

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tizveni 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg tyslelizumabu.

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 100 mg tyslelizumabu.

Tyslelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), o zmodyfikowanym regionie Fc, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 0,069 mmol (1,6 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)

Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtawego.

pH roztworu wynosi około 6,5, a osmolalność wynosi od około 270 do 330 mOsm/kg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Tizveni w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 ( $\geq 50\%$  komórek nowotworowych), bez mutacji genu EGFR lub ALK w komórkach nowotworowych i u których stwierdzono:

- miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub
- NDRP z przerzutami.

Produkt leczniczy Tizveni w skojarzeniu z karboplatiną oraz paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których stwierdzono:

- miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub

- NDRP z przerzutami.

Produkt leczniczy Tizveni w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny. Pacjenci z mutacją genu EGFR lub ALK powinni otrzymać terapię celowaną przed podaniem tyslelizumabu.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Tizveni musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów.

Pacjenci z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca pierwszego rzutu powinni być oceniani pod kątem leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych potwierdzonej certyfikowanym testem wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (patrz punkt 5.1).

### Dawkowanie

#### Produkt leczniczy Tizveni stosowany w monoterapii

Zalecana dawka produktu leczniczego Tizveni wynosi 200 mg, podawana w infuzji dożyłnej raz na 3 tygodnie.

#### Produkt leczniczy Tizveni stosowany w leczeniu skojarzonym

Zalecana dawka produktu leczniczego Tizveni wynosi 200 mg, podawana w infuzji dożyłnej raz na 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią.

Jeśli produkt leczniczy Tizveni i chemioterapia są podawane tego samego dnia, produkt leczniczy Tizveni należy podać przed chemioterapią. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego podawanego w chemioterapii w celu ustalenia dawkowania, a także zaleceniami dotyczącymi stosowania kortykosteroidów przed chemioterapią w celu zapobiegania działaniom niepożądanym związanym z chemioterapią.

### Czas trwania leczenia

Leczenie produktem Tizveni należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

### Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia (patrz również punkt 4.4)

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu Tizveni stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego Tizveni zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 1.

Szczegółowe wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w punkcie 4.4.

**Tabela 1 Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym Tizveni**

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień nasilenia <sup>1</sup>	Modyfikacja leczenia produktem Tizveni
Zapalenie płuc	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie <sup>2,3</sup>
	Nawracające stopnia 2.; stopień 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznowiać <sup>3</sup>
Zapalenie wątroby	AlAT lub AspAT >3 do 8 x GGN lub bilirubina całkowita >1,5 do 3 x GGN	Wstrzymać podawanie <sup>2,3</sup>
	AlAT lub AspAT >8 x GGN lub bilirubina całkowita >3 x GGN	Zakończyć i nie wznowiać <sup>3</sup>
Wysypka	Stopień 3.	Wstrzymać podawanie <sup>2,3</sup>
	Stopień 4.	Zakończyć i nie wznowiać <sup>3</sup>

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR)	Podejrzewane SCAR, w tym SJS lub TEN	Wstrzymać podawanie <sup>2,3</sup> W przypadku podejrzenia SJS lub TEN nie wznawiać leczenia do czasu wykluczenia SJS/TEN po konsultacji z właściwym lekarzem specjalistą (specjalistami).
	Potwierdzone SCAR, w tym SJS lub TEN	Zakończyć i nie wznawiać
Zapalenie jelita grubego	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie <sup>2,3</sup>
	Nawracające stopnia 3.; stopień 4.	Zakończyć i nie wznawiać <sup>3</sup>
Zapalenie mięśni, rabdomioliza	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie <sup>2,3</sup>
	Nawracające stopnia 3.; stopień 4.	Zakończyć i nie wznawiać <sup>3</sup>
Niedoczynność tarczycy	Stopień 2., 3. lub 4.	Niedoczynność tarczycy można opanować bez przerywania leczenia, stosując hormonoterapię.
Nadczynność tarczycy	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie <sup>2</sup> W przypadku nadczynności tarczycy stopnia 3. lub 4., które uległo poprawie do stopnia $\leq 2$ . i jest kontrolowane lekami tyreostatycznymi, jeśli wskazane, można rozważyć kontynuację leczenia produktem Tizveni po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć.
Niedoczynność kory nadnerczy	Stopień 2.	Rozważyć wstrzymanie leczenia do czasu uzyskania kontroli za pomocą HRT.
	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie <sup>3</sup> W przypadku niedoczynności stopnia 3. lub 4., które uległo poprawie do stopnia $\leq 2$ . i jest kontrolowane za pomocą HRT, jeśli wskazane, można rozważyć kontynuację leczenia produktem Tizveni po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć. <sup>3</sup>
Zapalenie przysadki mózgowej	Stopień 2.	Rozważyć wstrzymanie leczenia do czasu uzyskania kontroli za pomocą HRT.
	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie <sup>2,3</sup> W przypadku zapalenia przysadki stopnia 3. lub 4., które uległo poprawie do stopnia $\leq 2$ . i jest kontrolowane za pomocą HRT, jeśli wskazane, można rozważyć kontynuację leczenia produktem Tizveni po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć. <sup>3</sup>

Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 1 przebiegająca z hiperglikemią stopnia $\geq 3$ . (glukoza $>250$ mg/dl lub $>13,9$ mmol/l) z kwasicą ketonową	Wstrzymać podawanie <sup>2</sup> W przypadku zdarzenia stopnia 3. lub 4., które uległo poprawie do stopnia $\leq 2$ po zastosowaniu insulinoterapii, jeśli wskazane, można rozważyć kontynuację leczenia produktem Tizveni po osiągnięciu kontroli metabolicznej. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć.
Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek	Stopień 2. (kreatynina $>1,5$ do 3 x wartość początkowa lub $>1,5$ do 3 x GGN)	Wstrzymać podawanie <sup>2,3</sup>
	Stopień 3. (kreatynina $>3$ x wartość początkowa lub $>3$ do 6 x GGN) lub stopień 4. (kreatynina $>6$ x GGN)	Zakończyć i nie wznawiać <sup>3</sup>
Zapalenie mięśnia sercowego	Stopień 2., 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznawiać <sup>3</sup>
Objawy toksyczności neurologicznej	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie <sup>2,3</sup>
	Stopień 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznawiać <sup>3</sup>
Zapalenie trzustki	Zapalenie trzustki stopnia 3. lub zwiększenie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3. lub 4. ( $>2$ x GGN)	Wstrzymać podawanie <sup>2,3</sup>
	Stopień 4.	Zakończyć i nie wznawiać <sup>3</sup>
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień 3.	Wstrzymać podawanie <sup>2,3</sup>
	Nawracające stopnia 3.; stopień 4.	Zakończyć i nie wznawiać <sup>3</sup>
<b>Inne działania niepożądane</b>		
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1.	Rozważyć premedykację w ramach zapobiegania następczym reakcjom związanym z infuzją. Zmniejszyć szybkość infuzji o 50%.
	Stopień 2.	Przerwać infuzję. Wznowić infuzję po ustąpieniu reakcji lub poprawie do stopnia 1., i zmniejszyć szybkość infuzji o 50%.
	Stopień 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznawiać
<p>ALAT = aminotransferaza alaninowa, AspAT = aminotransferaza asparaginianowa, HRT = hormonalna terapia zastępcza, SJS = zespół Stevensa-Johnsona, TEN = martwica toksyczno-rozplywna naskórka, GGN = górna granica normy</p> <p><sup>1</sup> Ocena stopnia nasilenia działań toksycznych według Standardowych Kryteriów Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych wersja 4.0 opracowanych przez National Cancer Institute (ang. NCI-CTCAE v4.0, <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). Stopień nasilenia zapalenia przysadki mózgowej według NCI-CTCAE wersja 5.0.</p> <p><sup>2</sup> Wznowić u pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem objawów (stopień 0 lub 1.) po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. Zakończyć i nie wznawiać leczenia, jeśli objawy nie ustąpią całkowicie lub częściowo w ciągu 12 tygodni od włączenia kortykosteroidów lub nie można zmniejszyć dawki prednizonu do <math>\leq 10</math> mg/dobę (lub odpowiednika) w ciągu 12 tygodni od włączenia kortykosteroidów.</p> <p><sup>3</sup> Zaleca się dawkę początkową 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub odpowiednika, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki do <math>\leq 10</math> mg/dobę (lub odpowiednika) przez przynajmniej 1 miesiąc, z wyjątkiem zapalenia płuc, dla którego zaleca się dawkę początkową od 2 do 4 mg/kg mc./dobę.</p>		

### Szczególne grupy pacjentów

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tizveni u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat (patrz punkt 4.8).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, aby sformułować zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są zbyt ograniczone, aby sformułować zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Tizveni jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Podaje się go w infuzji i nie wolno podawać go we wstrzyknięciu dożylnym lub w pojedynczym bolusie. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Pierwsza infuzja powinna trwać 60 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, kolejne infuzje mogą trwać 30 minut. Do infuzji należy stosować zestaw do infuzji dożylnych, w skład którego wchodzi jałowy, niepirogenny wbudowany lub dołączony filtr o wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrona, o małej zdolności wiązania białek.

Nie wolno mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi ani podawać jednocześnie innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do infuzji dożylnych.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

### Karta pacjenta

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Tizveni muszą otrzymać Kartę pacjenta, w celu uzyskania informacji o ryzyku związanym z działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym podczas leczenia produktem Tizveni (patrz także Ulotka dla pacjenta).

Lekarz przepisujący ten produkt musi omówić z pacjentem ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w trakcie leczenia produktem Tizveni.

## Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Podczas leczenia tyslelizumabem zgłaszano występowanie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, w tym przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Większość tych zdarzeń ulegała poprawie po przerwaniu podawania tyslelizumabu, po podaniu kortykosteroidów i (lub) rozpoczęciu leczenia podtrzymującego. Wystąpienie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym zgłaszano również po podaniu ostatniej dawki tyslelizumabu. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu mogą wystąpić jednocześnie.

Należy przeprowadzić odpowiednią diagnostykę, gdy zachodzi podejrzenie wystąpienia działania niepożądanego o podłożu immunologicznym, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć alternatywne przyczyny, w tym zakażenie. W zależności od nasilenia działań niepożądanych podawanie tyslelizumabu należy wstrzymać i podać kortykosteroidy (patrz punkt 4.2). W oparciu o ograniczone dane z badań klinicznych można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym u pacjentów, u których nie uzyskano kontroli działań niepożądanych o podłożu immunologicznym za pomocą kortykosteroidów (patrz punkt 4.2 i 4.8). Po uzyskaniu poprawy do stopnia  $\leq 1$ , należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je przez co najmniej 1 miesiąc.

### Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tyslelizumabem zgłaszano przypadki zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, w tym przypadki zakończone zgonem. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc. U pacjentów z podejrzeniem zapalenia płuc należy przeprowadzić ocenę radiologiczną oraz wykluczyć przyczyny powikłań o charakterze zakaźnym lub związane z chorobą.

Pacjentów z zapaleniem płuc o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

### Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tyslelizumabem zgłaszano przypadki zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym, w tym przypadki zakończone zgonem. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby oraz zmian parametrów czynności wątroby. Próby wątrobowe należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w trakcie leczenia.

Pacjentów z zapaleniem wątroby o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

### Reakcje skórne o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tyslelizumabem zgłaszano przypadki wysypki skórnej lub zapalenia skóry o podłożu immunologicznym. Należy monitorować pacjentów pod kątem podejrzewanych reakcji skórnych i wykluczyć inne przyczyny. W zależności od nasilenia skórnych działań niepożądanych leczenie tyslelizumabem należy wstrzymać lub zakończyć i nie wznawiać, zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Zgłaszano przypadki ciężkich skórnych reakcji niepożądanych (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) u pacjentów otrzymujących tyslelizumab. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów SCAR (np. zapowiadająca chorobę gorączka, objawy grypopodobne, zmiany dotyczące błony śluzowej lub postępująca wysypka skórna) oraz należy wykluczyć inne przyczyny. W przypadku podejrzenia SCAR (w tym ciężkiej postaci rumienia wielopostaciowego [ang. *erythema multiforme*, EM], SJS lub TEN), należy wstrzymać podawanie tyslelizumabu, a pacjenta należy skierować na konsultację ze specjalistą w celu ustalenia rozpoznania i leczenia. Jeśli wystąpienie SCAR, w tym SJS lub TEN, zostanie potwierdzone, leczenie tyslelizumabem należy zakończyć i nie wznawiać (patrz punkt 4.2).

#### Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tyslelizumabem zgłaszano przypadki zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym, często przebiegającego z biegunką. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego. Należy wykluczyć przyczyny o charakterze zakaźnym lub związane z chorobą.

Pacjentów z zapaleniem jelita grubego o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tyslelizumabem zgłaszano przypadki zaburzeń endokrynologicznych o podłożu immunologicznym, w tym zaburzeń tarczycy, niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej i cukrzycy typu 1. W takich przypadkach konieczne może być zastosowanie leczenia wspomagającego w zależności od charakteru konkretnego zaburzenia endokrynologicznego. Konieczne może być długotrwałe stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HRT) w przypadku wystąpienia zaburzeń endokrynologicznych o podłożu immunologicznym.

Pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia tarczycy

U pacjentów leczonych tyslelizumabem zgłaszano przypadki zaburzeń tarczycy, w tym zapalenie tarczycy, niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy. Należy monitorować pacjentów (rozpoczynając leczenie, regularnie w trakcie leczenia oraz w zależności od wskazań klinicznych na podstawie oceny klinicznej) pod kątem zmian parametrów czynności tarczycy oraz klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń tarczycy. Niedoczynność tarczycy można leczyć stosując HRT bez przerywania leczenia tyslelizumabem i bez stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy można leczyć objawowo (patrz punkt 4.2).

#### Niedoczynność kory nadnerczy

U pacjentów leczonych tyslelizumabem zgłaszano przypadki niedoczynności kory nadnerczy. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów niedoczynności kory nadnerczy. Należy rozważyć monitorowanie parametrów czynności nadnerczy i stężenia hormonów. Należy podawać kortykosteroidy i HRT w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2).

