

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tivdak 40 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 40 mg Tisotumab vedotin.

Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 10 mg Tisotumab vedotin.

Tisotumab vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (AWK) aus einem vollständig humanen Antikörper vom Typ IgG1-kappa und dem Zytotoxin Monomethylauristatin E (MMAE), die über einen proteolytisch spaltbaren Valin-Citrullin-Linker miteinander verbunden sind.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißer bis gebrochen weißer lyophilisierter Kuchen bzw. Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tivdak wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tivdak ist durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt einzuleiten und zu überwachen. Vor der ersten Infusion und bei entsprechender klinischer Indikation hat eine ophthalmologische Untersuchung zu erfolgen, einschließlich einer Beurteilung der Sehschärfe und einer Spaltlampenuntersuchung (siehe „Augenpflege“ am Ende dieses Abschnitts und Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tivdak beträgt 2 mg/kg (bis zu einer Höchstdosis von 200 mg bei Patientinnen mit einem Körpergewicht \geq 100 kg) alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität.

Dosisanpassungen

Der empfohlene Ablauf einer Dosisreduktion von Tivdak ist in Tabelle 1 aufgeführt. Bei Patientinnen, die eine Dosis von 0,9 mg/kg

nicht vertragen, muss Tivdak endgültig abgesetzt werden.

Siehe Tabelle 1

Die empfohlenen Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Bei neu auftretenden oder sich verstärkenden Symptomen der Augen sind Patientinnen so schnell wie möglich an einen Augenarzt zu überweisen (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 2

Auslassen einer Dosis

Falls eine geplante Dosis Tivdak ausgelassen wird, muss diese so bald wie möglich nachgeholt werden. Der Zeitplan für die Verabreichung muss so angepasst werden, dass ein geeigneter Abstand zwischen den Dosen eingehalten wird.

Augenpflege

Um das Risiko für Nebenwirkungen der Augen zu verringern, müssen sich Patientinnen an die folgenden Empfehlungen halten (siehe Abschnitt 4.4).

Augenuntersuchung durch den behandelnden Arzt

Vor jeder Infusion muss der behandelnde Arzt die Augen der Patientin begutachten, einschließlich einer Kontrolle der normalen Augenbewegungen, und die Patientin zu etwaigen Krankheitszeichen oder Symptomen der Augen befragen. Bei jedweden Krankheitszeichen oder Symptomen der Augen muss die Patientin an einen Augenarzt überwiesen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Topische konservierungsmittelfreie kortikosteroidhaltige Augentropfen (z. B. Dexamethason 0,1 % dreimal täglich oder äquivalentes Präparat gemäß Verordnung)

Patientinnen müssen dreimal täglich einen Tropfen in jedes Auge geben, beginnend einen Tag vor der Infusion und fortfahrend für drei Tage danach.

Topische konservierungsmittelfreie vaso-konstriktorische Augentropfen (z. B. Brimonidintartrat 0,2 % 3 Tropfen pro Auge oder äquivalentes Präparat gemäß Verordnung)

Die Tropfen müssen unmittelbar vor jeder Infusion in beide Augen verabreicht werden.

Tabelle 1: Ablauf der Dosisreduktion

	Dosisstufe
Anfangsdosis	2 mg/kg (bis zu einer Höchstdosis von 200 mg)
Erste Dosisreduktion	1,3 mg/kg (bis zu einer Höchstdosis von 130 mg)
Zweite Dosisreduktion	0,9 mg/kg (bis zu einer Höchstdosis von 90 mg)

Tabelle 2: Dosisanpassungen

Nebenwirkung	Schweregrad*	Auftreten	Dosisanpassung
Keratitis	Grad 1	Beliebig	Unterbrechung der Behandlung bis zur klinischen Stabilisierung, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der gleichen Dosis
		Erstes Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis Grad \leq 1, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe
		Zweites Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis Grad \leq 1, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe. Endgültiger Behandlungsabbruch bei fehlendem Rückgang auf Grad \leq 1
	Grad 3 oder 4	Beliebig	Endgültiger Behandlungsabbruch
Bindehautulzeration	Grad 1 oder 2	Erstes Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis zur klinischen Stabilisierung, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe
		Zweites oder weiteres Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis zur klinischen Stabilisierung, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe. Endgültiger Behandlungsabbruch bei fehlender Stabilisierung oder Besserung
	Grad 3 oder 4	Beliebig	Endgültiger Behandlungsabbruch

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 2

**Tivdak 40 mg Pulver
für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkung	Schweregrad*	Auftreten	Dosisanpassung
Vernarbung von Bindehaut oder Hornhaut oder Symblepharon	Beliebig Grad	Beliebig	Endgültiger Behandlungsabbruch
Konjunktivitis und andere Nebenwirkungen der Augen	Grad 1	Beliebig	Unterbrechung der Behandlung bis zur klinischen Stabilisierung, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der gleichen Dosis
	Grad 2	Erstes Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis Grad ≤ 1 , anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der gleichen Dosis
		Zweites Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis Grad ≤ 1 , anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe. Endgültiger Behandlungsabbruch bei fehlendem Rückgang auf Grad ≤ 1
	Grad 3 oder 4	Beliebig	Endgültiger Behandlungsabbruch
Periphere Neuropathie	Grad 2 oder 3	Beliebig (erstes Auftreten oder Verschlechterung einer vorbestehenden Erkrankung)	Unterbrechung der Behandlung bis Grad ≤ 1 , anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe
	Grad 4	Beliebig	Endgültiger Behandlungsabbruch
Schwere unerwünschte Reaktion der Haut (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, (SJS))	Verdacht (beliebiger Grad)	Beliebig	Umgehende Behandlungsunterbrechung und Konsultation eines Spezialisten zur Bestätigung der Diagnose
	Bestätigung von Grad 3 oder 4	Beliebig	Endgültiger Behandlungsabbruch

* Die Toxizität wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0* (CTCAE, allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen), des National Cancer Institute (NCI-CTCAE V5.0) eingestuft, wobei Grad 1 für leicht, Grad 2 für mittelschwer, Grad 3 für schwer und Grad 4 für lebensbedrohlich steht.

Kühlpacks

Nach Verabreichung der Augentropfen müssen vor, während und bis 30 min nach der Infusion kühlende Augenpads verwendet werden.

