

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tizveni 100 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 10 mg de tislelizumab.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de tislelizumab.

Tislelizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da variante de imunoglobulina G4 (IG4) e região Fc modificada produzido em células recombinantes do ovário de hamsters chineses.

Excipientes(s) com efeito conhecido

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 0,069 mmol (ou 1,6 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada.

A solução tem um pH de aproximadamente 6,5 e uma osmolaridade de aproximadamente 270 a 330 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações Terapêuticas

Cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC)

Tizveni em combinação com quimioterapia contendo pemetrexedo e platina é indicado para o tratamento em primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células não-escamoso cujos tumores têm expressão PD-L1 em $\geq 50\%$ das células tumorais, sem mutações EGFR nem ALK positivas e que tenham:

- CPNPC localmente avançado e não sejam elegíveis para ressecção cirúrgica ou quimiorradioterapia à base de platina, ou
- CPNPC metastático.

Tizveni em combinação com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel é indicado para o tratamento em primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células não-escamoso que tenham:

- CPNPC localmente avançado e que não sejam elegíveis para ressecção cirúrgica ou quimiorradioterapia à base de platina, ou
- CPNPC metastático.

Tizveni em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático após tratamento prévio à base de platina. Doentes com CPNPC com mutação EGFR ou ALK positiva devem também ter recebido terapêuticas alvo antes de receber tislelizumab.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Tizveni tem de ser iniciado e supervisionado por médicos experientes no tratamento de cancro.

Os doentes com cancro do pulmão de não pequenas células não-escamoso de primeira linha devem ser avaliados para tratamento com base na expressão de PD-L1 pelas células tumorais, confirmada por um teste com dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* certificado (ver secção 5.1).

Posologia

Tizveni em monoterapia

A dose recomendada de Tizveni é 200 mg administrada por perfusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas.

Tizveni em terapêutica combinada

A dose recomendada de Tizveni é de 200 mg, administrada por perfusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas, em combinação com quimioterapia.

Quando o Tizveni e a quimioterapia são administrados no mesmo dia, o Tizveni deve ser administrado antes da quimioterapia quando são ambos administrados no mesmo dia. Deve ser consultado o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do medicamento de quimioterapia para informações sobre a posologia, bem como para recomendações sobre a utilização de corticosteroides como pré-medicação para a prevenção de reações adversas relacionadas com a quimioterapia.

Duração do tratamento

Os doentes devem ser tratados com Tizveni até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Atrasar doses ou descontinuação (ver também secção 4.4)

Não são recomendadas reduções de dose de Tizveni em monoterapia ou em terapêutica combinada. Tizveni deve ser suspenso ou descontinuado como descrito na Tabela 1.

Recomendações detalhadas para a gestão de reações adversas imunitárias estão descritas na secção 4.4.

Tabela 1 Recomendações de modificação de tratamento para Tizveni

Reações adversas imunitárias	Gravidade ¹	Modificação de tratamento para Tizveni
Pneumonite	Grau 2	Suspender ^{2,3}
	Grau 2 recorrente; grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente ³
Hepatite	ALT ou AST >3 a 8 x LSN ou bilirrubina total >1,5 a 3 x LSN	Suspender ^{2,3}
	ALT ou AST >8 x LSN ou bilirrubina total >3 x LSN	Descontinuar permanentemente ³
Erupção cutânea	Grau 3	Suspender ^{2,3}
	Grau 4	Descontinuar permanentemente ³