#### Zapalenie przysadki mózgowej

U pacjentów leczonych tyslelizumabem zgłaszano przypadki zapalenia przysadki mózgowej. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia przysadki mózgowej/niedoczynności przysadki mózgowej. Należy rozważyć monitorowanie czynności przysadki mózgowej i stężenia hormonów. Należy podawać kortykosteroidy i HRT w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2).

#### Cukrzyca typu 1

U pacjentów leczonych tyslelizumabem zgłaszano przypadki cukrzycy typu 1, w tym kwasicy ketonowej. Należy monitorować pacjentów pod kątem hiperglikemii oraz innych przedmiotowych i podmiotowych objawów cukrzycy. W przypadku cukrzycy typu 1 należy podawać insulinę. U pacjentów z ciężką hiperglikemią lub kwasicą ketonową (stopnia  $\geq 3$ .) należy wstrzymać leczenie tyslelizumabem oraz wdrożyć leczenie przeciwcukrzycowe (patrz punkt 4.2). Leczenie tyslelizumabem można wznowić po osiągnięciu poprawy parametrów metabolicznych.

#### Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tyslelizumabem zgłaszano przypadki zapalenia nerek o podłożu immunologicznym z zaburzeniem czynności nerek. Należy monitorować pacjentów pod kątem zmian parametrów czynności nerek (zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy), a inne przyczyny zaburzeń czynności nerek należy wykluczyć.



Pacjentów z zapaleniem nerek o podłożu immunologicznym przebiegającym z zaburzeniami czynności nerek należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

#### Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tyslelizumabem zgłaszano inne klinicznie istotne działania niepożądane o podłożu immunologicznym: zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie stawów, polimialgię reumatyczną, zapalenie osierdzia i zespół Guillaina-Barrégo (patrz punkt 4.8).

Pacjentów z innymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

#### Odrzucenie przeszczepionego narządu mięszonego

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu mięszonego u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1. Leczenie tyslelizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu mięszonego. W przypadku każdego pacjenta należy rozważyć korzyści z leczenia tyslelizumabem względem ryzyka możliwego odrzucenia narządu.

#### Reakcje związane z infuzją

Zgłaszano ciężkie reakcje związane z infuzją (stopnia 3. lub wyższego) u pacjentów otrzymujących produkt Tizveni (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją.

W przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

#### Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Pacjenci z którymkolwiek z następujących zaburzeń zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych: początkowy wynik oceny stanu sprawności według ECOG wyższy niż lub równy 2; aktywne przerzuty w mózgu lub w oponach mózgowo-rdzeniowych; potencjalnie nawracająca choroba autoimmunologiczna aktywna obecnie lub w wywiadzie; każda choroba wymagająca leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (>10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku; aktywne lub nieleczone zakażenie wirusem HIV; nieleczone zapalenie wątroby typu B lub bycie nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu C; śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie; podanie żywych szczepionek w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku; zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku; ciężka nadwrażliwość na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność stosując tyslelizumab u pacjentów z tych grup po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka dla każdego pacjenta indywidualnie.

#### Pacjenci stosujący dietę z kontrolowaną zawartością sodu

Każdy mililitr tego produktu leczniczego zawiera 0,069 mmol (1,6 mg) sodu. Produkt leczniczy zawiera 16 mg sodu na fiolkę o objętości 10 ml, co odpowiada 0,8% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tyslelizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, usuwanym z krążenia w wyniku przemian katabolicznych. W związku z tym nie przeprowadzono formalnych badań interakcji farmakokinetycznych. Ponieważ przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP) ani inne enzymy biorące udział w metabolizmie leków, można oczekiwać, że zahamowanie lub indukcja tych enzymów przez jednocześnie podawane produkty lecznicze nie wpłynie na farmakokinetykę tyslelizumabu.

Należy unikać stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w chwili rozpoczynania leczenia, przed rozpoczęciem podawania tyslelizumabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika), z powodu ich potencjalnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność. Jednak po rozpoczęciu leczenia tyslelizumabem można podać kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym w ramach leczenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4). Kortykosteroidy można także stosować w premedykacji, gdy tyslelizumab jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią, w celu zapobiegania wymiotom i (lub) łagodzenia działań niepożądanych chemioterapii.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Tyslelizumabu nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tyslelizumabu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (metody, dla których odsetek kobiet zachodzących w ciążę jest mniejszy niż 1%) podczas leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tyslelizumabu.

##### Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania tyslelizumabu u kobiet w okresie ciąży. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, tyslelizumab może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy jest podawany kobietom w ciąży.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu tyslelizumabu na reprodukcję. Niemniej jednak w mysim modelu ciąży wykazano, że blokowanie szlaku sygnałowego PD-1/PD-L1 zaburza mechanizmy tolerancji płodu i prowadzi do zwiększonej częstości poronień.

Wiadomo, że ludzkie IgG4 (immunoglobuliny) przenikają przez barierę łożyskową. W związku z tym, tyslelizumab, jako wariant IgG4 może potencjalnie przeniknąć od matki do rozwijającego się płodu. Należy poinformować kobiety o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Tyslelizumabu nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tyslelizumabu.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tyslelizumab przenika do mleka ludzkiego. Jego wpływ na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią oraz na wytwarzanie mleka jest nieznan.

Z powodu potencjalnych ciężkich działań niepożądanych produktu Tizveni u noworodków/dzieci karmionych piersią, kobietom należy poradzić, aby nie karmiły piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Tizveni.

## Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących możliwego wpływu tyslelizumabu na płodność. Nie przeprowadzono badań tyslelizumabu dotyczących wpływu na reprodukcję i toksycznego wpływu na rozwój. Wyniki 3-miesięcznego badania toksyczności po podaniu wielokrotnym nie wskazują na znaczny wpływ na narządy rozrodcze samców i samic małp cynomolgus, gdy tyslelizumab podawano w dawkach 3, 10 lub 30 mg/kg mc. co 2 tygodnie przez 13 tygodni (7 podań leku) (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Tizveni wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów zgłoszono uczucie zmęczenia po podaniu tyslelizumabu (patrz punkt 4.8).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania tyslelizumabu w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 1 534 pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, którzy otrzymywali dawkę 200 mg tyslelizumabu co 3 tygodnie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (29,2%), uczucie zmęczenia (22,9%) oraz zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (20,9%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. były: niedokrwistość (5,0%), zapalenie płuc (4,2%), hiponatremia (2,7%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (2,6%), zwiększenie stężenia bilirubiny (2,0%), zapalenie płuc (2,0%) i uczucie zmęczenia (2,0%). U 1,2% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zgonu. Działania niepożądane prowadzące do zgonu to: zapalenie płuc (0,78%), zapalenie wątroby (0,13%), zapalenie płuc (0,07%), duszności (0,07%), zmniejszenie apetytu (0,07%) oraz małopłytkowość (0,07%). Spośród 1 534 pacjentów u 40,1% ekspozycja na tyslelizumab trwała dłużej niż 6 miesięcy, a u 22,2% ekspozycja była dłuższa niż 12 miesięcy.

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu Tizveni podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych dotyczących 497 pacjentów z NDRP. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (88,3%), neutropenia (86,5%), małopłytkowość (67,0%) zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (46,1%), uczucie zmęczenia (43,1%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (42,3%), nudności (41,4%), zmniejszenie apetytu (40,6%) i wysypka (26,4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. były: neutropenia (58,6%), małopłytkowość (18,3%), niedokrwistość (15,7%), zapalenie płuc (5,0%), zapalenie płuc (3,4%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (3,2%), limfopenia (2,8%), wysypka (2,6%) i uczucie zmęczenia (2,2%). U 1,6% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zgonu. Działania niepożądane prowadzące do zgonu to: zapalenie płuc (0,60%), duszności (0,40%) i zapalenie mięśnia sercowego (0,40%), zapalenie płuc (0,20%) i hipokaliemia (0,20%). Spośród 497 pacjentów, u 65,8% ekspozycja na produkt tyslelizumab trwała dłużej niż 6 miesięcy, a u 37,8% ekspozycja trwała dłużej niż 12 miesięcy.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone w bazie danych zbiorczych pochodzących od pacjentów leczonych produktem Tizveni w monoterapii (n = 1 534) oraz w skojarzeniu z chemioterapią (n = 497). Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W każdym układzie narządowym działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstość występowania każdego działania niepożądanego określono według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10 000$  do  $< 1/1 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono począwszy do najczęstszych.

**Tabela 2 Działania niepożądane produktu leczniczego Tizveni w monoterapii (n = 1 534) i w skojarzeniu z chemioterapią (n = 497)**

	<b>Tyslelizumab w monoterapii n = 1 534</b>	<b>Tyslelizumab w skojarzeniu z chemioterapią n = 497</b>
<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia)</b>	<b>Częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia)</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zapalenie płuc <sup>1</sup>	Często*	Bardzo często*
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
Niedokrwistość <sup>2</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość <sup>3</sup>	Często*	Bardzo często
Neutropenia <sup>4</sup>	Często	Bardzo często
Limfopenia <sup>5</sup>	Często	Bardzo często
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>		
Niedoczynność tarczycy <sup>6</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Nadczynność tarczycy <sup>7</sup>	Często	Bardzo często
Zapalenie tarczycy <sup>8</sup>	Często	Niezbyt często
Niedoczynność kory nadnerczy <sup>9</sup>	Niezbyt często	-
Zapalenie przysadki mózgowej <sup>10</sup>	Rzadko	-
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Hiperglikemia <sup>6</sup>	Często	Bardzo często
Hiponatremia <sup>12</sup>	Często	Bardzo często
Hypokaliemia <sup>13</sup>	Często	Bardzo często*
Cukrzyca <sup>14</sup>	Niezbyt często	Często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Zespół Guillaina-Barrégo	-	Niezbyt często
<b>Zaburzenia oka</b>		
Zapalenie błony naczyniowej oka <sup>15</sup>	Niezbyt często	-
<b>Zaburzenia serca</b>		
Zapalenie mięśnia sercowego <sup>16</sup>	Niezbyt często	Często*
Zapalenie osierdzia	Rzadko	-
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Nadciśnienie tętnicze <sup>17</sup>	Często	Często
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
Kaszel	Bardzo często	Bardzo często
Duszności	Często*	Bardzo często*
Zapalenie płuc <sup>18</sup>	Często*	Bardzo często*
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Nudności	Często	Bardzo często
Biegunka <sup>19</sup>	Często	Bardzo często
Zapalenie jamy ustnej <sup>20</sup>	Często	Często
Zapalenie trzustki <sup>21</sup>	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie jelita grubego <sup>22</sup>	Niezbyt często	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Zapalenie wątroby <sup>23</sup>	Często*	Często
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		
Wysypka <sup>16</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Świąd	Bardzo często	Często
Ciężkie reakcje skórne <sup>25</sup>	Rzadko	-

<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		
Ból stawów	Często	Bardzo często
Ból mięśni	Często	Często
Zapalenie mięśni <sup>26</sup>	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie stawów <sup>27</sup>	Niezbyt często	Często
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		
Zapalenie nerek <sup>28</sup>	Niezbyt często	Niezbyt często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
Uczucie zmęczenia <sup>29</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Zmniejszenie apetytu	Bardzo często*	Bardzo często
<b>Badania diagnostyczne</b>		
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi <sup>30</sup>	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Często	Bardzo często
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	Bardzo często

<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		
Reakcje związane z infuzją <sup>31</sup>	Niezbyt często	Często
1	Zapalenie płuc obejmuje preferowane terminy (PT): zapalenie płuc, zakażenie dolnych dróg oddechowych, bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych, bakteryjne zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc i zapalenie płuc wywołane przez pneumocystis jirovecii.	
2	Niedokrwistość obejmuje następujące PT: niedokrwistość i zmniejszenie stężenia hemoglobiny.	
3	Małopłytkowość obejmuje następujące PT: małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.	
4	Neutropenia obejmuje następujące PT: neutropenia i zmniejszenie liczby neutrofilii.	
5	Limfopenia obejmuje następujące PT: limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów i zmniejszenie odsetka limfocytów.	
6	Niedoczynność tarczycy obejmuje następujące preferowane terminy (PT): niedoczynność tarczycy, zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny, zmniejszone stężenie wolnej trójjodotyroniny, zmniejszone stężenie trójjodotyroniny, pierwotna niedoczynność tarczycy i zmniejszone stężenie tyroksyny.	
7	Nadczynność tarczycy obejmuje następujące PT: nadczynność tarczycy, zmniejszone stężenie tyreotropiny we krwi, zwiększone stężenie wolnej trójjodotyroniny, zwiększone stężenie wolnej tyroksyny, zwiększone stężenie tyroksyny i zwiększone stężenie trójjodotyroniny.	
8	Zapalenie tarczycy obejmuje następujące PT: zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.	
9	Niewydolność kory nadnerczy obejmuje następujące PT: niewydolność kory nadnerczy i wtórna niewydolność kory nadnerczy.	
10	Zapalenie przysadki mózgowej obejmuje następujące PT: zapalenie przysadki mózgowej i niedoczynność przysadki mózgowej.	
11	Hiperglikemia obejmuje następujące PT: hiperglikemia i zwiększone stężenie glukozy we krwi.	
12	Hiponatremia obejmuje następujące PT: hiponatremia i zmniejszenie stężenia sodu we krwi.	
13	Hipokaliemia obejmuje następujące PT hipokaliemia i zmniejszenie stężenia potasu we krwi.	
14	Cukrzyca obejmuje następujące PT: cukrzyca, cukrzyca typu 1 i autoimmunologiczna cukrzyca o późnym początku u dorosłych (ang. <i>latent autoimmune diabetes</i> ).	
15	Zapalenie błony naczyniowej oka obejmuje następujące PT: zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie tęczówki oka.	
16	Zapalenie mięśnia sercowego obejmuje następujące PT: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego.	
17	Nadciśnienie obejmuje następujące PT: nadciśnienie, podwyższone ciśnienie krwi i samoistne nadciśnienie tętnicze.	
18	Zapalenie płuc obejmuje następujące PT: zapalenie płuc, choroba płuc o podłożu immunologicznym, śródmiąższowa choroba płuc i organizujące się zapalenie płuc.	
19	Biegunka obejmuje następujące PT: biegunka i częste wypróżnienia.	
20	Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące PT: zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej i afty.	
21	Zapalenie trzustki obejmuje następujące PT: zwiększona aktywność amylazy, zwiększona aktywność lipazy i ostre zapalenie trzustki.	
22	Zapalenie jelita grubego obejmuje następujące PT: zapalenie jelita grubego i zapalenie jelit o podłożu immunologicznym.	
23	Zapalenie wątroby obejmuje następujące PT: zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym i uszkodzenie wątroby oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby.	
24	Wysypka obejmuje następujące PT: wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, egzema, wysypka rumieniowa, zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, pokrzywka, rumień, złuszczenie się skóry, osutka polekowa, wysypka plamista, łuszczyca, wysypka krostkowa, wysypka trądzikopodobna, wysypka swędząca, rogowacenie liszajowate, zapalenie skóry dłoni, zapalenie skóry o podłożu immunologicznym, wysypka okołomieszkowa, ostry zespół Sweeta, rumień guzowaty i pemfigoid.	
25	Ciężka reakcja skórna obejmuje rumień wielopostaciowy.	
26	Zapalenie mięśni obejmuje następujące PT: zapalenie mięśni i zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym.	
27	Zapalenie stawów obejmuje następujące PT: zapalenie stawów i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym.	
28	Zapalenie nerek obejmuje następujące PT: zapalenie nerek, ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym.	
29	Uczucie zmęczenia obejmuje następujące PT: uczucie zmęczenia, astenia, złe samopoczucie i letarg.	
30	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi obejmuje następujące PT: zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie bilirubiny bezpośredniej, zwiększone stężenie bilirubiny pośredniej we krwi i hiperbilirubinemia.	
31	Reakcja związana z infuzją obejmuje następujące PT: reakcja związana z infuzją i reakcja nadwrażliwości związana z infuzją.	

