgevoerd met tisotumab vedotine bij ongeveer 2,3-4,3 keer de humane oppervlakte onder de curve (*area under the curve*, AUC) met de aanbevolen klinische dosis. In een onderzoek met herhaalde dosering bij apen (13 weken durend) werden huidletsels opgemerkt bij ≥ 3 mg/kg. Tegen het einde van een 6 weken durende herstelperiode waren de huidveranderingen volledig omkeerbaar. Bij zowel ratten als cynomolgus-aper leidde toediening van MMAE en tisotumab vedotine (alleen apen die een dosis ≥ 3 mg/kg kregen) tot

omkeerbare beenmergtoxiciteit en ermee gepaard gaande effecten op perifere bloedcellen. Na behandeling met tisotumab vedotine bij apen (13 weken) werden rode of gezwollen ogen en conjunctiva (met of zonder afscheiding) en/of conjunctivitis waargenomen bij 5 mg/kg. Deze bevindingen waren na een 6 weken durende herstelperiode omkeerbaar.

Carcinogeniciteit

Er is geen onderzoek met tisotumab vedotine of MMAE naar carcinogeniciteit bij dieren uitgevoerd.

Genotoxiciteit

In het *in-vivo*-onderzoek bij ratten met een beenmergmicronucleustest was MMAE positief voor genotoxiciteit middels een aneugenisch mechanisme.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er is geen specifiek vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren met tisotumab vedotine of MMAE uitgevoerd. De resultaten van onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering wijzen er echter op dat tisotumab vedotine de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid kan verminderen.

De resultaten van een 13 weken durend onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij cynomolgus-aper die tisotumab vedotine kregen toegediend, hebben seminifereuze tubulaire atrofie van de testes en afwezigheid van sperma, een afgenomen spermagehalte en epitheliale vacuolatie in de epididymides aangetoond. De veranderingen gingen gepaard met een afgenomen omvang van de testes, en er werden een verminderde of totaal afwezige spermatelling en spermamotiliteit waargenomen bij doses van 1, 3 en 5 mg/kg, wat overeenkomt met 0,5 tot 4 keer de systemische blootstelling bij de mens (gebaseerd op de AUC) bij de klinisch aanbevolen dosis. Er was een gedeeltelijk herstel van de testes- en epididymidesbevindingen bij 3 en 5 mg/kg, en volledig herstel bij 1 mg/kg na een periode van 6 weken na de dosis.

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering met andere ADC's die MMAE bevatten werden effecten op de eierstokken waargenomen. Een lichte tot matige afname in of afwezigheid van secundaire en tertiaire ovariële follikels werd waargenomen bij jonge vrouwelijke cynomolgus-aper bij doses ≥ 3 mg/kg per week gedurende 4 weken. Zes weken na het einde van de toediening vertoonden deze effecten bewijs voor herstel en werden er geen veranderingen in primordiale follikels waargenomen.

Met tisotumab vedotine is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd om het effect op de reproductie en foetale ontwikkeling te evalueren. Gebaseerd op het werkingsmechanisme en de bevindingen uit dieronderzoek zou tisotumab vedotine embryofetale schade kunnen veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Intraveneuze toediening van MMAE aan drachtige ratten tijdens de organogenese (dag 6 en 13 van de dracht) leidde tot een toename van het totale aantal resorpties, verlies na de innesteling, vroeggeboorte, verlies van levensvatbare foetussen en teratogene embryofetale toxiciteit bij een dosis van 0,2 mg/kg (ongeveer 0,5 keer de AUC bij de mens met de aanbevolen dosis).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinehydrochloridemonohydraat
Sacharose
D-mannitol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

5 jaar

Gereconstitueerde oplossing in de flacon

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de gereconstitueerde oplossing zijn aangetoond gedurende maximaal 24 uur bij 2°C tot 8°C of gedurende maximaal 8 uur bij 9°C tot 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de reconstitutiemethode het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien de gereconstitueerde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Verdunde oplossing in de infuuszak

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de verdunde oplossing zijn aangetoond voor de perioden vermeld in tabel 5.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de verdunde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Tabel 5: Gekoelde bewaarcondities voor verdunde Tivdak-oplossing

Oplosmiddel gebruikt om de oplossing voor infusie te bereiden	Bewaarcondities voor verdunde Tivdak-oplossing (inclusief infusietijd)
Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) voor injectie	Maximaal 18 uur bij 2°C tot 8°C
Dextrose 50 mg/ml (5%) voor injectie	Maximaal 24 uur bij 2°C tot 8°C
Ringer-lactaatoplossing voor injectie	Maximaal 12 uur bij 2°C tot 8°C