Reações adversas cutâneas graves (RACG)	Suspeita de SCAR, incluindo SSJ ou NET	Suspender ^{2,3} Para suspeita de SSJ ou NET, não retomar até que a suspeita de SSJ/NET tenha sido descartada em consulta com o médico especialista apropriado.
	Confirmação de SCAR, incluindo SSJ ou NET	Descontinuar permanentemente
Colite	Grau 2 ou 3	Suspender ^{2,3}
	Grau 3 recorrente; grau 4	Descontinuar permanentemente ³
Miosite/rabdomiolise	Grau 2 ou 3	Suspender ^{2,3}
	Grau 3 recorrente; grau 4	Descontinuar permanentemente ³
Hipotireoidismo	Grau 2, 3 ou 4	Hipotireoidismo pode ser gerido com terapêutica de substituição sem interrupção do tratamento.
Hipertireoidismo	Grau 3 ou 4	Suspender ² Para grau 3 ou 4 que tenha melhorado para grau ≤ 2 e esteja controlado com terapêutica anti-tiroideia, se indicado pode ser considerada a continuação de Tizveni após redução de corticosteroides. De outra forma, o tratamento deve ser descontinuado.
Insuficiência suprarrenal	Grau 2	Considerar suspender o tratamento até que esteja controlado com THS.
	Grau 3 ou 4	Suspender ³ Para grau 3 ou 4 que tenha melhorado para grau ≤ 2 e esteja controlado com THS, se indicado pode ser considerada a continuação de Tizveni após redução de corticosteroides. De outra forma, o tratamento deve ser descontinuado. ³
Hipofisite	Grau 2	Considerar suspender o tratamento até que esteja controlado com THS.
	Grau 3 ou 4	Suspender ^{2,3} Para grau 3 ou 4 que tenha melhorado para grau ≤ 2 e esteja controlado com THS, se indicado pode ser considerada a continuação de Tizveni após redução de corticosteroides. De outra forma, o tratamento deve ser descontinuado. ³
Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 1	Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 1 associado a hiperglicemia grau ≥ 3 (glucose >250 mg/dl ou >13,9 mmol/l) ou associado a cetoacidose	Suspender Para grau 3 ou 4 que tenha melhorado para grau ≤ 2 com terapêutica de insulina, se indicado pode ser considerada a continuação de Tizveni quando for atingido o controlo metabólico. De outra forma, o tratamento deve ser descontinuado.
Nefrite com disfunção renal	Grau 2 (creatinina >1,5 a 3 x valor inicial ou >1,5 a 3 x LSN)	Suspender ^{2,3}
	Grau 3 (creatinina >3 x valor inicial ou >3 a 6 x LSN) ou grau 4 (creatinina >6 x LSN)	Descontinuar permanentemente ³

Miocardite	Grau 2, 3 ou 4	Descontinuar permanentemente ³
Toxicidade neurológica	Grau 2	Suspender ^{2,3}
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente ³
Pancreatite	Pancreatite grau 3 ou amilase sérica grau 3 ou 4 ou níveis aumentados de lipases (>2 x LSN)	Suspender ^{2,3}
	Grau 4	Descontinuar permanentemente ³
Outras reações adversas imunitárias	Grau 3	Suspender ^{2,3}
	Grau 3 recorrente; grau 4	Descontinuar permanentemente ³
Outras reações adversas medicamentosas		
Reações adversas relacionadas com a perfusão	Grau 1	Considerar medicação prévia para profilaxia de reações subsequentes relacionadas com a perfusão. Diminuir a taxa de perfusão em 50%.
	Grau 2	Interromper a perfusão. Retomar a perfusão se resolver ou diminuir para grau 1, e diminuir a taxa de perfusão a 50%.
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
<p>ALT=alanina aminotransferase, AST=aspartato aminotransferase, THS=terapêutica hormonal de substituição, SSJ=Síndrome de Stevens-Johnson, NET=Necrólise epidérmica tóxica, LSN=limite superior do normal</p> <p>¹ Os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 4.0 dos Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos do <i>National Cancer Institute</i> (NCI-CTCAE v4.0). O Grau de hipofisite está de acordo com NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Retomar em doentes com resolução total ou parcial (grau 0 a 1) após diminuição de corticosteroides durante pelo menos 1 mês. Descontinuar permanentemente caso não ocorra resolução total ou parcial dentro de 12 semanas após iniciar corticosteroides ou impossibilidade de reduzir prednisolona para ≤10 mg/dia (ou equivalente) dentro de 12 semanas após iniciar corticosteroides.</p> <p>³ Recomenda-se uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisolona ou equivalente seguida de uma diminuição para ≤10 mg/dia (ou equivalente) durante pelo menos 1 mês, exceto para pneumonite, onde se recomenda uma dose inicial de 2 a 4 mg/kg/dia.</p>		