\*w tym zakończone zgonem

## Opis wybranych działań niepożądanych

Dane przedstawione poniżej odzwierciedlają informacje o istotnych działaniach niepożądanych tyselelizumabu stosowanego w monoterapii w badaniach klinicznych. Dane dotyczące istotnych działań niepożądanych tyselelizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią podano, jeśli odnotowano klinicznie znaczące różnice w porównaniu z tyselelizumabem stosowanym w monoterapii.

### Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tyselelizumabem w monoterapii zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 4,3% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,3%), stopnia 2. (2,0%), stopnia 3. (1,5%), stopnia 4. (0,3%) i stopnia 5. (0,2%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,2 miesiąca (zakres: 1,0 dzień do 16,5 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 6,1 miesiąca (zakres: 1,0+ dzień do 22,8+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenie tyselelizumabem zakończono i nie wznowiono u 1,8% pacjentów; leczenie tyselelizumabem przerwano u 1,8% pacjentów. Zapalenie płuc ustąpiło u 45,5% pacjentów.

U pacjentów leczonych tyselelizumabem w monoterapii zapalenie płuc występowało częściej u pacjentów z wcześniejszą radioterapią klatki piersiowej w wywiadzie (6,3%) niż u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej radioterapii klatki piersiowej (2,8%).

Zapalenie płuc wystąpiło u 9,1% pacjentów z NSCLC leczonych tyselelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią. U pacjentów z NSCLC leczonych tyselelizumabem w monoterapii zapalenie płuc wystąpiło u 6% pacjentów.

### Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tyselelizumabem w monoterapii zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 1,8% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,1%), stopnia 2. (0,5%), stopnia 3. (0,9%), stopnia 4. (0,1%) i stopnia 5. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 31 dni (zakres: 8,0 dni do 13,1 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 2,0 miesiąca (zakres: 1,0 dnia do 37,9+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenie tyselelizumabem zakończono i nie wznowiono u 0,4% pacjentów; leczenie tyselelizumabem przerwano u 1,0% pacjentów z powodu zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym. Zapalenie wątroby ustąpiło u 50,0% pacjentów.

### Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tyselelizumabem w monoterapii skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 1,8% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,4%), stopnia 2. (0,8%), stopnia 3. (0,3%) i stopnia 4. (0,3%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,5 miesiąca (zakres: 7,0 dni do 11,6 miesiąca). Mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 11,2 miesiąca (zakres: 4,0 dni do 34,0+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenie tyselelizumabem zakończono i nie wznowiono u 0,3% pacjentów; leczenie tyselelizumabem przerwano u 0,5% pacjentów. Skórne działania niepożądane ustąpiły u 51,9% pacjentów.

### Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tyselelizumabem w monoterapii zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym wystąpiło u 0,7% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 2. (0,6%) i stopnia 3. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 6,0 miesięcy (zakres: 12,0 dni do 14,4 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 28,0 dni (zakres: 9,0 dni do 3,6+ miesiąca). Leczenia tyslelizumabem nie przerwano na stałe u żadnych pacjentów; leczenie tyslelizumabem przerwano u 0,6% pacjentów. Zapalenie jelita grubego ustąpiło u 81,8% pacjentów.

#### Zapalenie mięśni/rabdomioliza o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tyslelizumabem w monoterapii zapalenie mięśni/rabdomioliza o podłożu immunologicznym wystąpiły u 0,9% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,2%), stopnia 2. (0,3%), stopnia 3. (0,3%) i stopnia 4. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,8 miesiąca (zakres: 15,0 dni do 17,6 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 5,0 dni do 11,2+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenie tyslelizumabem zakończono i nie wznowiono u 0,2% pacjentów; leczenie tyslelizumabem przerwano u 0,7% pacjentów. Zapalenie mięśni i rabdomioliza ustąpiły u 57,1% pacjentów.

#### Zaburzenia endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

##### Choroby tarczycy

##### Niedoczynność tarczycy:

U pacjentów leczonych tyslelizumabem w monoterapii niedoczynność tarczycy wystąpiła u 7,6% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (1,4%), stopnia 2. (6,1%) i stopnia 4. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,7 miesiąca (zakres: 0 dni do 16,6 miesiąca). Mediana czasu trwania od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 15,2 miesiąca (zakres: 12,0 dni do 28,6+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenia tyslelizumabem nie zakończono u żadnego z pacjentów; leczenie tyslelizumabem przerwano u 0,4% pacjentów. Niedoczynność tarczycy ustąpiła u 31,9% pacjentów.

##### Nadczynność tarczycy:

U pacjentów leczonych tyslelizumabem w monoterapii nadczynność tarczycy wystąpiła u 0,3% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,1%) i stopnia 2. (0,3%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 31,0 dnia (zakres: 19,0 dni do 14,5 miesiąca). Mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 1,6 miesiąca (zakres: 22,0 dnia do 4,0+ miesiące). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenie tyslelizumabem zakończono i nie wznowiono u 0,1% pacjentów; leczenia tyslelizumabem nie przerwano u żadnego z pacjentów. Nadczynność tarczycy ustąpiła u 80,0% pacjentów.

##### Zapalenie tarczycy:

U pacjentów leczonych tyslelizumabem w monoterapii zapalenie tarczycy wystąpiło u 0,8% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,2%) i stopnia 2. (0,6%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,0 miesiące (zakres: 20,0 dni do 20,6 miesiąca). Nie było możliwości oceny mediany czasu trwania od wystąpienia do ustąpienia objawów w oparciu o aktualnie dostępne dane (zakres: 22,0 dni do 23,1+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenia tyslelizumabem nie zakończono u żadnego z pacjentów; leczenie tyslelizumabem przerwano u 0,1% pacjentów. Zapalenie tarczycy ustąpiło u 16,7% pacjentów.

##### Niewydolność kory nadnerczy

U pacjentów leczonych tyslelizumabem w monoterapii niewydolność kory nadnerczy wystąpiła u 0,3% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 2. (0,1%), stopnia 3. (0,1%) i stopnia 4. (0,1%).



Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,1 miesiąca (zakres: 1,3 miesiąca do 11,6 miesiąca). Nie było możliwości oceny mediany czasu trwania od wystąpienia do ustąpienia objawów w oparciu o aktualnie dostępne dane (zakres: 1 miesiąc do 6,5+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenia tyslelizumabem nie zakończono u żadnego z pacjentów; leczenie tyslelizumabem przerwano u 0,2% pacjentów. Niewydolność nadnerczy ustąpiła u 25,0% pacjentów.

#### Zapalenie przysadki mózgowej

U pacjentów leczonych tyslelizumabem w monoterapii niedoczynność przysadki mózgowej (stopnia 2.) wystąpiła u 0,1% pacjentów.

#### Cukrzyca typu 1

U pacjentów leczonych tyslelizumabem w monoterapii cukrzyca typu 1 wystąpiła u 0,4% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,1%) i stopnia 3. (0,3%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,5 miesiąca (zakres: 33,0 dni do 13,8 miesiąca). Nie było możliwości oceny mediany czasu trwania od wystąpienia do ustąpienia objawów w oparciu o dostępne dane (zakres: 4,0 dni do 19,9+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenie tyslelizumabem zakończono i nie wznowiono u 0,1% pacjentów; leczenie tyslelizumabem przerwano u 0,1% pacjentów. Cukrzyca typu 1 ustąpiła u 16,7% pacjentów.

#### Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tyslelizumabem w monoterapii zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym wystąpiły u 0,7% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 2. (0,3%), stopnia 3. (0,2%), stopnia 4. (0,1%) i stopnia 5. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 3,0 dnia do 5,7 miesiąca). Mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 3,0+ dnia do 16,2+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenie tyslelizumabem zakończono i nie wznowiono u 0,3% pacjentów; leczenie tyslelizumabem przerwano u 0,3% pacjentów. Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym i zaburzenia nerek ustąpiły u 50,0% pacjentów.

#### Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tyslelizumabem w monoterapii zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym wystąpiło u 0,5% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,1%), stopnia 2. (0,1%), stopnia 3. (0,2%) i stopnia 4. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,6 miesiąca (zakres: 14,0 dnia do 6,1 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 5,1 miesiąca (zakres: 4,0 dni do 7,6 miesiąca). Leczenie tyslelizumabem zakończono i nie wznowiono u 0,3% pacjentów; leczenie tyslelizumabem przerwano u 0,2% pacjentów. Zapalenie mięśnia sercowego ustąpiło u 57,1% pacjentów.

Zapalenie mięśnia sercowego wystąpiło u 1,4% pacjentów leczonych tyslelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, w tym stopnia 5. (0,4%).

#### Reakcje związane z infuzją

U pacjentów leczonych tyslelizumabem w monoterapii reakcje związane z infuzją wystąpiły u 3,5% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 3. (0,3%). Leczenie tyslelizumabem zakończono i nie wznowiono u 0,1% pacjentów; leczenie tyslelizumabem przerwano u 0,5% pacjentów.

### Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych tyslelizumabem w monoterapii odsetki pacjentów, u których wystąpiła zmiana wartości początkowej wyników badań laboratoryjnych do stopnia 3. lub 4. były następujące: 0,1% zwiększone stężenie hemoglobiny, 4,4% zmniejszone stężenie hemoglobiny, 0,9% zmniejszona liczba leukocytów, 8,5% zmniejszona liczba limfocytów, 0,07% zwiększona liczba limfocytów, 1,7% zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych, 1,1% zmniejszona liczba płytek krwi, 2,0% zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, 0,4% zmniejszenie stężenia albumin, 2,3% zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 3,2% zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 2,2% zwiększenie stężenia bilirubiny, 2,0% zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, 0,9% zwiększenie stężenia kreatyniny, 0,9% zwiększenie stężenia potasu, 2,2% zmniejszenie stężenia potasu, 0,1% zwiększenie stężenia sodu, 5,7% zmniejszenie stężenia sodu.

U pacjentów leczonych tyslelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią odsetki pacjentów, u których wystąpiła zmiana wartości początkowej wyników badań laboratoryjnych do stopnia 3. lub 4. były następujące: 14,2% zmniejszone stężenie hemoglobiny, 17,3% zmniejszona liczba leukocytów, 41,2% zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych, 4,6% zmniejszona liczba płytek krwi, 3,1% zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, 0,9% zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 3,4% zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 0,6% zwiększenie stężenia bilirubiny, 1,6% zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, 2,5% zwiększenie stężenia kreatyniny, 2,8% zwiększenie stężenia potasu, 10,2% zmniejszenie stężenia potasu, 0,6% zwiększenie stężenia sodu, 18,9% zmniejszenie stężenia sodu.

### Immunogenność

Wśród 1 916 pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 200 mg raz na 3 tygodnie, u których możliwa była ocena miana przeciwciał przeciwko lekowi (ang. *antidrug antibodies*, ADA), u 18,3% pacjentów wykryto ADA związane z leczeniem, a przeciwciała neutralizujące (ang. *neutralising antibodies*, NAbs) wykryto u 0,9% pacjentów. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że status obecności ADA był statystycznie istotną zmienną towarzyszącą klirensu; jednakże obecność ADA związanych z leczeniem skierowanych przeciwko tyslelizumabowi wydaje się nie mieć żadnego klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę lub skuteczność.

Wśród pacjentów, u których możliwa była ocena miana ADA zaobserwowano następujące wskaźniki zdarzeń niepożądanych (AE) w populacji z ADA w porównaniu z populacją bez AD, odpowiednio: zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  50,9% w porównaniu do 39,3%, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) 37,1% w porównaniu do 29,7%, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia 10,8% w porównaniu do 10,2% (w przypadku monoterapii); zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  85,6% w porównaniu do 78,2%, ciężkie zdarzenia niepożądane 45,9% w porównaniu do 38,2%, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia 13,5% w porównaniu do 13,3% (w przypadku leczenia skojarzonego). Pacjenci, u których wystąpiły ADA związane z leczeniem, mieli ogólnie gorszy stan zdrowia i charakterystykę choroby na początku badania, co może utrudniać interpretację analizy bezpieczeństwa. Dostępne dane nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat możliwych wzorców niepożądanych działań leków

### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania tyslelizumabu w monoterapii pomiędzy pacjentami w wieku <65 lat a pacjentami w wieku pomiędzy 65 a 74 lata. Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski dotyczące tej grupy.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu tyslelizumabu. W przypadku przedawkowania pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych i natychmiast rozpocząć właściwe leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FF09

#### Mechanizm działania

Tyslelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 (IgG4) skierowanym przeciwko PD-1, wiążącym się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1. Kompetencyjnie blokuje wiązanie zarówno PD-L1, jak i PD-L2, hamując szlak sygnałowy negatywnie regulowany przez PD-1 i wzmacniając funkcjonalną aktywność limfocytów T w testach metodą komórkową (ang. *cell-based assays*) w warunkach *in vitro*.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Niedrobnokomórkowy rak płuca

##### *Leczenie pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego NDRP: badanie BGB-A317-304*

BGB-A317-304 było randomizowanym, wielośrodkiem badaniem III fazy prowadzonym metodą otwartej próby w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tyslelizumabu w skojarzeniu z pochodną platyny-pemetreksedem w porównaniu z samą pochodną platyny-pemetreksedem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP, którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią i którzy nie spełniali kryteriów chirurgicznej resekcji ani radiochemioterapii pochodnymi platyny lub u których występował niepłaskonabłonkowy NDRP z przerzutami.