Topische konservierungsmittelfreie befeuchtende Augentropfen

Patientinnen müssen angewiesen werden, während der Behandlung und 30 Tage lang nach der letzten Dosis Tivdak mehrmals täglich befeuchtende Augentropfen anzuwenden.

Kontaktlinsen

Patientinnen muss geraten werden, während der gesamten Dauer der Behandlung keine Kontaktlinsen zu tragen, es sei denn, der Augenarzt rät dazu.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Bei Patientinnen ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit leichter (Kreatininclearance [CrCl] > 60 bis 90 ml/min) oder mittel-

schwerer (CrCl 30 bis 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min) wurde Tisotumab vedotin nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionseinschränkung

Bei Patientinnen mit leichter Leberfunktionseinschränkung (Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 × obere Normgrenze [upper limit of normal, ULN] und beliebige Aspartat-Aminotransferase [AST] oder Gesamtbilirubin \leq ULN und AST > ULN gemäß den Kriterien des National Cancer Institute für Leberfunktionseinschränkungen) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da bei Patientinnen mit leichter Leberfunktionseinschränkung jedoch von einer Erhöhung der Exposition auszugehen ist, sind Patientinnen mit leichter Leberfunktionseinschränkung mit Vorsicht zu behandeln. Bei Patientinnen mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionseinschränkung wurde Tisotumab vedotin nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tivdak bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tivdak wird intravenös verabreicht. Die empfohlene Dosis wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Tisotumab vedotin darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Nebenwirkungen der Augen

In klinischen Studien mit Zervixkarzinom-Patientinnen traten während der Behandlung mit Tisotumab vedotin Nebenwirkungen der Augen auf (siehe Abschnitt 4.8). Die häufigsten Nebenwirkungen bezüglich der Augen waren Konjunktivitis, trockene Augen, Keratitis und Blepharitis.

Vor der ersten Infusion und bei entsprechender klinischer Indikation müssen die Patientinnen für eine vollständige Augenuntersuchung (einschließlich Sehschärfe und Spaltlampenuntersuchung) an einen Augenarzt überwiesen werden. Vor jeder Infusion muss der behandelnde Arzt die Augen der Patientin begutachten, einschließlich einer Kontrolle der normalen Augenbewegungen, und die Patientin zu etwaigen Krankheitszeichen oder Symptomen der Augen befragen. Patientinnen müssen auf neu auftretende oder sich verschlimmernde Symptome der Augen überwacht und, falls erforderlich, so schnell wie möglich an einen Augenarzt überwiesen werden. Patientinnen müssen angewiesen werden, alle neu auftretenden oder sich verstärkenden Krankheitszeichen oder Symptome der Augen sofort zu melden. Je nach Schwere der Nebenwirkung muss die Behandlung mit Tivdak unterbrochen, die Dosis reduziert oder das Arzneimittel endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Um das Risiko für Nebenwirkungen welche die Augen betreffen zu verringern, müssen sich Patientinnen an die Empfehlungen im Unterabschnitt „Augenpflege“ des Abschnitts 4.2 halten (siehe Abschnitt 4.2).

Periphere Neuropathie

Während der Behandlung mit Tisotumab vedotin traten periphere Neuropathien auf, einschließlich Ereignisse des Grads 3 (siehe Abschnitt 4.8).

Patientinnen müssen auf allgemeine Symptome einer Neuropathie überwacht werden,

wie Parästhesie, Kribbeln oder Brennen, neuropathische Schmerzen, Muskelschwäche oder Dysaesthesie. Bei Patientinnen mit neu auftretender oder sich verstärkender peripherer Neuropathie kann eine Dosisunterbrechung, Dosisreduktion oder ein endgültiger Behandlungsabbruch von Tivdak erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere unerwünschte Reaktionen der Haut

Schwere unerwünschte Reaktionen der Haut, einschließlich Ereignisse eines tödlich verlaufenden oder lebensbedrohlichen SJS, können bei Patientinnen auftreten, die mit Tisotumab vedotin behandelt werden. Patientinnen müssen auf Anzeichen oder Symptome schwerer unerwünschter Reaktionen der Haut überwacht werden, zu denen Target-Läsionen, sich verschlimmernde Hautreaktionen, Blasenbildung oder Abschälen der Haut, schmerzhafte Wunden in Mund, Nase, Rachen oder Genitalbereich, Fieber oder grippeähnliche Symptome und geschwollene Lymphknoten gehören. Bei Anzeichen oder Symptomen schwerer unerwünschter Reaktionen der Haut muss die Behandlung mit Tivdak sofort unterbrochen werden, bis die Ätiologie der Reaktion geklärt ist. Eine frühzeitige Konsultation eines Spezialisten wird empfohlen, um eine genauere Diagnose und eine angemessene Behandlung zu gewährleisten. Bei bestätigten schweren unerwünschten Reaktionen der Haut des Grads 3 oder 4, einschließlich SJS, muss Tivdak dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Embryofetale Toxizität

Aufgrund seines Wirkmechanismus und der Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien besteht die Möglichkeit, dass Tisotumab vedotin bei Anwendung an Schwangeren den Fötus schädigen kann. Dazu gehören embryofetale Toxizität und strukturelle Fehlbildungen (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Tivdak überprüft werden. Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Behandlung mit Tivdak und für 2 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Aus klinischen Studien ausgeschlossene Patientinnen

Patientinnen mit den folgenden Erkrankungen wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen: klinisch signifikante aktive Erkrankung der Augenoberfläche, vorübergehende Episoden einer vernarbenden Konjunktivitis oder eines SJS mit okulärer Beteiligung, periphere Neuropathie des Grads ≥ 2 , klinisch signifikante Blutungsstörungen oder -risiken oder kardiovaskuläre Risiken (siehe Abschnitt 5.1). In Ermangelung von Daten muss Tisotumab vedotin in diesen Bevölkerungsgruppen nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzens/Risikos mit Vorsicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formellen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Tisotumab vedotin durchgeführt.