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Tizveni em doentes com menos de 18 anos de idade não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes com idade ≥65 anos (ver secção 4.8).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Os dados de doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para fazer recomendações posológicas nesta população (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Os dados de doentes com compromisso hepático grave são demasiado limitados para fazer recomendações posológicas nesta população (ver secção 5.2).

Modo de administração

Tizveni é apenas para administração intravenosa. Tem de ser administrado por perfusão e não pode ser administrado por injeção ou bólus intravenoso único. Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

A primeira perfusão deve ser administrada durante um período de 60 minutos. Se for bem tolerada, as perfusões subsequentes podem ser administradas durante um período de 30 minutos. A perfusão deve ser efetuada através de uma linha intravenosa contendo um filtro de 0,2 ou 0,22 micron, estéril, não pirogénico, com ligação de proteínas baixa em linha ou adicional.

Não podem ser misturados nem administrados concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Cartão do doente

Tem de ser entregue o Cartão do Doente aos doentes tratados com Tizveni para que sejam informados sobre os riscos de reações adversas imunitárias durante o tratamento com Tizveni (ver também o Folheto Informativo).

O médico tem de discutir com o doente os riscos de reações adversas imunitárias durante o tratamento com Tizveni.

Reações adversas imunitárias

Foram notificadas reações adversas imunitárias, incluindo casos fatais, durante o tratamento com tislelizumab (ver secção 4.8). A maioria destes acontecimentos melhoraram com a interrupção de tislelizumab, administração de corticosteroides e/ou cuidados de suporte. Também foram notificadas reações adversas imunitárias após a última dose de tislelizumab. Podem ocorrer simultaneamente reações adversas que afetem mais do que um sistema do organismo.

Na suspeita de reações adversas imunitárias, deve ser assegurada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir etiologias alternativas, incluindo infeção. Com base na gravidade da reação adversa, tislelizumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides (ver secção 4.2). Com base em dados limitados de estudos clínicos, pode ser considerada a administração de outros imunossuppressores sistémicos, em doentes cujas reações adversas imunitárias não possam ser controladas com a utilização de corticosteroides (ver secção 4.2 e 4.8). Após recuperação para grau ≤ 1 , deve ser iniciada a redução de corticosteroides e continuada durante pelo menos 1 mês.

Pneumonite imunitária

Foi notificada pneumonite imunitária, incluindo casos fatais, em doentes a receber tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de pneumonite. Os doentes com suspeita de pneumonite devem ser avaliados através de exames de imagiologia radiográfica e devem ser excluídas etiologias infecciosas ou relacionadas com a doença.

Os doentes com pneumonite imunitária devem ser tratados de acordo com as recomendações de modificação de tratamento da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Hepatite imunitária

Foi notificada hepatite imunitária, incluindo casos fatais, em doentes tratados com tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de hepatite e para alterações na função hepática. Devem ser realizados testes à função hepática no início e periodicamente durante o tratamento.

Os doentes com hepatite imunitária devem ser geridos de acordo com as recomendações de modificação de tratamento da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Reações adversas cutâneas imunitárias

Foram notificadas erupção cutânea e dermatite imunitárias em doentes a receber tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para reações cutâneas suspeitas e devem ser excluídas outras causas. Com base na gravidade da reação adversa cutânea, tislelizumab deve ser suspenso ou descontinuado permanentemente de acordo com as recomendações da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Foram notificados casos de reações adversas cutâneas graves (RACG) em doentes a receber tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de RACG (p.ex. pródromo de febre, sintomas semelhantes aos gripais, lesões nas mucosas ou erupção cutânea progressiva) e devem ser excluídas outras causas. Na suspeita de RACG (incluindo eritema multiforme grave [EM], SSJ ou NET), tislelizumab deve ser suspenso e o doente deve ser referenciado para cuidados especializados para avaliação e tratamento. Caso sejam confirmadas RACG, incluindo SSJ ou NET, tislelizumab deve ser permanentemente descontinuado (ver secção 4.2).