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon van 10 ml van type I-glas met grijze butylrubber stop, plug en bovenkant, 20 mm afdichting met zilverkleurige aluminium dop en granaatrode schijf. Elke doos bevat 1 flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie in flacon met enkelvoudige dosis

1. Volg de procedures voor de correcte hantering en verwijdering van cytotoxische

- geneesmiddelen.
2. Gebruik een passende aseptische techniek voor de reconstitutie en de bereiding van toe te dienen oplossingen.
 3. Bereken de aanbevolen dosis gebaseerd op het werkelijke lichaamsgewicht van de patiënt om het aantal benodigde flacons te bepalen.
 4. Reconstitueer elke flacon van 40 mg met 4 ml steriel water voor injectie, resulterend in 10 mg/ml Tivdak.
 5. Draai elke flacon zachtjes rond totdat de inhoud volledig is opgelost. Laat de gereconstitueerde flacon(s) rusten. De flacon niet schudden. Niet blootstellen aan direct zonlicht.
 6. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring, indien de oplossing en houder dat toelaten. De gereconstitueerde oplossing dient helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot bruineel en vrij van zichtbare deeltjes te zijn. Voer flacons met zichtbare deeltjes of verkleuring af.
 7. Gebaseerd op de berekende dosishoeveelheid dient de gereconstitueerde oplossing uit de flacon(s) onmiddellijk aan de infuuszak te worden toegevoegd. Dit product bevat geen conserveringsmiddel. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, kunnen gereconstitueerde flacons gedurende maximaal 24 uur vóór verdunning gekoeld worden bewaard bij 2°C tot 8°C of op kamertemperatuur (9°C tot 25°C) gedurende maximaal 8 uur vóór verdunning. Niet in de vriezer bewaren. Voer ongebruikte flacons met gereconstitueerde oplossing na de aanbevolen bewaartijd af.

Verdunning in infuuszak

8. Trek de berekende dosishoeveelheid van de gereconstitueerde oplossing uit de flacon(s) op en breng deze over naar een infuuszak.
9. Verdun Tivdak met een van de volgende producten: dextrose 50 mg/ml (5%), natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of Ringer-lactaatoplossing voor injectie. De infuuszak dient groot genoeg te zijn om voldoende verdunningsmiddel te bevatten voor een uiteindelijke concentratie van 0,7 mg/ml tot 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Meng de verdunde oplossing door de infuuszak voorzichtig om te keren. De zak niet schudden. Niet blootstellen aan direct zonlicht.
11. Inspecteer de infuuszak vóór het gebruik visueel op deeltjes of verkleuring. De gereconstitueerde oplossing dient helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot bruineel en vrij van zichtbare deeltjes te zijn. De infuuszak niet gebruiken indien deeltjes of verkleuring worden/wordt waargenomen.
12. Indien in een flacon met een enkelvoudige dosis een ongebruikt gedeelte achtergebleven is, dient dit te worden afgevoerd.

Toediening

13. Bevestig de toediening van steroïde en vaatvernauwende oogdruppels (zie rubriek 4.2).
14. Breng na toediening van de vaatvernauwende oogdruppels coldpacks volledig over de ogen aan, en laat ze tijdens de infusie en tot 30 minuten na de infusie op hun plaats. Verwissel de coldpacks gedurende de infusie, indien nodig, om ervoor te zorgen dat het ooggebied koel blijft (zie rubriek 4.2).
15. Dien het infuus onmiddellijk toe gedurende 30 minuten via een intraveneuze lijn met een in-line filter van 0,2 micrometer.
16. Indien het infuus niet onmiddellijk wordt toegediend, bewaar de verdunde Tivdak-oplossing dan in de koelkast zoals vermeld in tabel 5 (zie rubriek 6.3). Voer de oplossing af indien de bewaartijd deze grenzen overschrijdt. Niet in de vriezer bewaren. Nadat de verdunde Tivdak-infusieoplossing uit de koelkast is gehaald, dient de toediening binnen 4 uur (inclusief de infusietijd) te worden voltooid.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1911/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN
HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Zwitserland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Denemarken

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tivdak 40 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
tisotumab vedotine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén flacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 40 mg tisotumab vedotine.
Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 10 mg tisotumab vedotine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: D-mannitol, L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, sacharose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**Voor intraveneuze infusie na reconstitutie**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Niet schudden.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch: met de nodige voorzichtigheid hanteren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1911/001

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Tivdak 40 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

tisotumab vedotine

Voor intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Uitsluitend voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

40 mg

6. OVERIGE

Cytotoxisch

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tivdak 40 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie tisotumab vedotine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tivdak en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tivdak en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tivdak is een geneesmiddel tegen kanker. Het bevat de werkzame stof tisotumab vedotine.