CYP3A4-Inhibitoren, -Substrate und -Induktoren

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen **Klinische Studien**

Starke CYP3A4-Inhibitoren: Bei Kombination mit einem MMAE-haltigen AWK erhöhte Ketoconazol die MMAE-Exposition, jedoch nicht die AWK-Exposition. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren und Tisotumab vedotin würde sich wahrscheinlich ähnlich auf unkonjugiertes MMAE und AWK auswirken. Bei einer Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren ist Vorsicht geboten. Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Tisotumab vedotin mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) müssen die Patientinnen sorgfältig auf unerwünschte Reaktionen überwacht werden.

Starke CYP3A4-Induktoren: Die MMAE-Exposition verringerte sich bei gleichzeitiger Anwendung eines anderen MMAE-haltigen AWK mit Rifampicin, während die AWK-Exposition unverändert blieb. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren und Tisotumab vedotin würde sich wahrscheinlich ähnlich auf unkonjugiertes MMAE und AWK auswirken.

Sensitive CYP3A4-Substrate: Die gleichzeitige Verabreichung eines anderen MMAE-haltigen AWK mit Midazolam (einem sensitiven CYP3A4-Substrat) wirkte sich nicht auf die Midazolam-Exposition aus. In ähnlicher Weise ist nicht zu erwarten, dass Tisotumab vedotin die Exposition gegenüber Arzneimitteln verändert, die über CYP3A4-Enzyme metabolisiert werden.

In-vitro-Studien

Transporter-Systeme: MMAE ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp), aber kein Inhibitor von P-gp.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Tivdak überprüft werden. Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Behandlung und mindestens 2 Monate nach dem Absetzen der Behandlung ein wirksames Verhütungsmittel zu verwenden.

Männern mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Behandlung und mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis Tivdak ein wirksames Verhütungsmittel zu verwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tisotumab vedotin bei Schwangeren vor.

Aufgrund seines Wirkmechanismus und der Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien könnte Tisotumab vedotin bei Verabreichung an Schwangere den Embryo oder Fötus schädigen, einschließlich embryofetaler Toxizität und struktureller Fehlbildungen (siehe Abschnitt 5.3).

Tivdak darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Tisotumab vedotin.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tisotumab vedotin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen muss während der Behandlung mit Tivdak und für mindestens 3 Wochen nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Basierend auf den Ergebnissen tierexperimenteller Studien könnte Tisotumab vedotin die Fertilität bei Männern und Frauen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tisotumab vedotin hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patientinnen müssen beim Fahren oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein, bis sie sicher sind, dass Tivdak keine negativen Auswirkungen hat. Dies gilt wegen möglicher Nebenwirkungen wie Augenprobleme und periphere Neuropathie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Bei einer Beurteilung der Fähigkeit von Patientinnen zur Durchführung von Aufgaben, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fähigkeiten erfordern, muss der klinische Zustand der Patientinnen berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf den Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse jeglicher Ursache, die bei 425 Patienten ermittelt wurden, welche mindestens eine Dosis Tisotumab vedotin 2 mg/kg intravenös während einer medianen Dauer von 3,7 Monaten in klinischen Studien erhielten.

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 25\%$) waren periphere Neuropathie (39%), Übelkeit (37%), Epistaxis (33%), Konjunktivitis (32%), Alopezie (31%), Anämie (27%) und Diarrhö (25%).

Schwere Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) traten bei 56% der Patienten auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen ($\geq 2\%$) waren Anämie (10%), periphere Neuropathie (6%), Ermüdung/Fatigue (5%), Abdominalschmerz (3%), Neutropenie (3%), Erbrechen (2%), Asthenie (2%) und Diarrhö (2%).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 37% der Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 2\%$) waren Abdominalschmerz (2%), Obstipation (2%), Fieber (2%), periphere Neuropathie (2%) und Erbrechen (2%). Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang traten bei 2% der Patienten auf.

Nebenwirkungen, die zu einem Behandlungsabbruch führten, traten bei 15% der mit Tisotumab vedotin behandelten Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Behandlungsabbruch führten

**Tivdak 40 mg Pulver
für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

(≥ 2 %), waren periphere Neuropathie (7 %), Konjunktivitis (2 %) und Keratitis (2 %).

Nebenwirkungen, die zu einer Behandlungsunterbrechung führten, traten bei 37 % der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Behandlungsunterbrechung führten (≥ 2 %), waren Konjunktivitis (6 %), periphere Neuropathie (6 %) und Keratitis (3 %).

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, traten bei 25 % der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten (≥ 2 %), waren periphere Neuropathie (6 %), Konjunktivitis (5 %) und Keratitis (3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die während der klinischen Studien zu Tisotumab vedotin beobachteten Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung aufgeführt (siehe Tabelle 3). Innerhalb der einzelnen Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach den folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der Augen

Bei 55 % der 425 Patientinnen mit Zervixkarzinom, die in klinischen Studien mit Tisotumab vedotin behandelt wurden, traten Nebenwirkungen der Augen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen der Augen waren Konjunktivitis (32 %), trockenes Auge (17 %), Keratitis (12 %) und Blepharitis (5 %). Nebenwirkungen der Augen des Grads 3 traten bei 3 % der Patientinnen auf. Fälle von ulzerativer Keratitis des Grads 3 wurden bei 1,2 % der Patienten gemeldet. Nebenwirkungen der Augen des Grads 4 traten bei 0,2 % der Patientinnen auf, einschließlich ulzerativer Keratitis.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Nebenwirkung der Augen jeglichen Grads betrug 1,2 Monate (Spanne: 0 bis 17,1). Nebenwirkungen der Augen führten bei 6 % der Patientinnen zu einem Abbruch der Behandlung, bei 13 % zu einer Dosisunterbrechung und bei 12 % zu einer Dosisreduktion. Bei 59 % der Patientinnen mit Nebenwirkungen der Augen waren diese bei der letzten Nachuntersuchung vollständig abgeklungen, und bei 31 % hatten sie sich teilweise gebessert. Von den Patientinnen mit fortbestehenden Nebenwirkungen der Augen bei der letzten Nachuntersuchung hatten 28 % höchstens Grad 1, 10 % höchstens Grad 2 und 3 % höchstens Grad 3. Bei Patientinnen mit abgeklungenen Ereignissen betrug die mediane Zeit bis zum Abklingen 0,59 Monate (Spanne: 0 bis 12,6) (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie
	Häufig	Neutropenie
	Gelegentlich	Febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Periphere Neuropathie ¹
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Konjunktivitis, trockenes Auge ² , Keratitis
	Häufig	Augenreizung ³ , Blepharitis, Keratitis punctata, ulzerative Keratitis, Augenjucken, okuläre Hyperämie, Bindehautulkus, Entropium, Bindehauthyperämie, Episkleritis, Entzündung der Meibomdrüsen
	Gelegentlich	Hornhauterosion, Trichiasis, Färbung der Hornhaut mit Lebendfarbstoff nachweisbar, Bindehautnarbe, Keratopathie, Erkrankung der Bindehaut, Bindehauterosion, Augenlidödem, Madarosis, Dysfunktion der Meibomdrüse, Periorbitalödem, Symblepharon, Chalazion, Bindehautabschürfung, Bindehautödem, Hornhautdegeneration, Hornhautreizung, Kornealopazität, Narbe der Hornhaut, Verdünnung des Hornhautgewebes, Erythem des Augenlids, Augenlidrandverkrustung, nichtinfektiöse Konjunktivitis, Schwellung des Augenlids
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit ⁴ , Diarrhö, Obstipation, Abdominalschmerz ⁶ , Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Alopezie, Ausschlag ⁷ , Pruritus
	Gelegentlich	Erythema multiforme, Dermatitis bullös, Stevens-Johnson-Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue, Fieber, Asthenie