Colite imunitária

Foi notificada colite imunitária, frequentemente associada a diarreia, em doentes tratados com tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de colite. Devem ser excluídas etiologias infecciosas e relacionadas com doenças.

Os doentes com colite imunitária devem ser geridos de acordo com as recomendações de modificação de tratamento da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Endocrinopatias imunitárias

Foram notificadas endocrinopatias imunitárias, incluindo disfunções da tiroide, insuficiência suprarrenal, hipofisite e diabetes *mellitus* tipo 1, em doentes tratados com tislelizumab. Estas podem precisar de tratamento de suporte dependendo da disfunção endócrina específica. Pode ser necessário terapêutica hormonal de substituição (THS) a longo prazo em casos de endocrinopatias imunitárias.

Os doentes com endocrinopatias imunitárias devem ser geridos de acordo com as recomendações de modificação de tratamento da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Disfunções da tiroide

Foram notificadas disfunções da tiroide, incluindo tiroidite, hipotireoidismo e hipertireoidismo, em doentes tratados com tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) para alterações na função tiroideia e sinais e sintomas clínicos de disfunções da tiroide. O hipotireoidismo pode ser gerido com THS sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser gerido sintomaticamente (ver secção 4.2).

Insuficiência suprarrenal

Foi notificada insuficiência suprarrenal em doentes tratados com tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal. A função suprarrenal deve ser monitorizada e devem ser tidos em consideração os níveis hormonais. Devem ser administrados corticosteroides e THS conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).

Hipofisite

Foi notificada hipofisite em doentes tratados com tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de hipofisite/hipopituitarismo. Deve ser considerada a monitorização da função pituitária e os níveis hormonais. Devem ser administrados corticosteroides e THS conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).

Diabetes mellitus tipo 1

Foi notificada diabetes *mellitus* tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, em doentes tratados com tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para hiperglicemia e outros sinais e sintomas de diabetes. Deve ser administrada insulina para diabetes tipo 1. Em doentes com hiperglicemia grave ou cetoacidose (grau ≥ 3), tislelizumab deve ser suspenso e deve ser administrado um tratamento anti-hiperglicimante (ver secção 4.2). O tratamento com tislelizumab pode ser reiniciado quando for atingido o controlo metabólico.

Nefrite imunitária com disfunção renal

Foi notificada nefrite imunitária com disfunção renal em doentes tratados com tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para alterações na função renal (creatinina sérica aumentada), e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal.

Os doentes com nefrite imunitária com disfunção renal devem ser geridos de acordo com as recomendações de modificação de tratamento da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Outras reações adversas imunitárias

Foram notificadas outras reações adversas imunitárias clinicamente relevantes com tislelizumab: miosite, miocardite, artrite, polimialgia reumática, pericardite e síndrome de Guillain-Barré (ver secção 4.8).

Os doentes com outras reações adversas imunitárias devem ser geridos de acordo com as recomendações de modificação de tratamento da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Rejeição de transplante de órgão sólido

No período pós-comercialização, foram notificadas rejeições de transplante de órgão sólido em doentes tratados com inibidores PD-1. O tratamento com tislelizumab pode aumentar o risco de rejeição de órgão sólido nos recetores de transplante. Os benefícios do tratamento com tislelizumab *versus* o risco de uma possível rejeição, devem ser tidos em consideração nestes doentes.