Z badania wykluczono pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu oraz do opon mózgowo-rdzeniowych; wykrytymi mutacjami genu EGFR lub translokacjami genu ALK wrażliwymi na dostępne terapie celowane inhibitorami, aktywną chorobą autoimmunologiczną i każdą inną chorobą wymagającą leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (>10 mg na dobę prednizonu lub jego odpowiednika) lub innymi lekami immunosupresyjnymi.

Łącznie 334 pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grup otrzymujących tyslelizumab w dawce 200 mg w skojarzeniu z pemetreksedem w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. i karboplatiną o docelowym AUC 5 mg/ml/min. lub cisplatiną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. (grupa T+PP, n = 223) lub pemetreksedem w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. i karboplatiną o docelowym AUC 5 mg/ml/min. lub cisplatiną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. (grupa PP, n = 111). Wybór pochodnej platyny (cisplatina lub karboplatyna) należał do badacza.

Leki podawano w 3-tygodniowych cyklach. Po podaniu 4., 5. lub 6 cyklu chemioterapii lub tyslelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią wybraną przez badacza pacjenci z grupy T+PP otrzymywali tyslelizumab w dawce 200 mg w skojarzeniu z pemetreksedem w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. W 3-tygodniowych cyklach do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności; pacjenci z grupy PP otrzymywali pemetreksedem w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, a pacjenci z progresją choroby potwierdzoną przez Niezależną Komisję Oceniającą (ang. *Independent Review Committee*, IRC) mieli możliwość zmiany leczenia na tyslelizumab w monoterapii podawany w 3-tygodniowych cyklach.

Randomizację poddano stratyfikacji według ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (ang. *tumour cells*, TC) (<1% lub 1% do 49% lub  $\geq 50\%$ ) i stadium choroby (IIIB lub IV), zgodnie z 7. wydaniem klasyfikacji zaawansowania raka (ang. *Cancer Staging Manual*) opracowanej przez Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (ang. AJCC, *American Joint Committee on Cancer*). Ekspresję PD-L1 oceniano w laboratorium centralnym przy użyciu testu Ventana PD-L1 (SP263), w którym identyfikowano wybarwienie PD-L1 w komórkach nowotworowych. Ocena guza przeprowadzono co 6 tygodni przez pierwszych 6 miesięcy, następnie co 9 tygodni przez kolejne 6 miesięcy, a następnie co 12 tygodni.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu BGB-A317-304 była następująca: mediana wieku 61 lat (zakres: 25 do 75), 29% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych; 74% stanowili mężczyźni; 100% pacjentów było pochodzenia azjatyckiego (wszyscy zostali włączeni do badania w Chinach); u 23,4% pacjentów stan sprawności wg ECOG wyniósł 0, a u 76,6% stan sprawności wg ECOG wyniósł 1; u 18,3% pacjentów występowała choroba w stadium IIIB; u 26,6% status rearanżacji genu ALK był nieznany, a u 73,4% rearanżacja genu ALK nie występowała; 36,2% pacjentów nigdy nie paliło tytoniu; 5,4% pacjentów miało przerzuty do mózgu. Charakterystyka pod względem wieku, płci, stanu sprawności według ECOG, stadium choroby, palenia tytoniu, wyniku TC PD-L1 i wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego była wyważona pomiędzy grupami leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) według RECIST w. 1.1 oceniany przez IRC w analizie populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent-to-treat*, ITT). Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DoR) oceniane przez IRC i przez badacza.

Pierwszorzędowny punkt końcowy został osiągnięty w analizie etapowej (data zamknięcia bazy danych 23 stycznia 2020 r., mediana czasu trwania obserwacji: 9,8 miesięcy), wykazując statystycznie znamienne poprawę PFS w grupie T+PP w porównaniu z grupą PP. Stratyfikowany współczynnik ryzyka wyniósł 0,65 (95% CI: 0,47; 0,91;  $p = 0,0054$ ), z medianą PFS wynoszącą 9,7 miesiąca w grupie T+PP i 7,6 miesiąca w grupie PP.

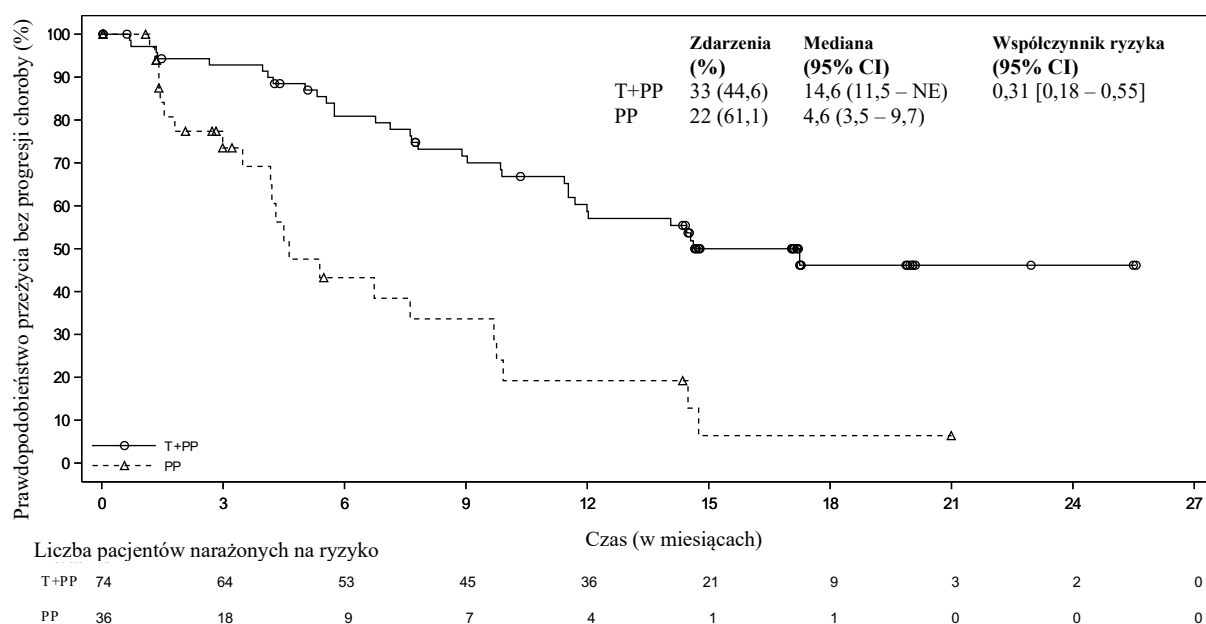
Wyniki dotyczące skuteczności w analizie końcowej (data zamknięcia bazy danych 26 października 2020 r., mediana czasu trwania obserwacji: 16,1 miesiąca) były zgodne z wynikami analizy etapowej.

Spośród 334 pacjentów w badaniu BGB-A317-304, 110 (33%) pacjentów miało ekspresję PD-L1 w komórkach nowotworowych  $\geq 50\%$ . Spośród nich 74 pacjentów było w grupie tyloselizumabu i chemioterapii, a 36 pacjentów było w grupie placebo i chemioterapii. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  w komórkach nowotworowych w analizie końcowej przedstawiono w Tabeli 3, a krzywą Kaplana-Meiera dla PFS i OS przedstawiono odpowiednio na Rycinie 1 i 2.

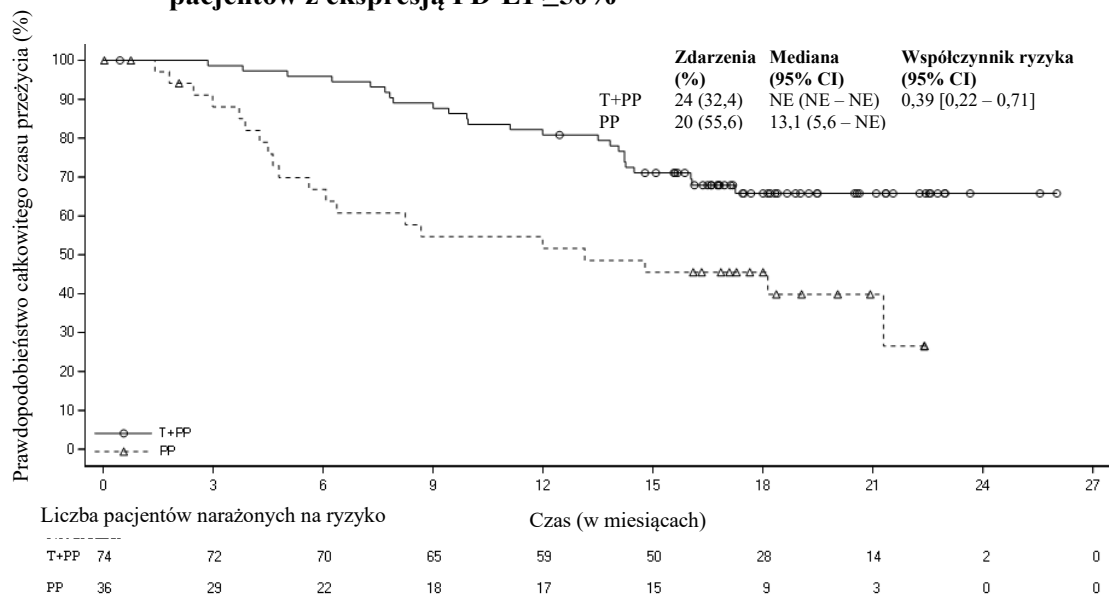
**Tabela 3 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu BGB-A317-304 u pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$**

Punkt końcowy	Tyslelizumab + pemetreksed + pochodna platyny (n = 74)	Pemetreksed + pochodna platyny (n = 36)
<b>PFS</b>		
Zdarzenia, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	14,6 (11,5; NE)	4,6 (3,5; 9,7)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka <sup>a</sup> (95% CI)	0,31 (0,18; 0,55)	
<b>OS</b>		
Zgony, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	NE (NE; NE)	13,1 (5,6; NE)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka <sup>a</sup> (95% CI)	0,39 (0,22; 0,71)	
<b>Najlepsza odpowiedź całkowita, n (%)<sup>b</sup></b>		
<b>ORR<sup>b</sup>, n (%)</b>	52 (70,3)	11 (30,6)
95% CI <sup>c</sup>	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
CR, n (%)	7 (9,5)	0 (0,0)
PR, n (%)	45 (60,8)	11 (30,6)
<b>DoR<sup>b</sup></b>		
Mediana DoR (miesiące) (95% CI)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)
PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; CI = przedział ufności; OS = całkowity czas przeżycia; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; CR = odpowiedź całkowita; PR = odpowiedź częściowa; DoR = czas trwania odpowiedzi na leczenie; NE = niemożliwe do oszacowania. Mediany na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera z 95% przedziałami ufności oszacowanymi metodą Brookmeyera i Crowleya.		
<sup>a</sup> Współczynnik ryzyka oszacowano w stratyfikowanym modelu Coxa, a grupą odniesienia była grupa otrzymująca pemetreksed + pochodną platyny, która została poddana stratyfikacji według stadium zaawansowania choroby (IIIB lub IV).		
<sup>b</sup> PFS opierał się na oświadczeniu IRC, a ORR/DoR opierały się na odpowiedzi potwierdzonej przez IRC.		
<sup>c</sup> 95% CI obliczono stosując metodę Cloppera-Pearsona.		

**Rycina 1 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS w badaniu BGB-A317-304 u pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$**



**Rycina 2 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS w badaniu BGB-A317-304 u pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$**



#### Leczenie pierwszego rzutu płaskonabłonkowego NDRP: badanie BGB-A317-307

BGB-A317-307 było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem III fazy, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tyslelizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną lub nab-paklitakselem i karboplatiną ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania paklitakselu w skojarzeniu z karboplatiną w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym NDRP nieotrzymujących wcześniej chemioterapii, którzy nie spełniali kryteriów chirurgicznej resekcji guza ani radiochemioterapii pochodnymi platyny, lub u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami.

Z badania wyłączono pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, wykrytymi mutacjami genu EGFR lub translokacjami genu ALK wrażliwymi na dostępną terapię celowaną inhibitorami, aktywną chorobą autoimmunologiczną lub innym zaburzeniem wymagającym leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (>10 mg dobowe prednizonu lub jego odpowiednika) lub innego leczenia immunosupresyjnego.

Łącznie 360 pacjentów zostało losowo przydzielonych (w stosunku 1:1:1) do grupy otrzymującej tyslelizumab w dawce 200 mg w skojarzeniu z paklitakselem w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> pc. i karboplatiną o docelowym AUC 5 mg/ml/min. (grupa T+PC, n = 120), lub do grupy otrzymującej tyslelizumab w dawce 200 mg w skojarzeniu z nab-paklitakselem w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. i karboplatiną o docelowym AUC 5 mg/ml/min (grupa T+nPC, n = 119), lub do grupy otrzymującej paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> pc. i karboplatiną o docelowym AUC 5 mg/ml/min. (grupa PC, n = 121).

Leczenie podawano w 3-tygodniowych cyklach, dopóki pacjent nie otrzymał 4 do 6 cykli chemioterapii lub tyslelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, według uznania badacza. Pacjenci w grupach T+nPC i T+PC otrzymywali tyslelizumab do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Pacjentom w grupie PC z progresją choroby umożliwiono zmianę leczenia na tyslelizumabu w monoterapii podawany w 3-tygodniowym cyklu.