- ¹ Periphere Neuropathie umfasst periphere sensorische Neuropathie, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere sensomotorische Neuropathie, muskuläre Schwäche, periphere motorische Neuropathie, Hypästhesie, Gangstörung, Neuralgie, Brennen, demyelinisierende Polyneuropathie, Neurotoxizität, Polyneuropathie, Sinnesempfindungsverlust und brennendes Gefühl auf der Haut
- ² Trockenes Auge umfasst auch trockenes Auge und eine verstärkte Tränensekretion
- ³ Augenreizung umfasst auch Augenfluss, Augenschmerzen, Augenreizung und Augenödem
- ⁴ Übelkeit umfasst Übelkeit und Brechreiz
- ⁵ Diarrhö umfasst Diarrhö und Gastroenteritis
- ⁶ Abdominalschmerz umfasst Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, abdominale Beschwerden, Schmerzen Unterbauch und abdominaler Druckschmerz
- ⁷ Ausschlag umfasst Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Erythem, Ekzem, makulöser Ausschlag, Dermatitis akneiform, Ausschlag pustulös, Urtikaria, Dermatitis, Dermatitis allergisch, erythematöser Hautausschlag, Hautreizung und Hauttoxizität

Periphere Neuropathie

Bei 39 % der 425 Patientinnen mit Zervixkarzinom, die in klinischen Studien mit Tisotumab vedotin behandelt wurden, trat eine periphere Neuropathie auf. 6 % davon waren periphere Neuropathien des Grads 3. Die häufigsten peripheren Neuropathie-Ereignisse aller Grade waren periphere sensorische Neuropathie (23 %), periphere Neuropathie (5 %), Parästhesie (4 %), periphere sensomotorische Neuropathie (3 %) und muskuläre Schwäche (3 %).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses einer peripheren Neuropathie jeglichen Grads betrug 2,4 Monate (Spanne: 0 bis 11,3). Bei 18 % der Patientinnen mit peripherer Neuropathie war diese bei der letzten Nachuntersuchung vollständig abgeklungen, und bei 21 % hatten sie sich teilweise gebessert. Von den Patientinnen mit fortbestehender peripherer Neuropathie bei der letzten Nachuntersuchung hatten 45 % höchstens Grad 1, 27 % höchstens Grad 2 und 10 % höchstens Grad 3. Bei Patientinnen mit abklingenden Ereignissen betrug die mediane Zeit bis zum Abklingen 0,72 Monate (Spanne: 0 bis 20,7) (siehe Abschnitt 4.4).

tinnen mit peripherer Neuropathie war diese bei der letzten Nachuntersuchung vollständig abgeklungen, und bei 21 % hatten sie sich teilweise gebessert. Von den Patientinnen mit fortbestehender peripherer Neuropathie bei der letzten Nachuntersuchung hatten 45 % höchstens Grad 1, 27 % höchstens Grad 2 und 10 % höchstens Grad 3. Bei Patientinnen mit abklingenden Ereignissen betrug die mediane Zeit bis zum Abklingen 0,72 Monate (Spanne: 0 bis 20,7) (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere unerwünschte Reaktionen der Haut

Schwere unerwünschte Reaktionen der Haut traten bei 1,6 % der 425 Patientinnen mit

Zervixkarzinom auf, die in klinischen Studien mit Tisotumab vedotin behandelt wurden, darunter Erythema multiforme (0,7%), bullöse Dermatitis (0,5%) und SJS (0,5%). Schwere unerwünschte Reaktionen der Haut des Grads ≥ 3 traten bei 0,5% der Patientinnen auf, darunter bei 1 Patientin mit tödlichem Verlauf.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses einer schweren unerwünschten Reaktion der Haut betrug 0,2 Monate (Spanne: 0,1 bis 0,9). Bei 43% der Patientinnen mit schweren unerwünschten Reaktionen der Haut waren diese bei der letzten Nachuntersuchung vollständig abgeklungen. Bei Patientinnen mit abklingenden Ereignissen betrug die mediane Zeit bis zum Abklingen 0,79 Monate (Spanne: 0,5 bis 2,3).

Nebenwirkungen des Gastrointestinaltrakts
Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Abdominalschmerz und Erbrechen waren die häufigsten gastrointestinalen Beschwerden aller Grade, die bei den 425 mit Tisotumab vedotin behandelten Patientinnen mit Zervixkarzinom gemeldet wurden. Übelkeit trat bei 37% der Patientinnen auf und hatte bei 1% der Patientinnen Grad ≥ 3 . Diarrhö trat bei 25% der Patientinnen auf und hatte bei 2% der Patientinnen Grad ≥ 3 . Obstipation trat bei 24% der Patientinnen auf und hatte bei 1% der Patientinnen Grad ≥ 3 . Abdominalschmerz trat bei 22% der Patientinnen auf und hatte bei 3% der Patientinnen Grad ≥ 3 . Erbrechen trat bei 20% der Patientinnen auf und hatte bei 2% der Patientinnen Grad ≥ 3 .