Het wordt gebruikt bij volwassenen om baarmoederhalskanker te behandelen. Mensen krijgen Tivdak wanneer hun kanker is teruggekeerd of is uitgezaaid na een eerdere behandeling tegen kanker.

De werkzame stof in Tivdak is een soort eiwit dat is ontwikkeld om een specifiek doelwit te herkennen en zich eraan te hechten (monoklonaal antilichaam). Dit is gekoppeld aan een stof die bedoeld is om kankercellen te doden (MMAE). Het monoklonale antilichaam hecht zich aan een eiwit dat weefselfactor wordt genoemd. Dit eiwit zit in grote hoeveelheden op het oppervlak van veel soorten kankercellen. Het monoklonale antilichaam levert MMAE in de kankercellen af. Zodra het zich in de kankercellen bevindt, doodt MMAE de kankercellen. Dit gebeurt door ervoor te zorgen dat de kankercellen niet meer kunnen delen en groeien. Tivdak helpt ook het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam) om de kankercellen aan te vallen. Deze acties samen vertragen waarschijnlijk de verdere ontwikkeling van de ziekte.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Vertel uw zorgverlener voordat u Tivdak krijgt over al uw medische ziektes, ook als u:

- eerder problemen met zien of uw ogen heeft gehad

- een zenuwbeschadiging heeft die een doof of tintelend gevoel in uw handen of voeten veroorzaakt (perifere neuropathie)
- leverproblemen heeft

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Oogproblemen

Tivdak kan oogproblemen veroorzaken. U kunt last krijgen van droge ogen, jeukende ogen, het gevoel alsof er iets in uw oog zit, rode ogen, oogpijn, meer tranen dan anders, moeite om uw oog open te krijgen, vocht (afscheiding) of schilfering rond uw oog, oogirritatie, branderig of stekend gevoel in het oog, minder goed zien of heel erg gevoelig zijn voor licht.

Voordat u met Tivdak begint, wordt u doorverwezen naar een oogarts voor een oogonderzoek. Uw arts zal voordat elke infusie (druppelinfuus) aan u wordt toegediend uw ogen controleren en vragen of u tekenen of klachten van oogproblemen heeft. Krijgt u nieuwe klachten aan uw oog? Of worden de klachten die u al had erger? Dan kunt u worden doorverwezen naar een oogarts. Heeft u oogproblemen?, Dan kan uw arts de behandeling stoppen of uw dosis verlagen totdat de tekenen of klachten zijn verbeterd. Wordt uw oogprobleem erger? Dan stopt uw arts misschien uw behandeling.

Uw arts schrijft u 3 verschillende soorten oogdruppels voor, voordat u met de behandeling met Tivdak begint.

Breng de oogdruppels elke keer dat u Tivdak krijgt toegediend mee. Gebruik ze zoals uw arts u heeft verteld. Zo verlaagt u het risico op oogproblemen:

- u moet vanaf 1 dag vóór elke infusie 3 keer per dag 1 steroïde druppel in elk oog gebruiken. Dit moet u blijven doen zoals u arts u heeft verteld tot 3 dagen na elke infusie u moet vlak voor elke infusie oogdruppels in elk oog gebruiken die de bloedvaten nauwer maken
- u moet meerdere keren per dag smerende oogdruppels gebruiken. Dit moet u tijdens de hele behandeling en tijdens de 30 dagen na uw laatste dosis Tivdak blijven doen.

Vóór de infusie worden er koude zakjes (coldpacks) op uw ogen gelegd en deze worden gebruikt tijdens en tot 30 minuten na de infusie.

Draag geen contactlenzen tijdens uw hele behandeling met Tivdak, tenzij uw arts u heeft verteld dat u ze wel mag gebruiken.