Reações relacionadas com a perfusão

Foram notificadas reações graves relacionadas com a perfusão (grau 3 ou superior) em doentes a receber tislelizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão.

As reações relacionadas com a perfusão devem ser geridas de acordo com as recomendações da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Doentes excluídos dos estudos clínicos

Os doentes com alguma das seguintes situações foram excluídos dos estudos clínicos: estado de performance ECOG inicial superior ou igual a 2; metástases cerebrais ativas ou leptomeníngicas; doença autoimune ativa ou história de doença autoimune que possa reincidir; qualquer situação que exija tratamento sistémico com corticosteroides (>10 mg/dia de prednisolona ou equivalente) ou outros imunossuppressores dentro dos 14 dias anteriores ao tratamento em estudo; VIH ativo ou não tratado; portadores de hepatite B ou hepatite C não tratada; antecedente de doença pulmonar intersticial; administração de uma vacina viva dentro dos 14 dias anteriores ao tratamento em estudo; infeção que exija tratamento sistémico dentro dos 14 dias anteriores ao tratamento em estudo; antecedente de hipersensibilidade grave a outro anticorpo monoclonal. Na ausência de dados, tislelizumab deve ser utilizado com precaução nestas populações, após consideração cuidada e individual do potencial benefício/risco.

Doentes com dieta controlada em sódio

Cada ml deste medicamento contém 0,069 mmol (ou 1,6 mg) de sódio. Este medicamento contém 16 mg de sódio em cada frasco para injetáveis de 10 ml, equivalente a 0,8% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tislelizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, eliminado da circulação por catabolismo. Como tal, não foram realizados estudos formais de interação farmacocinética. Como os anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) ou por outras enzimas que metabolizam medicamentos, não se antecipa que a inibição ou a indução destas enzimas através da administração concomitante de medicamentos afete a farmacocinética de tislelizumab.

A utilização de corticosteroides sistémicos e outros imunossuppressores no início, antes de começar tislelizumab, exceto para doses fisiológicas de corticosteroides sistémicos (10 mg/dia de prednisolona ou equivalente), deve ser evitada devido ao seu potencial de interferir com a atividade farmacodinâmica e eficácia. Contudo, corticosteroides sistémicos e outros imunossuppressores podem ser utilizados após começar tislelizumab para tratar reações adversas imunitárias (ver secção 4.4). Também podem ser utilizados corticosteroides como medicação prévia, quando tislelizumab é utilizado em combinação com quimioterapia, como profilaxia antiemética e/ou para alívio de reações adversas relacionadas com a quimioterapia.

4.6 Fertilidade, gravidez e amamentação

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

Tislelizumab não deve ser usado em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar um método contraceptivo eficaz a não ser que a situação clínica da mulher exija tratamento com tislelizumab. Mulheres com potencial para engravidar devem usar contraceção eficaz (métodos que resultem em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante o tratamento e durante pelo menos 4 meses após a última dose de tislelizumab.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de tislelizumab em mulheres grávidas. Com base no seu mecanismo de ação, tislelizumab pode causar dano ao feto quando administrado a uma mulher grávida.

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com tislelizumab. Contudo, em modelos murinos de gravidez, foi demonstrado que o bloqueio da sinalização de PD-1/PD-L1 perturba a tolerância ao feto e resulta em perda fetal aumentada.

As IgG4 (imunoglobulinas) humanas são conhecidas por atravessar a barreira placentária. Desta forma, sendo tislelizumab uma variante IgG4, tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. As mulheres devem ser advertidas sobre o potencial risco para o feto.

Tislelizumab não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que a situação clínica da mulher exija tratamento com tislelizumab.

Amamentação

Desconhece-se se tislelizumab é excretado no leite humano. Os seus efeitos em recém-nascidos/lactentes e na produção de leite são igualmente desconhecidos.