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Von 425 Patientinnen mit Zervixkarzinom, die in klinischen Studien mit Tisotumab vedotin behandelt wurden, waren 60 (14%) ≥ 65 Jahre alt. Nebenwirkungen des Grads ≥ 3 traten bei 60% der Patientinnen im Alter ≥ 65 Jahren und 55% der Patientinnen im Alter < 65 Jahren auf. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 35% der Patientinnen im Alter ≥ 65 Jahren und 38% der Patientinnen im Alter < 65 Jahren auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot für eine Überdosierung mit Tisotumab vedotin. Im Falle einer Überdosierung müssen Patientinnen engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX23

Wirkmechanismus

Tisotumab vedotin ist ein auf den Gewebefaktor (tissue factor, TF) gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (AWK). Das Zelloberflächenprotein TF wird im Vergleich zu normalem Gewebe auf einer Reihe von soliden Tumoren in erhöhter Konzentration exprimiert. Das niedermolekulare MMAE wirkt als Mikrotubuli-Disruptor und ist mit dem Antikörper über einen proteolytisch spaltbaren Linker verbunden. Tisotumab vedotin bindet an TF-exprimierende Tumorzellen, der AWK-TF-Komplex wird internalisiert und MMAE durch proteolytische Spaltung lokal freigesetzt. MMAE unterbricht das Mikrotubuli-Netzwerk von sich aktiv teilenden Zellen, was zu einem Zellzyklusstillstand und apoptotischem Zelltod führt.

Direkte Zytotoxizität in TF-exprimierenden Zellen, Zytotoxizität in Bystander-Zellen (tumorumbegleitenden Zellen), antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität, antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose und immunogener Zelltod wurden mit Tisotumab und/oder Tisotumab vedotin *in vitro* nachgewiesen.

Immunogenität

Anti-Wirkstoff-Antikörper (*antidrug antibodies*, ADA) wurden häufig nachgewiesen (5% in allen klinischen Studien). Es gab keine Hinweise auf eine Auswirkung von ADA auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit, aber die Daten sind noch begrenzt.

Herz-Elektrophysiologie

Die Auswirkung von Tisotumab vedotin (2 mg/kg alle 3 Wochen) auf das QTc-Intervall wurde bei 153 Patienten untersucht. In der Dosis von 2 mg/kg alle 3 Wochen führte Tisotumab vedotin zu keiner klinisch bedeutsamen Verlängerung des QTc-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zervixkarzinom

SGNTV-003

Die Wirksamkeit von Tisotumab vedotin wurde in einer offenen, multizentrischen, randomisierten Phase-3-Studie (SGNTV-003) bei 502 Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom untersucht, die zuvor eine oder zwei systemische Therapien erhalten hatten, darunter eine Doublet-Chemotherapie (Patientinnen ohne vorherige platinhaltige Therapie durften aufgenommen werden) mit oder ohne Bevacizumab und einem PD-1-/PD-L1-Inhibitor, sofern geeignet und verfügbar. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Tisotumab vedotin, 2 mg/kg intravenös alle 3 Wochen, oder eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (Topotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Irinotecan oder Pemetrexed) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), vorheriger Behandlung mit Bevacizumab (ja vs. nein), Region (USA, EU, andere) und vorheriger Behandlung mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren (ja vs. nein). Das Tumoransprechen wurde in den ersten 30 Wochen alle 6 Wochen und danach alle 12 Wochen beurteilt.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patientinnen mit primär neuroendokriner, lymphoider oder sarkomatoider Histologie, klinisch bedeutsamer aktiver Erkrankung der Augenoberfläche, jeglichen vorherigen Episoden einer vernarbenden Konjunktivitis oder eines SJS mit okulärer Beteiligung, peripherer Neuropathie des Grads ≥ 2 , klinisch bedeutsamen Blutungsstörungen oder -risiken, einschließlich bekannter Gerinnungsstörungen, diffuser alveolärer Blutung aufgrund von Vasculitis und bekannter Blutungsdiathese oder signifikanten kardiovaskulären Problemen oder Risiken.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Wichtige sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (*progression free survival*, PFS) und die bestätigte objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) in der Beurteilung durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1.

Das mediane Alter der 502 randomisierten Patientinnen betrug 50 Jahre (Spanne: 26 bis 80). 49% der Patientinnen waren Kaukasier, 36% Asiaten und 2% schwarz. 17% der Patientinnen waren ≥ 65 Jahre alt. 20% der Patientinnen waren hispanischer oder lateinamerikanischer Herkunft. Dreiundsechzig Prozent der Patientinnen hatten ein Plattenepithelkarzinom, 32% ein Adenokarzinom und bei 5% lag eine Adenosquamöse Histologie vor. Der ECOG-Leistungsstatus lag bei 0 (54%) oder 1 (46%). Einundsechzig Prozent der Patientinnen hatten eine und 38% zwei systemische Therapien erhalten. Sechs Patientinnen (1,2%) hatten zuvor keine und 496 Patientinnen (99%) hatten zuvor eine platinhaltige Chemotherapie bei rezidivierter oder metastasierter Erkrankung erhalten. 64% der Patientinnen hatten Bevacizumab und 27% hatten einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor als Teil der vorherigen systemischen Therapie erhalten.