Zenuwproblemen

Tivdak kan zenuwproblemen (neuropathie) veroorzaken. U kunt last krijgen van gevoelloosheid of een tintelend of branderig gevoel in uw handen of voeten of spierzwakte. Vertel het uw arts direct als u klachten van zenuwproblemen heeft. Gebeurt dit? Dan kan uw arts uw behandeling stoppen of uw dosis verlagen totdat de klachten zijn verbeterd. Worden uw klachten erger? Dan stopt uw arts misschien uw behandeling.

Huidproblemen

Tivdak kan ernstige huidproblemen veroorzaken, zoals Stevens-Johnson-syndroom (een erge ziekte die meestal ontstaat door een medicijn of infectie), vorming van rode plekken op de huid (erythema multiforme) en blaarvorming van de huid (bulleuze dermatitis). Tekenen en klachten zijn een huiduitslag die eruitziet als ringen (schietschijfletsels), blaarvorming of schilfering van de huid, pijnlijke wondjes of zweertjes in uw mond, neus, keel of geslachtsgebied, koorts of griepachtige symptomen, of gezwollen lymfeklieren. Heeft u last van tekenen en klachten van ernstige huidreacties? Vertel dit direct aan uw arts. Uw arts kan de behandeling stoppen totdat hij/zij de oorzaak van deze klachten bepaalt. Is uw huidreactie erger geworden en herkend door de arts? Dan stopt uw arts misschien uw behandeling.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Tivdak nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts.

Vertel het uw arts als u geneesmiddelen voor schimmelinfecties (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol) of virale infecties (bijvoorbeeld boceprevir, cobicistat, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir) inneemt. Deze geneesmiddelen kunnen de hoeveelheid Tivdak in uw bloed verhogen. Neemt u deze geneesmiddelen normaal gesproken in? Dan kan uw arts deze veranderen en u tijdens uw behandeling een ander geneesmiddel voorschrijven.

Vertel het uw arts als u geneesmiddelen voor bacteriële infecties (bijvoorbeeld claritromycine, telitromycine, rifampicine) inneemt. Deze geneesmiddelen kunnen de hoeveelheid Tivdak in uw bloed verhogen of verlagen. Neemt u deze geneesmiddelen normaal gesproken in? Dan kan uw arts deze veranderen en u tijdens uw behandeling een ander geneesmiddel voorschrijven.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u met dit geneesmiddel begint.

Tivdak kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby. U mag dit geneesmiddel niet gebruiken als u zwanger bent.

Bent u een vrouw die Tivdak gebruikt en kunt u zwanger worden? Dan moet u betrouwbare anticonceptie (voorbehoedsmiddelen) gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 2 maanden na het stoppen van dit geneesmiddel. Bent u een man die Tivdak gebruikt en kan uw partner zwanger worden? Dan moet u betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en ten minste tijdens de 4 maanden na het stoppen van dit geneesmiddel. Bespreek met uw arts welke vormen van anticonceptie voor u geschikt zijn.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel overgaat in uw moedermelk en zo schadelijk kan zijn voor uw baby. Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 weken na het stoppen van Tivdak.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Voelt u zich tijdens de behandeling niet goed? Bestuur dan geen voertuigen en bedien geen machines.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

U krijgt Tivdak in een ziekenhuis of kliniek, onder toezicht van een arts die ervaring heeft in het toedienen van dit soort behandelingen.

Hoeveel Tivdak krijgt u?

De geadviseerde dosering van dit geneesmiddel is 2 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht (tot maximaal 200 mg voor patiënten die 100 kg of meer wegen). Het wordt om de 3 weken toegediend. Uw arts zal beslissen hoeveel behandelingen u nodig heeft.

Hoe krijgt u Tivdak toegediend?

U krijgt Tivdak 30 minuten lang toegediend via een infusie (druppelinfuus) in uw ader. Heeft u bijwerkingen? Dan kan uw arts uw dosis verlagen, tijdelijk stoppen of de behandeling met Tivdak volledig stoppen. Tijdens de infusie en tijdens de 30 minuten na de infusie worden koude zakjes (coldpacks) op uw ogen gelegd.

Als u een dosis Tivdak heeft overgeslagen

Het is heel belangrijk dat u zich aan alle afspraken houdt om Tivdak te krijgen. Heeft u een afspraak gemist? Neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts om uw volgende dosis in te plannen.