Randomizację stratyfikowano według ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (TC) (<1% lub 1% do 49% lub  $\geq 50\%$ ) i stadium zaawansowania choroby (IIIB lub IV), zgodnie z 7. wydaniem klasyfikacji zaawansowania raka (ang. *Cancer Staging Manual*) opracowanej przez Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (ang. AJCC, *American Joint Committee on Cancer*). Ekspresję PD-L1 oceniano w laboratorium centralnym przy użyciu testu Ventana PD-L1(SP263), w którym identyfikowano wybarwienie PD-L1 w komórkach nowotworowych. Ocenę nowotworu przeprowadzano co 6 tygodni przez pierwszych 6 miesięcy, później co 9 tygodni przez pozostałą część pierwszego roku leczenia, a następnie co 12 tygodni do czasu progresji choroby.

Charakterystyka wyjściowa badanej populacji przedstawiała się następująco: mediana wieku 62,0 lata (zakres: 34 do 74), 35,3% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszym; 91,7% stanowili mężczyźni; 100% pacjentów była pochodzenia azjatyckiego (wszyscy zostali włączeni do badania w Chinach), u 23,6% pacjentów wynik stanu sprawności w skali ECOG wyniósł 0, u 76,4% pacjentów wynik stanu sprawności w skali ECOG wyniósł 1; u 33,9% pacjentów rozpoznano stadium IIIB choroby, a u 66,1% rozpoznano stadium IV w punkcie początkowym; 16,4% pacjentów nigdy nie paliło tytoniu; u 38,3% pacjentów wynik PD-L1 TC wyniósł <1%, u 25,3% wynik PD-L1 TC był  $\geq 1\%$  i  $\leq 49\%$ , a u 34,7% pacjentów wynik PD-L1 TC wyniósł  $\geq 50\%$ . Charakterystyka pacjentów pod względem wieku, płci, stanu sprawności według ECOG, stadium choroby, palenia tytoniu, ekspresji PD-L1 w TC i wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego była wyważona pomiędzy badanymi grupami.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w ocenie IRC według RECIST w. 1.1 w analizie ITT, który miał być testowany sekwencyjnie w grupie T+PC w porównaniu z grupą PC oraz w grupie T+nPC w porównaniu z grupą PC. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały przeżycie całkowite (OS), odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) oceniane przez IRC i badacza.

Pierwszorzędowny punkt końcowy został osiągnięty w analizie etapowej (data zamknięcia bazy danych 06 grudnia 2019 r., mediana czasu trwania obserwacji: 8,4 miesiąca), wykazując statystycznie znamienne poprawę PFS po zastosowaniu tyslelizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (grupa T+PC) oraz tyslelizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną (grupa T+nPC) w porównaniu z paklitakselem i karboplatiną (grupa PC). Stratyfikowany HR (grupa T+PC w porównaniu z grupą PC) wynosił 0,48 (95% CI: 0,34, 0,69;  $p < 0,0001$ ). Stratyfikowany HR (grupa T+nPC w porównaniu z grupą PC) wynosił 0,45 (95% CI: 0,32, 0,64;  $p < 0,0001$ ). Mediana PFS wyniosła 7,6 miesiąca w grupie T+PC, 7,6 miesiąca w grupie T+nPC i 5,4 miesiąca w grupie PC.

Analiza końcowa (data zamknięcia bazy danych 30 września 2020 r., mediana czasu trwania obserwacji: 16,7 miesiąca) wykazała spójne wyniki analizy etapowej.

Wyniki skuteczności w analizie końcowej przedstawiono w Tabeli 4 oraz na Rycinie 3 i Rycinie 4.

**Tabela 4 Wyniki oceny skuteczności w badaniu BGB-A317-307**

Punkt końcowy	Tyslelizumab + paklitaksel + karboplatyna (n = 120)	Tyslelizumab + nab-paklitaksel + karboplatyna (n = 119)	Paklitaksel + karboplatyna (n = 121)
<b>PFS</b>			
Zdarzenia, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka <sup>a</sup> (95% CI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
<b>OS</b>			
Zgony, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)	0,68 (0,45; 1,01)	0,75 (0,50; 1,12)	-
<b>ORR<sup>b</sup></b>			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95% CI	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
CR, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
PR, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
<b>DoR<sup>b</sup></b>			
Mediana DoR (miesiące) (95% CI)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)

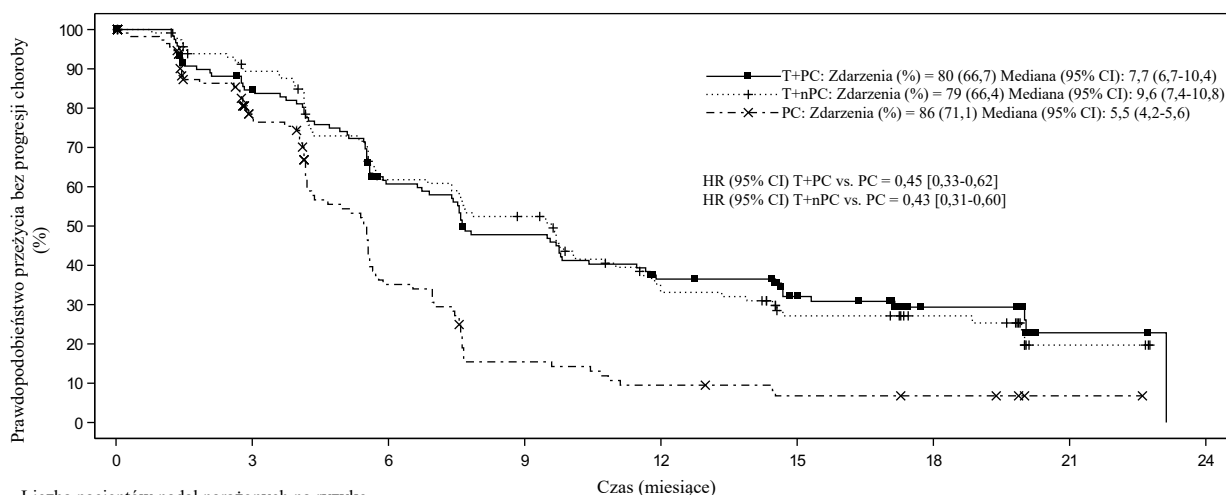
PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; CI = przedział ufności; OS = całkowity czas przeżycia; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; CR = odpowiedź całkowita; PR = odpowiedź częściowa; DoR = czas trwania odpowiedzi na leczenie; NE = niemożliwe do oszacowania.

<sup>a</sup> Stratyfikacja według następujących czynników: stadium choroby (IIIB lub IV) i ekspresja PD-L1 w komórkach nowotworowych ( $\geq 50\%$  TC lub od 1% do 49% TC lub  $< 1\%$  TC).

<sup>b</sup> PFS opierał się na oświadczeniu IRC, a ORR/DoR opierały się na odpowiedzi potwierdzonej przez IRC.

### Rycina 3 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS w badaniu BGB-A317-307 w ocenie IRC

Grupa T+PC w porównaniu z grupą T+nPC w porównaniu z grupą PC



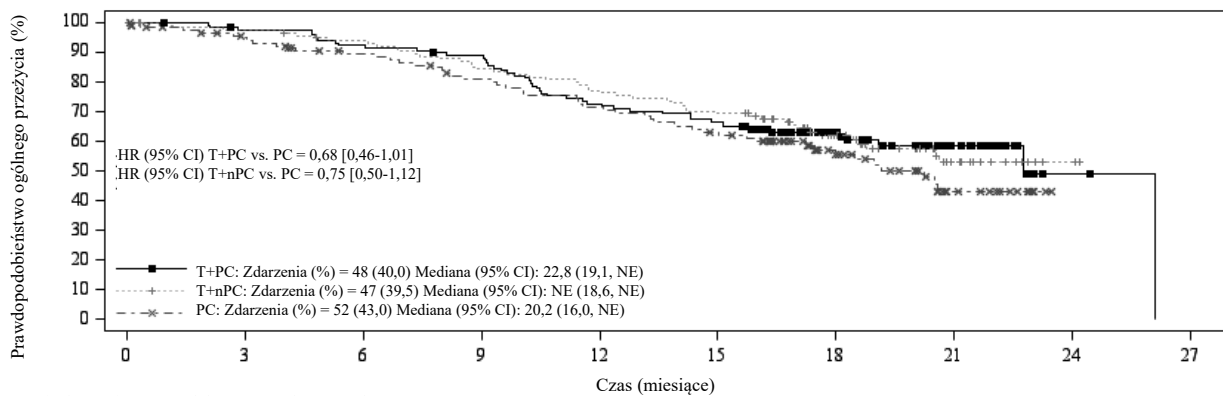
Liczba pacjentów nadal narażonych na ryzyko

Czas	0	3	6	9	12	15	18	21	24
T+PC	120	97	66	51	37	27	13	2	0
T+nPC	119	99	66	55	31	20	15	3	0
PC	121	74	31	13	8	5	4	1	0

CI = przedział ufności; T+PC = tyslelizumab+paklitaksel+karboplatyna; T+nPC = tyslelizumab+nab-paklitaksel+karboplatyna; PC = paklitaksel+karboplatyna.

### Rycina 4 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS w badaniu BGB-A317-307

Grupa T+PC w porównaniu z grupą T+nPC w porównaniu z grupą PC



Liczba pacjentów nadal narażonych na ryzyko

Czas	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
T+PC	120	115	109	104	85	78	46	17	2	0
T+nPC	119	113	107	96	88	79	46	20	2	0
PC	121	108	96	85	75	65	35	13	0	0

CI = przedział ufności; T+PC = tyslelizumab+paklitaksel+karboplatyna; T+nPC = tyslelizumab+nab-paklitaksel+karboplatyna; PC = paklitaksel+karboplatyna; NE = niemożliwe do oszacowania.



Analizy podgrup wykazały spójny korzystny wpływ leczenia na PFS w różnych podgrupach wyodrębnionych ze względu na główne cechy demograficzne i rokowanie, w tym ekspresję PD-L1 oraz stadium zaawansowania nowotworu IIIB i IV:

- w grupie T+PC, HR PFS wyniósł 0,57 (95% CI, HR = 0,34; 0,94) dla PD-L1 <1%, 0,40 (95% CI, HR = 0,21, 0,76) dla zakresu od 1 do 49% i 0,44 (95% CI, HR = 0,26, 0,75) dla  $\geq 50\%$ .
- w grupie T+nPC, HR PFS wyniósł 0,65 (95% CI, HR = 0,40; 1,06) dla PD-L1 <1%, 0,40 (95% CI, HR = 0,22, 0,74) dla zakresu od 1 do 49% i 0,33 (95% CI, HR = 0,18, 0,59) dla  $\geq 50\%$

#### *Leczenie drugiego rzutu NDRP: badanie BGB-A317-303*

BGB-A317-303 było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem III fazy, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tyslelizumabu w porównaniu z docetakselem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy), u których wystąpiła progresja choroby podczas lub po leczeniu pochodnymi platyny.

Z badania wyłączono pacjentów ze stwierdzoną mutacją genu EGFR lub rearanżacją genu ALK, wcześniej leczonych inhibitorem PD-(L)1 lub inhibitorem CTLA-4, z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub innym zaburzeniem wymagającym leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (>10 mg dobowe prednizonu lub jego odpowiednika) lub innego leczenia immunosupresyjnego.

Łącznie 805 pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grup otrzymujących tyslelizumab w dawce 200 mg podawanej dożylnie co 3 tygodnie (n = 535) lub docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanej dożylnie co 3 tygodnie (n = 270). Randomizację stratyfikowano według typu histologicznego (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy), rzutu leczenia (drugi lub trzeci) i ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (TC) ( $\geq 25\%$  lub <25%). Podawanie docetakselu i tyslelizumabu kontynuowano do czasu progresji choroby, ocenianej przez badacza według RECIST w. 1.1 lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Ekspresję PD-L1 oceniano w laboratorium centralnym przy użyciu testu Ventana\_PD-L1 (SP263), w którym identyfikowano wybarwienie PD-L1 w komórkach nowotworowych. Ocenę nowotworu przeprowadzano co 9 tygodni przez 52 tygodnie po randomizacji, a następnie co 12 tygodni. Przeżycie sprawdzano co 3 miesiące po zakończeniu stosowania badanego leku.

Charakterystyka wyjściowa badanej populacji przedstawiała się następująco: mediana wieku 61 lat (zakres: od 28 do 88), 32,4% pacjentów było w wieku 65 lat i starszym, 3,2% pacjentów było w wieku 75 lat i starszym; 77,3% stanowili mężczyźni; 17,0% stanowiły osoby rasy białej, a 79,9% osoby pochodzenia azjatyckiego; u 20,6% pacjentów stan sprawności według ECOG wyniósł 0, a u 79,4% stan sprawności według ECOG wyniósł 1; u 85,5% pacjentów występowała choroba z przerzutami; 30,3% pacjentów nigdy nie paliło tytoniu; u 46,0% pacjentów w badaniu histologicznym rozpoznano raka płaskonabłonkowego, a u 54,0% pacjentów - raka niepłaskonabłonkowego; u 65,8% pacjentów występował typ dziki, a u 34% status genu EGFR był nieznany; u 46,1% pacjentów występował typ dziki, a u 53,9% status genu ALK był nieznany; u 7,1% pacjentów występowały wcześniej leczone przerzuty do mózgu.

U 57,0% pacjentów wynik PD-L1 TC wyniósł <25%, a u 42,5% pacjentów wynik PD-L1 TC wyniósł  $\geq 25\%$ . Wszyscy pacjenci przeszli wcześniej leczenie według dwulekowego schematu pochodnymi platyny: 84,7% pacjentów otrzymało wcześniej jedną terapię, a 15,3% pacjentów przeszło wcześniej dwie terapie.

Podwójnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: OS w populacji ITT oraz populacji chorych z ekspresją PD-L1 TC  $\geq 25\%$ . Do dodatkowych punktów końcowych oceny skuteczności należały: PFS, ORR i DoR w ocenie badacza.