Bei einer medianen Dauer der Nachbeobachtung von 10,8 Monaten (95%-KI: 10,3 bis 11,6) zeigte sich in SGNTV-003 im Vergleich zur Chemotherapie eine statistisch signifikante Verbesserung des OS, PFS und der ORR bei Patientinnen, die mit Tisotumab vedotin behandelt wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4 und in den Abbildungen 1 und 2 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 1 auf Seite 6 und Abbildung 2 auf Seite 7

Die Wirksamkeitsergebnisse für OS und PFS waren in den vordefinierten Patientinnenuntergruppen im Allgemeinen konsistent.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tivdak eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Zervixkarzinomen gewährt (siehe Abschnitt 4.2

**Tivdak 40 mg Pulver
für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse der Studie SGNTV-003

Endpunkt	Tisotumab vedotin n = 253	Chemotherapie n = 249
Gesamtüberleben		
Anzahl (%) Patientinnen mit Ereignissen	123 (48,6)	140 (56,2)
Medianwert in Monaten (95%-KI)	11,5 (9,8; 14,9)	9,5 (7,9; 10,7)
Hazard-Ratio (95%-KI)	0,70 (0,54; 0,89)	
Zweiseitiger p-Wert	0,0038 ¹	
Progressionsfreies Überleben²		
Anzahl (%) Patientinnen mit Ereignissen	198 (78,3)	194 (77,9)
Medianwert in Monaten (95%-KI)	4,2 (4,0; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)
Hazard-Ratio (95%-KI)	0,67 (0,54; 0,82)	
Zweiseitiger p-Wert	< 0,0001 ³	
Bestätigte objektive Ansprechrates (CR + PR)²		
ORR (%; 95%-KI)	17,8 (13,3; 23,1)	5,2 (2,8; 8,8)
Dauer des Ansprechens⁴		
Medianwert in Monaten (95%-KI)	5,3 (4,2; 8,3)	5,7 (2,8; NE)

KI = Konfidenzintervall, CR = vollständiges Ansprechen, NE = nicht erreicht, ORR = objektive Ansprechrates, PR = partielles Ansprechen

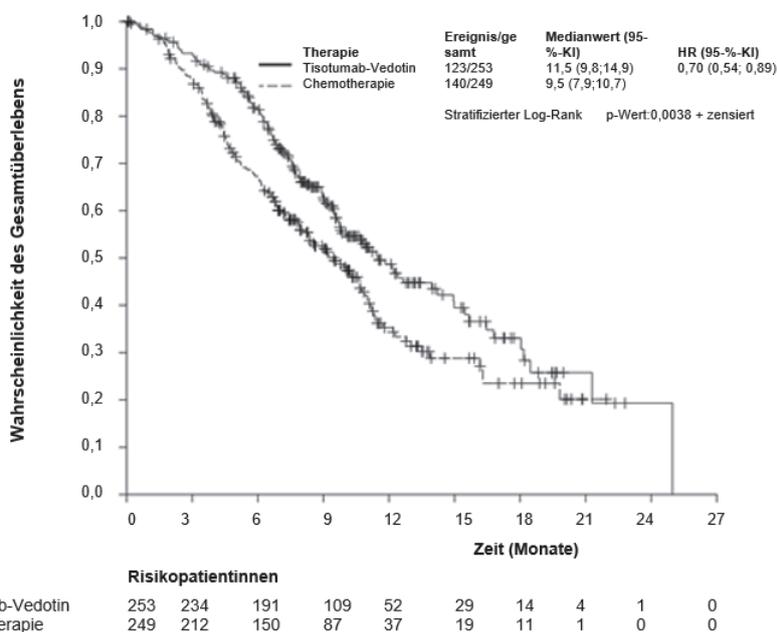
¹ Der Grenzwert für die statistische Signifikanz beträgt 0,0226 (zweiseitig)

² Beurteilung durch den Prüfarzt gemäß RECIST V1.1

³ Der Grenzwert für die statistische Signifikanz beträgt 0,0453 (zweiseitig)

⁴ Basierend auf den Ergebnissen von Patientinnen, die als bestes objektives Ansprechen ein bestätigtes vollständiges oder ein teilweises Ansprechen hatten (n = 45 bei Tisotumab vedotin, n = 13 bei Chemotherapie)

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben



bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Auf der Grundlage einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse wurde das zentrale Verteilungsvolumen von Tisotumab vedotin auf 3,10 l geschätzt.

In vitro reichte die Bindung von MMAE an menschliche Plasmaproteine von 68 % bis 82 %.

Biotransformation

Der Katabolismus von Tisotumab vedotin wurde beim Menschen nicht untersucht. Es wird jedoch erwartet, dass es zu kleinen Peptiden, Aminosäuren, unkonjugiertem MMAE und unkonjugiertem MMAE-verwandten Metaboliten abgebaut wird. Tisotumab vedotin setzt MMAE durch proteolytische Spaltung frei, und MMAE wird *in-vitro* vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert. *In-vivo*-Daten bei Tieren und Menschen deuten darauf hin, dass nur ein kleiner Teil des aus Tisotumab vedotin freigesetzten MMAE metabolisiert wird. Die Konzentrationen von

MMAE-Metaboliten wurden im menschlichen Plasma nicht gemessen.

Elimination

Auf der Grundlage einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse beträgt die mediane terminale Halbwertszeit von Tisotumab vedotin etwa 4,04 Tage und die terminale Halbwertszeit von MMAE etwa 2,56 Tage. Die lineare Clearance von Tisotumab vedotin wurde auf 1,42 l/Tag geschätzt, und nach einer Dosis von 2 mg/kg wurden schätzungsweise 60 % der Dosis über eine lineare Clearance (CL) eliminiert. Die Clearance von unkonjugiertem MMAE wurde auf 42,8 l/Tag geschätzt. Die Elimination von MMAE schien durch seine Freisetzungsrates aus Tisotumab vedotin begrenzt zu sein.

Ausscheidung

Die Ausscheidung von Tisotumab vedotin ist nicht vollständig beschrieben. Nach einer Einzeldosis eines anderen MMAE-haltigen AWK wurden über einen Zeitraum von 1 Woche 17 % des insgesamt verabreichten MMAE im Stuhl und 6 % im Urin wiedergefunden, hauptsächlich als unveränderter Wirkstoff. Ein ähnliches Ausscheidungsprofil wird für MMAE nach Verabreichung von Tisotumab vedotin erwartet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigt, dass das Alter (21 bis 81 Jahre) keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tisotumab vedotin hat.

Geschlecht

Die populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigt, dass das Geschlecht keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tisotumab vedotin hat.