Als u stopt met het krijgen van Tivdak

Stop niet met de behandeling met Tivdak tenzij u dit met uw arts heeft besproken. Stoppen met uw behandeling kan ervoor zorgen dat dit geneesmiddel niet meer werkt.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige mogelijke bijwerkingen kunnen ernstig zijn:

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Ontsteking van het dunne vlies dat de voorkant van uw oog bedekt (conjunctivitis) of ontsteking van de doorzichtige laag die uw pupil en iris bedekt (keratitis).
- Zenuwproblemen. Vertel het uw arts direct als u last krijgt van gevoelloosheid, tintelingen of een brandend gevoel in uw handen of voeten, of spierzwakte.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Beschadiging of zweervorming van de doorzichtige laag die uw pupil en iris bedekt (keratitis punctata, ulceratieve keratitis) of beschadiging of zweervorming van het dunne vlies dat de voorkant van uw oog bedekt (conjunctivaal ulcus).
- Naar binnen draaien van uw ooglid (entropion).

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Ernstige huidreacties. Dit geneesmiddel kan huidreacties zoals Stevens-Johnson-syndroom, vorming van rode plekken op de huid (erythema multiforme) en blaarvorming van de huid (bulleuze dermatitis) veroorzaken. Vertel het uw arts direct als u een van deze tekenen of klachten van een ernstige huidreactie heeft: een huidreactie die eruitziet als ringen (schietschijfletsels), huiduitslag of jeuk die erger blijft worden, blaarvorming of afschilfering van de huid, pijnlijke wondjes of zweertjes in uw mond, neus, keel of geslachtsgebied, koorts of griepachtige klachten, of gezwollen lymfeklieren.
- Littekenvorming of veranderingen van de doorzichtige laag die uw pupil en iris bedekt (cornealitteken, corneadegeneratie) of littekenvorming of veranderingen van het dunne vlies dat de voorkant van uw oog bedekt (conjunctivaal litteken).
- Ontsteking van het oog die ervoor zorgt dat uw ooglid aan uw oogbol blijft plakken (symblepharon).

Andere mogelijke bijwerkingen

Andere bijwerkingen worden hieronder vermeld. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van deze bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Misselijk gevoel (nausea)
- Neusbloedingen (epistaxis)
- Haaruitval (alopecia)
- Bloedarmoede (anemie)
- Diarree
- Verstopping (obstipatie)
- Minder zin hebben in eten
- Moe zijn
- Buikpijn
- Huiduitslag
- Droog oog
- Overgeven
- Koorts (pyrexie)
- U bent erg moe en heeft weinig energie (asthenie)
- Droge of jeukende huid (pruritus)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Oogirritatie
- Te weinig witte bloedcellen in uw bloed (neutropenie)
- Een ontsteking van de randen van het ooglid (blefaritis) of ontsteking van de klieren van het ooglid (Meibom-ontsteking)
- Jeukend oog (oog pruritus)
- Roodheid van het oog (oculaire hyperemie) of roodheid van het dunne vlies dat de voorkant van het oog bedekt (conjunctiva hyperemie)
- Ontsteking van het weefsel tussen de binnenkant van het ooglid en het witte gedeelte van het oog (episcleritis)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Beschadiging, irritatie, troebeling of dunner worden van de doorzichtige laag die de pupil en de iris bedekt (cornea-erosie, fluoresceïne hoornvlieskleuring aanwezig, keratopathie, hoornvliesirritatie, cornea-opaciteit, corneaverdunning)
- Oogwimpers groeien terug naar het oog (trichiasis)
- Koorts met te weinig witte bloedcellen in uw bloed (febriële neutropenie)
- Beschadiging, zwelling of ontsteking van het dunne vlies dat de voorkant van het oog bedekt (conjunctiva-aandoening, conjunctiva-erosie, conjunctivale schaafwond, conjunctivaal oedeem, niet-infectieuze conjunctivitis)
- Zwelling, roodheid of schilfering van het ooglid (ooglidoedeem, zwelling van het ooglid, erytheem van het ooglid, schilferige ooglidrand)
- Uitvallende wimpers (madarose)
- Slechte werking van de klieren van het ooglid (disfunctie van de klieren van Meibom)
- Zwelling rond het oog (periorbitaal oedeem)
- Bultje op het ooglid (chalazion)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het**

nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar een ongebruikt gedeelte van de oplossing voor infusie niet om opnieuw te gebruiken. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tisotumab vedotine
- Eén flacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 40 mg tisotumab vedotine
- Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 10 mg tisotumab vedotine

De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, sacharose en D-mannitol.

Hoe ziet Tivdak eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tivdak poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is een witte tot gebroken witte gevriesdroogde koek of poeder.