Badanie BGB-A317-303 osiągnęło oba podwójne pierwszorzędowe punkty końcowe: OS w analizie ITT i PD-L1  $\geq 25\%$  w populacji objętej analizą. W określonej *a priori* analizie etapowej (data zamknięcia bazy danych 10 sierpnia 2020 r., mediana czasu trwania obserwacji: 11,7 miesiąca), zaobserwowano statystycznie znamienne poprawę OS w populacji ITT. Wyniki przemawiały na korzyść grupy otrzymującej tyslelizumab (HR = 0,64; 95% CI: 0,53; 0,78;  $p < 0,0001$ ). Mediana OS wyniosła 17,2 miesiąca w grupie otrzymującej tyslelizumab i 11,9 miesiąca w grupie otrzymującej docetaksel. W końcowej analizie (data odcięcia danych 15 lipca 2021 r. z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 14,2 miesiąca) statystycznie istotną poprawę OS zaobserwowano w zestawie analiz PD-L1  $\geq 25\%$  na korzyść grupy otrzymującej tyslelizumab (stratyfikowany HR = 0,53; 95% CI: 0,41, 0,70;  $p < 0,0001$ ) z medianą OS wynoszącą 19,3 miesiąca dla grupy otrzymującej tyslelizumab i 11,5 miesiąca dla grupy otrzymującej docetaksel.

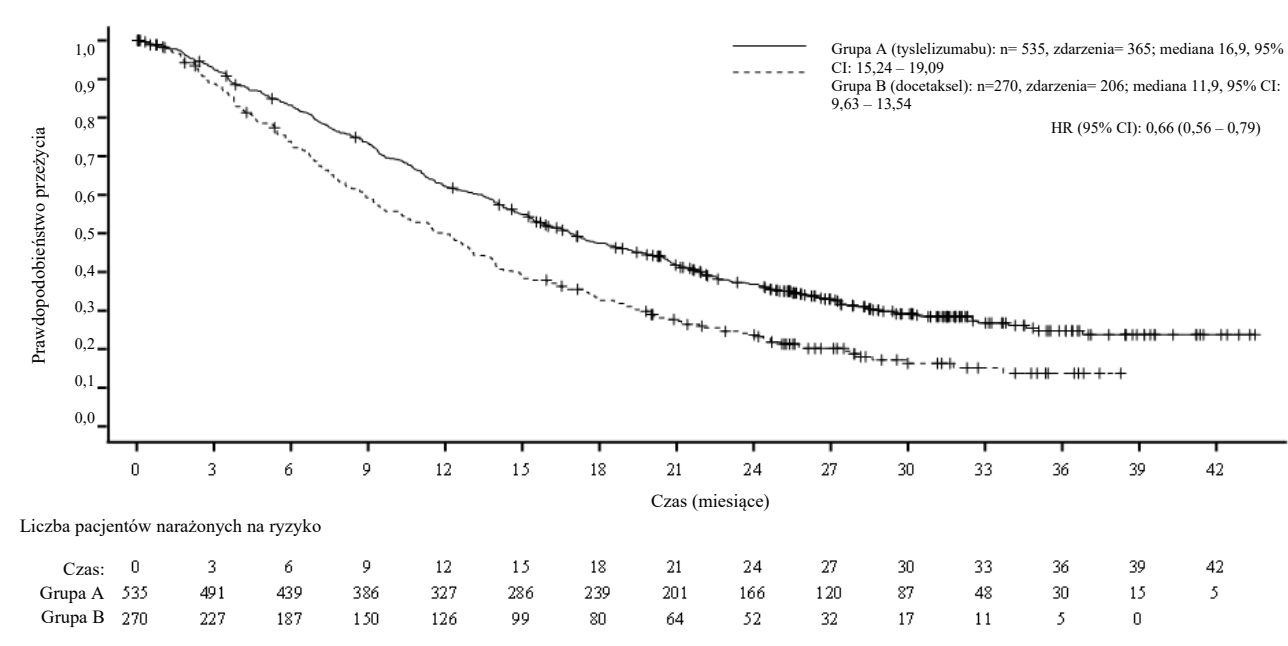
W analizie końcowej (data zamknięcia bazy danych 15 lipca 2021 r., mediana czasu trwania obserwacji: 14,2 miesiąca) wykazano spójne wyniki oceny skuteczności w populacji ITT w porównaniu z analizą etapową.

W Tabeli 5 i na Rycinie 5 podsumowano wyniki oceny skuteczności w badaniu BGB-A317-303 (populacja objęta analizą ITT) w analizie końcowej.

**Tabela 5 Wyniki oceny skuteczności w badaniu BGB-A317-303**

Punkt końcowy	Tyslelizumab (n = 535)	Docetaksel (n = 270)
<b>OS</b>		
Zgony, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>a, b</sup>	0,66 (0,56; 0,79)	
<b>PFS</b>		
Zdarzenia, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Współczynnik ryzyka <sup>a</sup> (95% CI)	0,63 (0,53; 0,75)	
<b>ORR (%) (95% CI)<sup>c</sup></b>	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
Najlepsza odpowiedź ogółem <sup>c</sup>		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
<b>DoR<sup>c</sup></b>		
Mediana DoR (miesiące) (95% CI)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)
OS = przeżycie całkowite; CI = przedział ufności; PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; CR = odpowiedź całkowita; PR = odpowiedź częściowa; DoR = czas trwania odpowiedzi na leczenie. Mediany na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera z 95% przedziałami ufności oszacowanymi metodą Brookmeyera i Crowleya.		
<sup>a</sup> Współczynnik ryzyka oszacowano na podstawie stratyfikowanego modelu Coxa, a grupą odniesienia była grupa otrzymująca docetaksel.		
<sup>b</sup> Stratyfikacja według następujących czynników: typ histologiczny (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy), rzut leczenia (drugi lub trzeci) i ekspresja PD-L1 w komórkach nowotworowych (wynik PD-L1 $\geq 25\%$ lub wynik PD-L1 $< 25\%$ ).		
<sup>c</sup> Potwierdzone przez badacza.		

**Rycina 5 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS w badaniu BGB-A317-303 (populacja ITT objęta analizą)**



Określone *a priori* analizy podgrup wykazały spójny wpływ leczenia na OS przemawiający na korzyść tyslelizumabu w różnych podgrupach wyodrębnionych ze względu na najważniejsze cechy demograficzne i rokowanie.

W Tabeli 6 podsumowano wyniki skuteczności dotyczące OS w zależności od ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych (<25% TC, ≥25% TC) w określonych *a priori* analizach podgrup.

**Tabela 6 Wyniki skuteczności dotyczące OS w zależności od ekspresji PD-L1 guza (<25% TC, ≥25% TC) w BGB-A317-303**

	<b>Grupa otrzymująca tyslelizumab n = 535</b>	<b>Grupa otrzymująca docetaksel n = 270</b>
<b>Ekspresja PDL1 w komórkach nowotworowych &lt;25%, n</b>	307	152
Zdarzenia, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	15,2 (13,4; 17,6)	12,3 (9,3; 14,3)
Współczynnik ryzyka <sup>a</sup> (95% CI)	0,79 (0,64; 0,99)	
<b>Ekspresja PDL1 w komórkach nowotworowych ≥25%, n</b>	227	115
Zdarzenia, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	19,3 (16,5; 22,6)	11,5 (8,2; 13,5)
Współczynnik ryzyka <sup>a</sup> (95% CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
<sup>a</sup> Współczynnik ryzyka i jego 95% CI oszacowano na podstawie niestratyfikowanego modelu Coxa.		

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań tyslelizumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, układu krwiotwórczego i tkanki limfatycznej) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę (PK) tyslelizumabu oceniono podczas stosowania produktu leczniczego Tizveni zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią.

PK tyslelizumabu scharakteryzowano po przeprowadzeniu analizy farmakokinetyki populacyjnej z użyciem danych o stężeniu pochodzących od 2 596 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi, którzy otrzymywali dawki tyslelizumabu od 0,5 do 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, dawki 2,0 i 5,0 mg/kg mc. co 3 tygodnie i dawkę 200 mg co 3 tygodnie.

Czas do osiągnięcia 90% stężenia w stanie stacjonarnym wynosi około 84 dni (12 tygodni) po podaniu dawek 200 mg raz na 3 tygodnie, a wskaźnik akumulacji w stanie stacjonarnym dla ekspozycji PK na tyslelizumab jest około 2-krotny.

### Wchłanianie

Tyslelizumab podaje się dożylnie i dlatego jego dostępność biologiczna jest natychmiastowa i całkowita.

### Dystrybucja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 6,42 l, co jest wartością typową dla przeciwciał monoklonalnych o ograniczonej dystrybucji.

### Metabolizm

Należy oczekiwać, że tyslelizumab ulega rozpadowi do małych peptydów i aminokwasów w wyniku przemian katabolicznych.

### Eliminacja

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że klirens tyslelizumabu wyniósł 0,153 l/dobę ze zmiennością międzyosobniczą wynoszącą 26,3%, a średnia geometryczna okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wyniosła około 23,8 dnia przy współczynniku zmienności (CV) wynoszącym 31%.

### Liniowość lub nielineowość

Dla schematów dawkowania od 0,5 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc. raz na 2 lub 3 tygodnie (w tym 200 mg raz na 3 tygodnie) zaobserwowano liniową farmakokinetykę tyslelizumabu, a ekspozycja była proporcjonalna do dawki.

### Szczególne grupy pacjentów

Wpływ różnych zmiennych towarzyszących na farmakokinetykę tyslelizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej. Następujące czynniki nie miały klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję na tyslelizumab: wiek (zakres od 18 do 90 lat), masa ciała (zakres od 32 do 130 kg), płeć, rasa (biała, żółta i inne), łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny [ $CL_{Cr}$ ]  $\geq 30$  ml/min), łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (bilirubina całkowita  $\leq 3$  razy GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) oraz całkowita masa guza.

### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań tyslelizumabu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizach farmakokinetyki populacyjnej tyslelizumabu nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w zakresie klirensu tyslelizumabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ( $CL_{Cr}$  od 60 do 89 ml/min., n = 1 046) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ( $CL_{Cr}$  od 30 do 59 ml/min., n = 3 20) a pacjentami z prawidłową czynnością nerek ( $CL_{Cr} \geq 90$  ml/min., n = 1 223). Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływały na ekspozycję na tyslelizumab (patrz punkt 4.2). W oparciu o dane pochodzące od ograniczonej liczby pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (n=5) nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków o wpływie ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę tyslelizumabu.

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań tyslelizumabu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizach farmakokinetyki populacyjnej tyslelizumabu nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w zakresie klirensu tyslelizumabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina  $\leq$  GGN i AspAT  $>$ GGN lub bilirubina  $>1,0$  do  $1,5 \times$  GGN i dowolna wartość aktywności AspAT, n = 396) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina  $>1,5$  do  $3 \times$  GGN i dowolna wartość aktywności AspAT; n = 12), a pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (bilirubina  $\leq$  GGN i AspAT = GGN, n = 2 182) (patrz punkt 4.2). W oparciu o dane pochodzące od ograniczonej liczby pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina  $>3 \times$  GGN i dowolna wartość aktywności AspAT, n = 2) wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę tyslelizumabu jest nieznan.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp z gatunku cynomolgus, którym lek podawano dożylnie w dawce 3, 10, 30 i 60 mg/kg co 2 tygodnie przez 13 tygodni (podanie 7 dawek) nie zaobserwowano wyraźnych, związanych z leczeniem objawów toksyczności lub zmian histopatologicznych dla dawek do 30 mg/kg mc. podawanych co 2 tygodnie, co odpowiada ekspozycji od 4,3 do 6,6 razy większej niż ekspozycja u ludzi po podaniu dawki 200 mg stosowanej w warunkach klinicznych.

Nie przeprowadzono badań nad toksycznym wpływem tyslelizumabu na rozwój i rozrodczość ani badań wpływu na płodność u zwierząt.

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze i genotoksyczne tyslelizumabu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu cytrynian dwuwodny  
Kwas cytrynowy jednowodny  
L-histydyny chlorowodorek jednowodny  
L-histydyna  
Trehaloza dwuwodna  
Polisorbat 20  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

#### Nieotwarta fiolka

3 lata.

#### Po otwarciu fiolki

Po otwarciu fiolki produkt leczniczy należy niezwłocznie rozcieńczyć i podać w infuzji (instrukcja rozcieńczania tego produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6).

#### Po przygotowaniu roztworu do infuzji

Tizveni nie zawiera środków konserwujących. Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Czas 24 godzin obejmuje przechowywanie rozcieńczonego roztworu w lodówce (2°C do 8°C) nie dłużej niż przez 20 godzin, czas niezbędny do ponownego osiągnięcia przez roztwór temperatury pokojowej (25°C lub niższej) oraz czas do zakończenia infuzji w ciągu 4 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli sposób rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast.

Jeśli produkt nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Rozcieńczonego roztworu nie wolno zamrażać.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10 ml koncentratu produktu leczniczego Tizveni znajduje się w przezroczystej fiolce ze szkła typu 1, z szarym chlorobutyłowym korkiem powleczonym warstwą FluroTec i uszczelnionym zamknięciem typu flip-off.

Produkt leczniczy Tizveni jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 fiolkę i opakowaniach zbiorczych zawierających 2 fiolki (2 opakowania po 1 fiolce).

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być przygotowywany przez osobę z fachowego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki.

#### Przygotowanie roztworu do infuzji

- Do przygotowania każdej dawki potrzebne są dwie fiolki z produktem leczniczym Tizveni.
- Wyjąć fiolki z lodówki, uważając, aby nie wstrząsać fiolek.

- Przed użyciem obejrzyć każdą fiolkę, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząstek i przebarwień. Koncentrat jest roztworem przejrzystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do lekko żółtawego. Nie używać fiołki, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera widoczne cząstki bądź przebarwienia.
- Odwrócić fiołki delikatnie dnem do góry, bez wstrząsania. Pobrać roztwór z dwóch fiołek (łącznie 200 mg w 20 ml) do strzykawki i dodać do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przygotować rozcieńczony roztwór do infuzji o końcowym stężeniu w zakresie od 2 do 5 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek, aby uniknąć spienienia lub nadmiernego ścinania się roztworu.