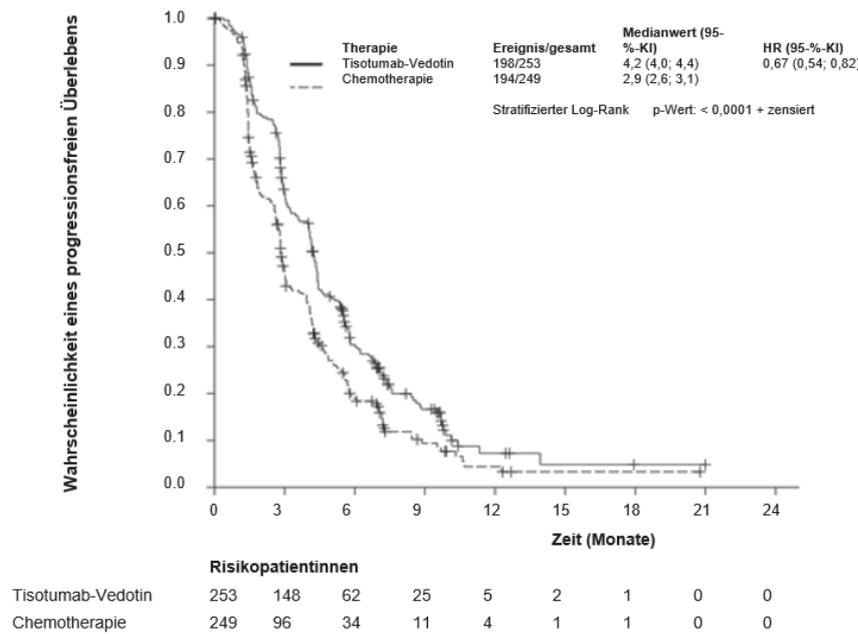
Nierenfunktionsstörung

In der populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse wurden bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance [CrCl] > 60 bis 90 ml/min, n = 142) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 30 bis 60 ml/min, n = 42) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition gegenüber Tisotumab vedotin und MMAE beobachtet. Die Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsstörung oder einer terminalen Niereninsuffizienz mit oder ohne Dialysebedarf auf die Pharmakokinetik von Tisotumab vedotin und unkonjugiertem MMAE sind nicht bekannt.

Leberfunktionseinschränkung

In der populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse wurden bei Patienten mit leichter Leberfunktionseinschränkung (Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 x ULN und beliebige AST oder Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN, n = 58) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition gegenüber Tisotumab vedotin beobachtet, während die MMAE-Exposition bei leichter Leberfunktionseinschränkung im Vergleich zu einer normalen Leberfunktion um 37 % höher war. Die Auswirkungen einer mittelschweren oder schweren Leberfunktionseinschränkung oder einer Lebertransplan-

Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben



tation auf die Pharmakokinetik von Tisotumab vedotin oder unkonjugiertem MMAE sind nicht bekannt.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In einer Expositions-Reaktions-Analyse bei 2 mg/kg alle 3 Wochen war eine höhere Tisotumab vedotin-Exposition mit einer höheren Inzidenz einiger Nebenwirkungen (z. B. Nebenwirkungen der Augen des Grads ≥ 2) und eine niedrigere Exposition mit einer geringeren Wirksamkeit verbunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden mit Tisotumab vedotin in einer Dosierung durchgeführt, die etwa dem 2,3- bis 4,3-fachen der Fläche unter der Kurve (*area under the curve*, AUC) beim Menschen in der empfohlenen klinischen Dosis entspricht. Hautläsionen wurden in Studien mit wiederholter Gabe bei ≥ 3 mg/kg bei Affen (13-wöchig) festgestellt. Die Hautveränderungen waren am Ende einer 6-wöchigen Erholungsphase vollständig reversibel. Sowohl bei Ratten als auch bei Javaneraffen führte die Verabreichung von MMAE und Tisotumab vedotin (nur bei Affen mit Dosen ≥ 3 mg/kg) zu einer reversiblen Knochenmarkstoxizität und damit verbundenen Auswirkungen auf periphere Blutzellen. Gerötete oder geschwollene Augen und Bindehäute (mit oder ohne Ausfluss) und/oder Konjunktivitis wurden nach der Behandlung mit Tisotumab vedotin bei Affen bei 5 mg/kg (13-wöchig) beobachtet. Diese Befunde bildeten sich nach einer 6-wöchigen Erholungsphase zurück.

Karzinogenität

Tierexperimentelle Studien zur Karzinogenität von Tisotumab vedotin oder MMAE wurden nicht durchgeführt.

Genotoxizität

Im *In-vivo*-Mikronukleustest an Rattenknochenmark erwies sich MMAE über einen aneugenen Mechanismus als genotoxisch.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Spezifische tierexperimentelle Studien zur Fertilität mit Tisotumab vedotin oder MMAE wurden nicht durchgeführt. Ergebnisse von Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe weisen jedoch darauf hin, dass Tisotumab vedotin die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen kann.

Die Ergebnisse einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Tisotumab vedotin an Javaneraffen zeigten eine Atrophie der Samenkanälchen der Hoden und fehlende Spermien, einen verminderten Spermiengehalt und eine epitheliale Vakuolisierung in den Nebenhoden. Die Veränderungen waren mit einer verringerten Hodengröße verbunden. Bei Dosierungen von 1, 3 und 5 mg/kg entsprechend etwa dem 0,5- bis 4-fachen der systemischen Exposition beim Menschen (basierend auf der AUC) bei der klinisch empfohlenen Dosis wurde eine verringerte oder gänzlich fehlende Spermienzahl und Spermienbeweglichkeit beobachtet. Bei 3 und 5 mg/kg kam es zu einer teilweisen Erholung der Hoden- und Nebenhodenbefunde, und bei 1 mg/kg wurde nach einer 6-wöchigen Phase nach dem Absetzen der Behandlung eine vollständige Erholung festgestellt.