Tivdak wordt geleverd in een doos met daarin 1 glazen flacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Denemarken

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Instructies voor de bereiding en toediening

Reconstitutie in flacon met enkelvoudige dosis

1. Volg de procedures voor de correcte hantering en verwijdering van cytotoxische geneesmiddelen.
2. Gebruik een passende aseptische techniek voor de reconstitutie en de bereiding van toe te dienen oplossingen.
3. Bereken de aanbevolen dosis gebaseerd op het werkelijke lichaamsgewicht van de patiënt om het aantal benodigde flacons te bepalen.
4. Reconstitueer elke flacon van 40 mg met 4 ml steriel water voor injectie, resulterend in 10 mg/ml Tivdak.
5. Draai elke flacon zachtjes rond totdat de inhoud volledig is opgelost. Laat de gereconstitueerde flacon(s) rusten. De flacon niet schudden. Niet blootstellen aan direct zonlicht.
6. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring, indien de oplossing en houder dat toelaten. De gereconstitueerde oplossing dient helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot bruineel en vrij van zichtbare deeltjes te zijn. Voer flacons met zichtbare deeltjes of verkleuring af.
7. Gebaseerd op de berekende dosishoeveelheid dient de gereconstitueerde oplossing uit de flacon(s) onmiddellijk aan de infuuszak te worden toegevoegd. Dit product bevat geen conserveringsmiddel. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, kunnen gereconstitueerde flacons gedurende maximaal 24 uur vóór verdunning gekoeld worden bewaard bij 2°C tot 8°C of op kamertemperatuur (9°C tot 25°C) gedurende maximaal 8 uur vóór verdunning. Niet in de vriezer bewaren. Voer ongebruikte flacons met gereconstitueerde oplossing na de aanbevolen bewaartijd af.

Verdunning in infuuszak

8. Trek de berekende dosishoeveelheid van de gereconstitueerde oplossing uit de flacon(s) op en breng deze over naar een infuuszak.
9. Verdun Tivdak met een van de volgende producten: dextrose 50 mg/ml (5%), natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of Ringer-lactaatoplossing voor injectie. De infuuszak dient groot genoeg te zijn om voldoende verdunningsmiddel te bevatten voor een uiteindelijke concentratie van 0,7 mg/ml tot 2,4 mg/ml Tivdak.
10. Meng de verdunde oplossing door de infuuszak voorzichtig om te keren. De zak niet schudden. Niet blootstellen aan direct zonlicht.
11. Inspecteer de infuuszak vóór het gebruik visueel op deeltjes of verkleuring. De gereconstitueerde oplossing dient helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot bruingeel en vrij van zichtbare deeltjes te zijn. De infuuszak niet gebruiken indien deeltjes of verkleuring worden/wordt waargenomen.
12. Indien in een flacon met een enkelvoudige dosis een ongebruikt gedeelte achtergebleven is, dient dit te worden afgevoerd.

Toediening

13. Bevestig de toediening van steroïde en vaatvernauwende oogdruppels (zie rubriek 4.2).
14. Breng na toediening van de vaatvernauwende oogdruppels coldpacks volledig over de ogen aan, en laat ze tijdens de infusie en tot 30 minuten na de infusie op hun plaats. Verwissel de coldpacks gedurende de infusie, indien nodig, om ervoor te zorgen dat het ooggebied koel blijft (zie rubriek 4.2).
15. Dien het infuus onmiddellijk toe gedurende 30 minuten via een intraveneuze lijn met een in-line filter van 0,2 micrometer.
16. Indien het infuus niet onmiddellijk wordt toegediend, bewaar de verdunde Tivdak-oplossing dan in de koelkast zoals vermeld in tabel 1. Voer de oplossing af indien de bewaartijd deze grenzen overschrijdt. Niet in de vriezer bewaren. Nadat de verdunde Tivdak-infusieoplossing uit de koelkast is gehaald, dient de toediening binnen 4 uur (inclusief de infusietijd) te worden voltooid.

Tabel 1: Gekoelde bewaarcondities voor verdunde Tivdak-oplossing

Oplosmiddel gebruikt om de oplossing voor infusie te bereiden	Bewaarcondities voor verdunde Tivdak-oplossing (inclusief infusietijd)
Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) voor injectie	Maximaal 18 uur bij 2°C tot 8°C
Dextrose 50 mg/ml (5%) voor injectie	Maximaal 24 uur bij 2°C tot 8°C
Ringer-lactaatoplossing voor injectie	Maximaal 12 uur bij 2°C tot 8°C

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.