### Podawanie

- Podawać rozcieńczony roztwór Tizveni w infuzji przez zestaw do infuzji dożylnych, wyposażony w jałowy, niepirogenny wbudowany lub dołączony filtr o wielkości porów 0,2 mikrona lub 0,22 mikrona i małej zdolności wiązania białek, o powierzchni około 10 cm<sup>2</sup>.
- Pierwsza infuzja powinna trwać 60 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, kolejne infuzje mogą trwać 30 minut.
- Nie należy jednocześnie podawać innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw do infuzji dożylnych.
- Nie wolno podawać produktu Tizveni we wstrzyknięciu dożylnym ani w pojedynczym bolusie.
- Zestaw do infuzji dożylnych należy przepłukać po zakończeniu infuzji.
- Niewykorzystaną zawartość fiołki należy wyrzucić.
- Fiołki z produktem leczniczym Tizveni są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Beigene Ireland Limited  
 10 Earlsfort Terrace  
 Dublin 2  
 D02 T380  
 Irlandia  
 Tel. +353 1 566 7660  
 E-mail: bg.ireland@beigene.com

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/24/1797/001-002

- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
  
- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Boehringer Ingelheim Biopharmaceuticals (China) Ltd.  
1090 Halei Road  
Pilot Free Trade Zone  
201203 Szanghaj  
Chiny

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Hiszpania

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norymberga  
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
  - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem na rynek produktu leczniczego Tizveni w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format Karty pacjenta, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i inne aspekty programu z właściwym organem krajowym.

Karta pacjenta ma na celu zwiększenie świadomości pacjentów w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych istotnych dla wczesnego wykrycia/identyfikacji potencjalnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz skłonienie pacjentów/opiekunów do zgłaszania się po pomoc medyczną. Zawiera ona również monity o wprowadzenie danych kontaktowych lekarza i dotyczące powiadamiania innych lekarzy o tym, że pacjent jest leczony produktem Tizveni. Karta pacjenta jest przeznaczona do noszenia przez pacjenta przez cały czas i okazywania jej każdemu pracownikowi służby zdrowia, który może mu pomóc.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, by w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Tizveni jest dostępny w obrocie, wszyscy pracownicy należący do fachowego personelu medycznego, którzy będą przepisywać produkt Tizveni mieli dostęp do/otrzymali pakiet Kartę pacjenta przekazaną przez lekarza.

Karta pacjenta powinna zawierać podane niżej kluczowe elementy:

- Opis najważniejszych przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, zaburzenia endokrynologiczne, skórne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, zapalenie nerek oraz inne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym) i reakcje związane z infuzją oraz podkreślenie konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego, jeśli objawy te wystąpią.
- Znaczenie niepodejmowania prób samodzielnego leczenia jakichkolwiek objawów bez uprzedniej konsultacji z osobą z fachowego personelu medycznego.
- Znaczenie noszenia zawsze przy sobie Karty pacjenta i okazywania jej na każdej wizycie lekarskiej osobom z fachowego personelu medycznego innych niż lekarz prowadzący pacjenta (np. personelowi medycznemu udzielającemu pomocy w nagłych wypadkach).
- Komunikat ostrzegawczy informujący pracowników służby zdrowia leczących pacjenta w dowolnym momencie, w tym w stanach nagłych, że pacjent jest leczony produktem Tizveni.
- Przypomnienie, że wszystkie znane lub podejrzewane niepożądane działania leków (ADR) można również zgłaszać lokalnym organom regulacyjnym.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego produkt Tizveni.

Karta pacjenta przypomina pacjentom o najważniejszych objawach, które należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKTUROWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tizveni 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
tyslelizumab

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna 10 ml fiolka zawiera 100 mg tyslelizumabu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydynę, trehalozę dwuwodną, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka  
100 mg/10 ml

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.  
Do jednorazowego użycia.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Beigene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irlandia  
Tel. +353 1 566 7660  
E-mail: bg.ireland@beigene.com

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/24/1797/001

1 fiolka

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Objmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tizveni 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
tyslelizumab

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna 10 ml fiolka zawiera 100 mg tyslelizumabu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydynę, trehalozę dwuwodną, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Opakowanie zbiorcze: 2 (2 x 1) fiolki

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Beigene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irlandia  
Tel. +353 1 566 7660  
E-mail: bg.ireland@beigene.com

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU)**

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) fiołki

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Objemuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tizveni 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
tyslelizumab

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna 10 ml fiolka zawiera 100 mg tyslelizumabu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydynę, trehalozę dwuwodną, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać osobno.

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne po rozcieńczeniu.

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Beigene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irlandia  
Tel. +353 1 566 7660  
E-mail: bg.ireland@beigene.com

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) fiolki

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

### ETYKIETA FIOŁKI

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tizveni 100 mg koncentrat jałowy  
tyslelizumab

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna 10 ml fiołka zawiera 100 mg tyslelizumabu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydynę, trehalozę dwuwodną, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

100 mg/10 ml

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

iv. po rozcieńczeniu

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Beigene Ireland Limited

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/24/1797/001

1 fiołka

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) fiołki

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Tizveni 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji tyslelizumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne jest, aby pacjent miał przy sobie Kartę pacjenta przez cały czas trwania leczenia.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tizveni i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tizveni
3. Jak przyjmować lek Tizveni
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tizveni
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Tizveni i w jakim celu się go stosuje

Tizveni jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną tyslelizumab. Jest on przeciwciałem monoklonalnym, rodzajem białka, które zostało opracowane w celu wykrywania i przyłączania się do określonego celu znajdującego się w organizmie, zwanego receptorem programowanej śmierci-1 (PD-1), który znajduje się na powierzchni limfocytów T i B (rodzaje białych krwinek, które stanowią część układu odpornościowego, naturalnej obrony organizmu). Kiedy PD-1 zostaje aktywowany przez komórki nowotworowe, może wyłączyć aktywność limfocytów T. Blokując PD-1, lek Tizveni zapobiega wyłączeniu limfocytów T, co wspomaga układ odpornościowy pacjenta w walce z nowotworem złośliwym.

Lek Tizveni jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu:

- niedrobnokomórkowego raka płuca, który rozprzestrzenił się do innych części ciała, który nie był jeszcze leczony chemioterapią i którego nie można usunąć chirurgicznie. W leczeniu tego typu raka lek Tizveni jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią;
- niedrobnokomórkowego raka płuca, który rozprzestrzenił się do innych części ciała i był już leczony chemioterapią. W leczeniu tego typu raka lek Tizveni jest podawany jako jedyny lek.

W przypadku pytań o sposób działania leku Tizveni i przyczyny, dla których ten lek został przepisany pacjentowi należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Lek Tizveni może być podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Ważne jest przeczytanie również ulotek dołączonych do opakowań z tymi innymi lekami. W razie pytań dotyczących tych leków należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tizveni

### Kiedy nie stosować leku Tizveni

- jeśli pacjent ma uczulenie na tyslelizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tizveni należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występują lub występowały:

- choroba autoimmunologiczna (stan, w którym układ obronny organizmu atakuje zdrowe komórki)
- zapalenie wątroby lub inne problemy dotyczące wątroby
- zapalenie nerek
- zapalenie płuc
- zapalenie jelita grubego
- ciężka wysypka
- problemy dotyczące gruczołów wytwarzających hormony (w tym nadnerczy, przysadki i tarczycy)
- cukrzyca typu 1
- przeszczepienie narządu litego
- reakcja związana z infuzją

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta lub pacjent nie jest tego pewien, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym przed zastosowaniem leku Tizveni.

### Należy zachować czujność wobec ciężkich działań niepożądanych

Lek Tizveni może powodować ciężkie działania niepożądane, które czasami mogą zagrażać życiu i prowadzić do śmierci. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli podczas leczenia lekiem Tizveni u pacjenta wystąpi którekolwiek z podanych niżej ciężkich działań niepożądanych:

- zapalenie wątroby lub inne problemy dotyczące wątroby
- zapalenie nerek
- zapalenie płuc
- zapalenie jelita grubego
- ciężkie reakcje skórne: objawami mogą być: gorączka, objawy grypopodobne, wysypka, swędzenie, pęcherze na skórze lub owrzodzenia jamy ustnej lub innych wilgotnych powierzchni
- problemy dotyczące gruczołów wytwarzających hormony (zwłaszcza nadnerczami, przysadką mózgową lub tarczycą): objawami mogą być: szybkie bicie serca, skrajne zmęczenie, przyrost lub utratę masy ciała, zawroty głowy lub omdlenia, wypadanie włosów, uczucie zimna, zaparcie, bóle głowy, które nie ustępują lub nietypowe bóle głowy
- cukrzyca typu 1
- reakcja związana z infuzją
- zapalenie mięśni
- zapalenie mięśnia sercowego
- zapalenie błony wokół serca (zapalenie osierdzia)
- zapalenie stawów
- stan zapalny powodujący ból i sztywność mięśni, zwłaszcza barków i bioder (polimialgia reumatyczna): objawami mogą być: ból barków, szyi, górnej części rąk, pośladków, bioder lub ud, sztywność miejsc zajętych chorobą, ból lub sztywność nadgarstków, łokci lub kolan
- zapalenie nerwów: objawami mogą być: ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo)

- Aby uzyskać więcej informacji o objawach każdego z powyższych zaburzeń należy przeczytać punkt 4 („Możliwe działania niepożądane”). W razie jakichkolwiek pytań lub wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.



### **Karta pacjenta**

Kluczowe informacje z tej ulotki znajdują się również w Karcie pacjenta, którą otrzymałeś/otrzymałaś od lekarza. Ważne jest, aby zawsze mieć przy sobie Kartę pacjenta i okazywać ją pracownikowi służby zdrowia w przypadku wystąpienia oznak i objawów, które mogą wskazywać na działania niepożądane związane z odpornością (wymienione powyżej w punkcie „Należy zachować czujność wobec ciężkich działań niepożądanych”), w celu szybkiej diagnozy i odpowiedniego leczenia.

### **Kontrola podczas leczenia lekiem Tizveni**

Lekarz prowadzący będzie regularnie zlecał pacjentowi badania (badania czynności wątroby, badania czynności nerek, radiologiczne badania obrazowe) przed leczeniem i w trakcie leczenia.

Lekarz prowadzący będzie także regularnie zlecał pacjentowi badania krwi przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem Tizveni, aby kontrolować stężenie cukru we krwi i stężenie hormonów w organizmie pacjenta. Jest to spowodowane faktem, że lek Tizveni może wpływać na stężenie cukru we krwi i poziom hormonów w organizmie.

### **Dzieci i młodzież**

Leku Tizveni nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Tizveni a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków ziołowych oraz leków dostępnych bez recepty.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu leków hamujących działanie układu odpornościowego, w tym kortykosteroidów (takich jak prednizon), ponieważ leki te mogą zaburzać działanie leku Tizveni. Jednak po rozpoczęciu leczenia lekiem Tizveni lekarz prowadzący może podać pacjentowi kortykosteroidy w celu złagodzenia wszelkich ewentualnych działań niepożądanych.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku Tizveni w okresie ciąży, chyba że lekarz prowadzący wyraźnie przepisze pacjentce przyjmowanie tego leku. Działanie leku Tizveni u kobiet w ciąży jest nieznanne, ale możliwe jest, że substancja czynna leku, tyslelizumab, może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko.

- Pacjentki zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem Tizveni i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku Tizveni.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna powiedzieć o tym lekarzowi.

Nie wiadomo czy Tizveni przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Tizveni i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku Tizveni.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Tizveni ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Możliwe działania niepożądane leku Tizveni obejmują uczucie zmęczenia lub osłabienie. Nie należy prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn po przyjęciu leku Tizveni, chyba że pacjent upewnił się co do swojego dobrego samopoczucia.

### **Lek Tizveni zawiera sód**

Jeśli pacjent pozostaje na diecie o niskiej zawartości sodu (niskosolnej), przed przyjęciem leku Tizveni należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lek zawiera 1,6 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdym ml koncentratu. Jedna infuzja leku Tizveni zawiera 32 mg sodu w dwóch fiolkach 10 ml. Odpowiada to 1,6% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

### **3. Jak stosować lek Tizveni**

Lek Tizveni będzie podawany pacjentowi w szpitalu lub przychodni pod nadzorem doświadczonego lekarza.

- Zazwyczaj dawka dobową leku Tizveni to 200 mg podawane w infuzji dożylniej (kroplówce) co 3 tygodnie.
- Pierwsza dawka leku Tizveni zostanie podana w infuzji dożylniej trwającej 60 minut. Jeśli pierwsza dawka będzie dobrze tolerowana, następna infuzja dożylna może potrwać 30 minut.
- Jeśli lek Tizveni jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią, najpierw zostanie podany lek Tizveni, a następnie chemioterapia.
- Należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania innych leków przeciwnowotworowych, aby zrozumieć sposób ich stosowania. W razie pytań należy zwrócić się do lekarza.
- Lekarz prowadzący zdecyduje ile podać leku pacjent będzie potrzebował.

### **Pominięcie dawki leku Tizveni**

- Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, aby ustalić termin nowej wizyty.
- Bardzo ważne jest, by nie opuszczać przyjęcia dawki tego leku.

### **Przerwanie stosowania leku Tizveni**

Przerwanie leczenia może zatrzymać działanie tego leku. Nie należy przerywać leczenia lekiem Tizveni bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych z leczeniem lub ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane leku Tizveni mogą być ciężkie (patrz lista w punkcie „Należy zachować czujność wobec ciężkich działań niepożądanych” w części 2 niniejszej ulotki). W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych ciężkich działań niepożądanych należy **natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi**.