Auswirkungen auf die Ovarien wurden in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe anderer MMAE-haltiger AWK beobachtet. Bei jungen weiblichen Javaneraffen wurde bei Dosen von ≥ 3 mg/kg wöchentlich über 4 Wochen eine leichte bis mäßige Abnahme der sekundären und tertiären Ovarialfollikel bzw. deren Fehlen beobachtet. 6 Wochen nach dem Ende der Verabreichung wurde ein Rückgang dieser Effekte nachgewiesen. Veränderungen von Primordialfollikeln wurden nicht festgestellt.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Tisotumab vedotin auf die Reproduktion und fetale Entwicklung durchgeführt. Aufgrund des Wirkmechanismus und der Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien könnte Tisotumab vedotin bei Verabreichung an Schwangere den Embryo oder Fötus schädigen. Die intravenöse Verabreichung von MMAE an trächtige Ratten während der Organogenese (6. und 13. Trächtigkeitstag) führte bei einer Dosis von 0,2 mg/kg (etwa das 0,5-fache der AUC beim Menschen bei der empfohlenen Dosis) insgesamt zu mehr Resorptionen, Verlusten nach der Implantation, Frühgeburten, Verlusten lebensfähiger Föten und teratogener embryofetaler Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- L-Histidin
- L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat
- Saccharose
- D-Mannitol

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

5 Jahre

Rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen rekonstituierten Lösung wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder für bis zu 8 Stunden bei 9 °C bis 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Rekonstitutionsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Verdünnte Lösung im Infusionsbeutel

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen verdünnten Lösung wurde für die in Tabelle 5 aufgeführte Dauer nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss die verdünnte Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung in der Verantwortung des Anwenders.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 8

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

**Tivdak 40 mg Pulver
für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Tabelle 5: Aufbewahrungsbedingungen für die verdünnte Tivdak-Lösung im Kühlschrank

Für die Zubereitung der Infusionslösung verwendetes Lösungsmittel	Aufbewahrungsbedingungen für die verdünnte Tivdak-Lösung (einschließlich Infusionsdauer)
Injektion mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%)	Bis zu 18 Stunden bei 2 °C bis 8 °C
Injektion mit Dextrose 50 mg/ml (5%)	Bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C
Injektion mit Ringer-Laktat-Lösung	Bis zu 12 Stunden bei 2 °C bis 8 °C

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit grauem Gummistopfen aus Butylkautschuk, Verschluss und Deckel, 20-mm-Dichtung mit silberfarbener Aluminiumkappe und roter Abschlusscheibe. Jeder Umkarton enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution in Einzeldosis-Durchstechflasche

1. Befolgen Sie die Verfahren zur ordnungsgemäßen Handhabung und Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln.
2. Verwenden Sie eine geeignete aseptische Technik für die Rekonstitution und Zubereitung von Dosierlösungen.
3. Berechnen Sie die empfohlene Dosis auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts der Patientin, um die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen zu bestimmen.
4. Rekonstituieren Sie jede 40-mg-Durchstechflasche mit 4 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke, um 10 mg/ml Tivdak zu erhalten.
5. Jede Durchstechflasche langsam schwenken, bis sich der Inhalt vollständig aufgelöst hat. Lassen Sie die rekonstituierte(n) Durchstechflasche(n) eine Weile ruhen. Durchstechflasche nicht schütteln. Nicht dem direkten Sonnenlicht aussetzen.
6. Parenteral verabreichte Arzneimittel sind vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu prüfen, sofern es Lösung und Behältnis ermöglichen. Die rekonstituierte Lösung muss klar bis leicht opaleszierend, farblos bis bräunlich-gelb und frei von sichtbaren Partikeln sein. Verwerfen Sie alle Durchstechflaschen mit sichtbaren Partikeln oder Verfärbungen.
7. Die rekonstituierte Lösung aus der/den Durchstechflasche(n) muss entsprechend der berechneten Dosismenge sofort in den Infusionsbeutel gegeben werden. Dieses Produkt enthält kein Konservierungsmittel. Wenn die rekonstituierten Durchstechflaschen nicht sofort verwendet werden, können sie vor der Verdünnung bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C im Kühlschrank oder bis zu maximal 8 Stunden bei Raumtemperatur (9 °C bis 25 °C) gelagert werden. Nicht einfrieren. Nicht verwendete Durchstechflaschen mit rekonstituierter Lösung nach der empfohlenen Aufbewahrungszeit verwerfen.

Verdünnung im Infusionsbeutel

8. Entnehmen Sie die berechnete Dosismenge der rekonstituierten Lösung aus der/den Durchstechflasche(n) und überführen Sie sie in einen Infusionsbeutel.
9. Verdünnen Sie Tivdak mit einer der folgenden Injektionslösungen: Dextrose 50 mg/ml (5%), Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) oder Ringer-Laktat. Die Größe des Infusionsbeutels muss so bemessen sein, dass genügend Verdünnungsmittel vorhanden ist, um eine Endkonzentration von 0,7 mg/ml bis 2,4 mg/ml Tivdak zu erreichen.
10. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umschwenken. Beutel nicht schütteln. Nicht dem direkten Sonnenlicht aussetzen.
11. Unterziehen Sie den Infusionsbeutel vor der Verwendung einer Sichtprüfung auf Partikel oder Verfärbungen. Die rekonstituierte Lösung muss klar bis leicht opaleszierend, farblos bis bräunlich-gelb und frei von sichtbaren Partikeln sein. Verwenden Sie den Infusionsbeutel nicht, wenn Partikel oder Verfärbungen zu beobachten sind.
12. Verwerfen Sie alle nicht verwendeten Reste in den Einzeldosis-Durchstechflaschen.

Anwendung

13. Bestätigen Sie die Verabreichung von steroidhaltigen und vasokonstriktorisches Augentropfen (siehe Abschnitt 4.2).
14. Legen Sie nach der Verabreichung der vasokonstriktorisches Augentropfen Kühlpacks vollständig auf die Augen und lassen Sie diese während der Infusion und bis 30 Minuten nach der Infusion auf den Augen. Wechseln Sie die Kühlpacks während der Infusion nach Bedarf, um sicherzustellen, dass der Augenbereich kühl bleibt (siehe Abschnitt 4.2).
15. Verabreichen Sie die Infusion sofort über 30 Minuten durch eine intravenöse Leitung mit einem 0,2-µm-Inline-Filter.
16. Wenn die Infusion nicht sofort verabreicht wird, lagern Sie die verdünnte Tivdak-Lösung wie in Tabelle 5 angegeben im Kühlschrank (siehe Abschnitt 6.3). Verwerfen Sie die Lösung, wenn die Aufbewahrungszeit die angegebenen Zeiten überschreitet. Nicht einfrieren. Nach Entnahme der verdünnten Tivdak-Infusionslösung aus dem Kühlschrank muss die Verabreichung innerhalb von 4 Stunden (einschließlich Infusionsdauer) abgeschlossen werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genmab A/S
Carl Jacobsens Vej 30
2500 Valby
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/25/1911/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. März 2025

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