### **Zgłaszano następujące działania niepożądane, gdy lek Tizveni był stosowany w monoterapii:**

**Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Niedoczynność tarczycy (niewystarczająca czynność tarczycy, która może powodować zmęczenie, zwiększenie masy ciała, zmiany dotyczące skóry i włosów)
- Kaszel
- Wysypka
- Swędzenie (świąd)
- Zmęczenie (wyczerpanie)
- Zmniejszony apetyt
- Osłabienie (samoistne krwawienia lub siniaki i częste zakażenia, gorączka, dreszcze i ból gardła (niedokrwistość))
- Wysokie stężenie bilirubiny we krwi, produktu rozpadu czerwonych krwinek, który może powodować zażółcenie skóry i oczu, wskazując na problemy dotyczące wątroby

- Zwiększona aktywność enzymu wątrobowego, aminotransferazy asparaginianowej we krwi
- Zwiększona aktywność enzymu wątrobowego, aminotransferazy alaninowej we krwi

**Często** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Zapalenie płuc
- Biegunka
- Nudności
- Samoistne krwawienia lub zasienienie (małopłytkowość)
- Częste zakażenia, gorączka, dreszcze, ból gardła lub owrzodzenia jamy ustnej spowodowane zakażeniami (neutropenia lub limfopenia).
- Nudności, wymioty, utrata apetytu, ból po prawej stronie brzucha, zażółcenie skóry lub białek oczu, senność, ciemne zabarwienie moczu, krwawienie lub łatwiejsze niż zwykle powstawanie zasinienia - możliwe objawy problemów dotyczących wątroby (zapalenie wątroby).
- Bóle stawów
- Bóle mięśni (mialgia)
- Duszność, kaszel lub ból w klatce piersiowej - możliwe objawy problemów dotyczących płuc (zapalenie płuc)
- Zmęczenie, obrzęk u podstawy szyi, ból w przedniej części gardła - możliwe objawy problemów dotyczących tarczycy (zapalenie tarczycy)
- Zwiększone stężenie cukru we krwi, pragnienie, suchość w jamie ustnej, potrzeba częstszego oddawania moczu, zmęczenie, zwiększony apetyt z utratą masy ciała, dezorientacja, nudności, wymioty, oddech o owocowym zapachu, trudności w oddychaniu oraz sucha lub zaczerwieniona skóra - możliwe objawy hiperglikemii
- Zmęczenie, dezorientacja, drżenie mięśni, drgawki (hiponatremia)
- Osłabienie mięśni, skurcze mięśni, nieprawidłowy rytm serca (hipokaliemia)
- Nadczynność tarczycy (nadmierna czynność tarczycy, która może powodować nadmierną aktywność, pocenie się, utratę masy ciała i uczucie pragnienia)
- Trudności w oddychaniu (duszność)
- Podwyższone ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze)
- Bolesne rany lub owrzodzenia w jamie ustnej z zapaleniem dziąseł (zapalenie jamy ustnej)
- Zwiększona aktywność enzymu wątrobowego, fosfatazy zasadowej we krwi
- Wysoka aktywność enzymu kinazy kreatynowej we krwi
- Wysokie stężenie kreatyniny we krwi

**Niezbyt często** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- Zmiany w ilości lub kolorze moczu, ból podczas oddawania moczu, ból w okolicy nerek - możliwe objawy problemów dotyczących nerek (zapalenie nerek)
- Biegunka lub częstsze niż zwykle wypróżnienia, czarne, smoliste, lepkie stolce, krew lub śluz w stolcu, silny ból lub tkliwość brzucha - możliwe objawy problemów dotyczących jelit (zapalenie jelita grubego).
- Silny ból w górnej części brzucha, nudności, wymioty, gorączka, tkliwy brzuch - możliwe objawy problemów dotyczących trzustki (zapalenie trzustki)
- Wysokie stężenie cukru we krwi, uczucie większego niż zwykle głodu lub pragnienia, częstsze niż zwykle oddawanie moczu - możliwe objawy cukrzycy
- Ból mięśni, sztywność, osłabienie, ból w klatce piersiowej lub silne zmęczenie - możliwe objawy problemów dotyczących mięśni (zapalenie mięśni)
- Ból w klatce piersiowej, szybkie lub nieprawidłowe bicie serca, duszność w spoczynku lub podczas aktywności, gromadzenie się płynów z obrzękiem nóg, kostek i stóp, zmęczenie - możliwe objawy problemów dotyczących mięśnia sercowego (zapalenie mięśnia sercowego)
- Ból stawów, sztywność, obrzęk lub zaczerwienienie, zmniejszony zakres ruchu w stawach - możliwe objawy problemów dotyczących stawów (artretyzm)
- Zaczerwienienie oczu, ból oczu i obrzęk - możliwe objawy problemów dotyczących błony naczyniowej, warstwy znajdującej się pod białkiem gałki ocznej (zapalenie błony naczyniowej)
- Niewydolność nadnerczy (zaburzenie, w którym nadnercza nie wytwarzają wystarczającej ilości niektórych hormonów)

- Zapalenie nerwów: objawami mogą być: ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo)
- Dreszcze lub drżenie, swędzenie lub wysypka, zaczerwienienie, duszność lub świszczący oddech, zawroty głowy lub gorączka, które mogą wystąpić podczas infuzji lub do 24 godzin po infuzji - możliwe objawy reakcji związanej z infuzją
- Mała liczba leukocytów we krwi
- Wysokie stężenie hemoglobiny, potasu i sodu we krwi
- Małe stężenie albuminy we krwi

**Rzadko** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów)

- Ból w klatce piersiowej, gorączka, kaszel, kołatanie serca- możliwe objawy problemów dotyczących błony otaczającej serce (zapalenie osierdzia)
- Częste bóle głowy, zmiany widzenia (niedowidzenie lub podwójne widzenie), zmęczenie i (lub) osłabienie, dezorientacja, obniżone ciśnienie krwi, zawroty głowy - możliwe objawy problemów dotyczących przysadki mózgowej (zapalenie przysadki)
- Swędzenie lub łuszczenie się skóry, owrzodzenia skóry - możliwe objawy ciężkich reakcji skórnych

**Następujące działania niepożądane zgłaszano, gdy lek Tizveni był podawany razem z innymi lekami przeciwnowotworowymi**

Ważne jest, by przeczytać także ulotki dołączone do opakowań z innymi przyjmowanymi lekami przeciwnowotworowymi, ponieważ one także mogą powodować działania niepożądane.

**Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Duszność, kaszel lub ból w klatce piersiowej – możliwe objawy problemów dotyczących płuc (zapalenie płuc)
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi, uczucie pragnienia, suchość w jamie ustnej, potrzeba częstszego niż zwykle oddawania moczu, zmęczenie, zwiększony apetyt z utratą masy ciała, splątanie, nudności, wymioty, oddech o zapachu owocowym, trudności z oddychaniem i sucha lub zaczerwieniona skóra – możliwe objawy hiperglikemii
- Niedoczynność tarczycy, która może powodować zmęczenie, przyrost masy ciała, zmiany skórne i zmiany w owłosieniu (niedoczynność tarczycy)
- Nadczynność tarczycy, która może powodować nadpobudliwość, pocenie się, utratę masy ciała i pragnienie (nadczynność tarczycy)
- Kaszel
- Trudności w oddychaniu (duszność)
- Biegunka
- Wysypka
- Ból stawów (bóle stawów)
- Zmęczenie
- Zwiększona aktywność enzymu wątrobowego aminotransferazy asparaginianowej we krwi
- Zwiększona aktywność enzymu wątrobowego aminotransferazy alaninowej we krwi
- Zwiększony poziom bilirubiny we krwi, produktu rozpadu czerwonych krwinek
- Zwiększona aktywność enzymu wątrobowego fosfatazy alkalicznej we krwi
- Małe stężenie hemoglobiny
- Mała liczba następujących komórek krwi: leukocyty, neutrofile, płytki krwi
- Wysoka aktywność następujących enzymów: aminotransferaza alaninowa, fosfataza alkaliczna, aminotransferaza asparaginianowa
- Wysokie stężenie bilirubiny
- Wysoka aktywność kinazy kreatynowej i stężenie kreatyniny
- Wysokie stężenie potasu
- Małe stężenie potasu i sodu

**Często** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Nudności, wymioty, utrata apetytu, ból po prawej stronie brzucha, zażółcenie skóry lub białek oczu, senność, ciemne zabarwienie moczu, łatwiejsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków – możliwe objawy problemów dotyczących wątroby (zapalenie wątroby)
- Biegunka lub częstsze niż zwykle wypróżnienia, czarne, smoliste, lepkie stolce, krew lub śluz w stolcu, silny ból lub tkliwość uciskowa brzucha – możliwe objawy problemów dotyczących jelit (zapalenie jelita grubego)
- Wysokie stężenie cukru we krwi, większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, częstsze niż zwykle oddawanie moczu – możliwe objawy cukrzycy
- Dreszcze lub drżenie, swędzenie lub wysypka, zaczerwienienie twarzy, duszność lub świszczący oddech, zawroty głowy lub gorączka, które mogą wystąpić podczas infuzji lub do 24 godzin po infuzji – możliwe objawy reakcji związanej z infuzją
- Ból w klatce piersiowej, szybkie lub nieprawidłowe bicie serca, duszność w spoczynku lub podczas aktywności, gromadzenie się płynu powodujące puchnięcie nóg, kostek i stóp, zmęczenie – możliwe objawy problemów dotyczących mięśnia sercowego (zapalenie mięśnia sercowego)
- Ból, sztywność, opuchnięcie lub zaczerwienienie stawów, zmniejszony zakres ruchów w stawach – możliwe objawy problemów dotyczących stawów (zapalenie stawów)
- Owrzodzenia jamy ustnej lub owrzodzenia z zapaleniem dziąseł (zapalenie jamy ustnej)
- Swędzenie (świąd)
- Ból mięśni (mialgia)
- Wysokie stężenie hemoglobiny
- Wysokie stężenie sodu

**Niezbyt często** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- Zmiany ilości lub koloru moczu, ból podczas oddawania moczu, ból w okolicy nerek – możliwe objawy problemów dotyczących nerek (zapalenie nerek)
- Uczucie zmęczenia, opuchnięcie u podstawy szyi, ból w przedniej części gardła – możliwe objawy problemów dotyczących tarczycy (zapalenie tarczycy)
- Silny ból w górnej części brzucha, nudności, wymioty, gorączka, tkliwość uciskowa brzucha – możliwe objawy problemów dotyczących trzustki (zapalenie trzustki)
- Ból mięśni, sztywność, osłabienie, ból w klatce piersiowej lub silne zmęczenie – możliwe objawy problemów dotyczących mięśni (zapalenie mięśni)
- Ciężkie zaburzenia nerwów, które mogą powodować trudności w oddychaniu, uczucie kłucia lub mrowienia w palcach rąk, nóg, kostkach lub nadgarstkach, osłabienie nóg, które rozprzestrzenia się do wyższych części ciała, niestabilny chód bądź niemożność chodzenia lub wchodzenia po schodach, trudności z poruszaniem mięśniami twarzy, w tym z mówieniem, żuciem lub przełykaniem, podwójne widzenie lub niemożność poruszania gałkami ocznymi, trudności z kontrolowaniem oddawania moczu lub wypróżnień, szybkie bicie serca i porażenie – możliwe objawy zespołu Guillaina-Barrégo

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Tizveni**

Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka są odpowiedzialni za prawidłowe przechowywanie tego leku i utylizację niewykorzystanego produktu. Poniższe informacje są przeznaczone dla pracowników służby zdrowia.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Lek Tizveni nie zawiera środków konserwujących. Wykazano, że lek zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Czas 24 godzin obejmuje przechowywanie rozcieńzonego roztworu w lodówce (2°C do 8°C) nie dłużej niż przez 20 godzin, czas niezbędny do ponownego osiągnięcia przez roztwór temperatury pokojowej (25°C lub niższej) oraz czas do zakończenia infuzji w ciągu 4 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli sposób rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast.

Jeśli lek nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Rozcieńzonego roztworu nie wolno zamrażać.

Nie przechowywać żadnej niezużytej pozostałości roztworu do infuzji w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Tizveni**

- Substancją czynną leku jest tyslelizumab. Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg tyslelizumabu.
- Każda fiolka zawiera 100 mg tyslelizumabu w 10 ml koncentratu.

Pozostałe składniki to: sodu cytrynian dwuwodny (patrz punkt 2, „Lek Tizveni zawiera sól”), kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydyna, trehaloza dwuwodna, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Tizveni i co zawiera opakowanie**

Lek Tizveni koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) jest roztworem przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do lekko żółtawego.

Lek Tizveni jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 2 (2 opakowania po 1) fiolki.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Beigene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irlandia  
Tel. +353 1 566 7660  
E-mail: [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

**Wytwórca**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Hiszpania

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norymberga  
Niemcy

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

## **Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

Fiolki z produktem leczniczym Tizveni są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Każda fiolka zawiera 100 mg tyslelizumabu.

Rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być przygotowywany przez osobę z fachowego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki.

### **Przygotowanie roztworu do infuzji**

- Do przygotowania każdej dawki potrzebne są dwie fiolki z produktem leczniczym Tizveni.
- Wyjąć fiolki z lodówki, uważając, aby nie wstrząsać fiolek.
- Przed użyciem obejrzeć każdą fiolkę, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząstek i przebarwień. Koncentrat jest roztworem przejrzystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do lekko żółtawego. Nie używać fiolki, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera widoczne cząstki bądź przebarwienia.
- Odwrócić fiolki delikatnie dnem do góry bez wstrząsania. Pobrać roztwór z dwóch fiolek (łącznie 200 mg w 20 ml) do strzykawki i dodać do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przygotować rozcieńczony roztwór o końcowym stężeniu w zakresie od 2 do 5 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek, aby uniknąć spienienia lub nadmiernego ścinania się roztworu.

### **Podanie**

- Podawać rozcieńczony roztwór leku Tizveni w infuzji przez zestaw do infuzji dożylnych, wyposażony w jałowy, niepirogenny wbudowany lub dołączony filtr o wielkości porów 0,2 mikrona lub 0,22 mikrona i małej zdolności wiązania białek, o powierzchni około 10 cm<sup>2</sup>.
- Pierwsza infuzja powinna trwać 60 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, kolejne infuzje mogą trwać 30 minut.
- Nie należy jednocześnie podawać innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw do infuzji dożylnych.
- Nie wolno podawać leku Tizveni we wstrzyknięciu dożylnym ani w pojedynczym bolusie.
- Lek Tizveni nie zawiera środków konserwujących. Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Czas 24 godzin obejmuje przechowywanie rozcieńzonego roztworu w lodówce (2°C do 8°C) nie dłużej niż przez 20 godzin, czas niezbędny do ponownego osiągnięcia przez roztwór temperatury pokojowej (25°C lub niższej) oraz czas do zakończenia infuzji w ciągu 4 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli sposób rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.
- Rozcieńzonego roztworu nie wolno zamrażać.
- Wszelkie niezaużyte pozostałości roztworu w fiolce należy wyrzucić.
- Zestaw do infuzji dożylnych należy przepłukać po zakończeniu infuzji.
- Fiolki z lekiem Tizveni są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.