Devido ao potencial de Tizveni para reações adversas graves em recém-nascidos/ lactentes, as mulheres devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento e durante pelo menos 4 meses após a última dose de Tizveni.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os possíveis efeitos de tislelizumab na fertilidade. Não foram realizados estudos de reprodução e de toxicidade de desenvolvimento com tislelizumab. Com base num estudo de toxicidade de dose repetida a 3 meses, não se verificaram efeitos relevantes nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos em macacos cinomolgo quando tislelizumab foi administrado em doses de 3, 10 ou 30 mg/kg a cada 2 semanas durante 13 semanas (7 administrações da dose) (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tizveni sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Em alguns doentes, foi notificada fadiga após a administração de tislelizumab (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de tislelizumab em monoterapia é baseada em dados agrupados de 1534 doentes em vários tipos de tumores que receberam 200 mg de tislelizumab a cada 3 semanas. As reações adversas mais frequentes foram anemia (29,2%), fadiga (22,9%) e aspartato aminotransferase aumentada (20,9%). As reações adversas de grau 3/4 mais frequentes foram anemia (5,0%), pneumonia (4,2%), hiponatremia (2,7%), aspartato aminotransferase aumentada (2,6%), bilirrubina sanguínea aumentada (2,0%), pneumonite (2,0%) e fadiga (2,0%). 1,2% dos doentes sofreu reações adversas que levaram à morte. As reações adversas que levaram à morte foram pneumonia (0,78%), hepatite (0,13%), pneumonite (0,07%), dispneia (0,07%), diminuição do apetite (0,07%) e trombocitopenia (0,07%). Dos 1534 doentes, 40,1% foram expostos a tislelizumab por mais de 6 meses e 22,2% foram expostos por mais de 12 meses.

A segurança de tislelizumab administrado em combinação com quimioterapia é baseada em dados de 497 doentes com CPNPC. As reações adversas mais frequentes foram anemia (88,3%), neutropenia (86,5%), trombocitopenia (67,0%), alanina aminotransferase aumentada (46,1%), fadiga (43,1%), aspartato aminotransferase aumentada (42,3%), náuseas (41,4%), diminuição do apetite (40,6%) e erupção cutânea (26,4%). As reações adversas de grau 3/4 mais frequentes foram neutropenia (58,6%), trombocitopenia (18,3%), anemia (15,7%), pneumonia (5,0%), pneumonite (3,4%), alanina aminotransferase aumentada (3,2%), linfopenia (2,8%), erupção cutânea (2,6%) e fadiga (2,2%). 1,6% dos doentes tiveram reações adversas que levaram à morte. As reações adversas que levaram à morte foram pneumonite (0,60%), dispneia (0,40%), miocardite (0,40%), pneumonia (0,20%) e hipocaliemia (0,20%). Dos 497 doentes, 65,8% foram expostos a tislelizumab durante mais de 6 meses e 37,8% foram expostos durante mais de 12 meses.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas no conjunto de dados agrupados dos doentes tratados com Tizveni em monoterapia (n=1534) e em combinação com quimioterapia (n=497) são apresentados na Tabela 2. As reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecida (a frequência não pode ser estimada através dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 Reações adversas com Tizveni em monoterapia (n=1534) e em combinação com quimioterapia (n=497)

	Tislelizumab em monoterapia n=1534	Tislelizumab mais quimioterapia n=497
Reações adversas	Categoria de frequência (Todos os graus)	Categoria de frequência (Todos os graus)
Infeções e infestações		
Pneumonia ¹	Frequentes*	Muito frequentes*
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Anemia ²	Muito frequentes	Muito frequentes
Trombocitopenia ³	Frequentes*	Muito frequentes
Neutropenia ⁴	Frequentes	Muito frequentes
Linfopenia ⁵	Frequentes	Muito frequentes
Doenças Endócrinas		
Hipotiroidismo ⁶	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipertiroidismo ⁷	Frequentes	Muito frequentes
Tiroidite ⁸	Frequentes	Pouco frequentes
Insuficiência Suprarrenal ⁹	Pouco frequentes	-
Hipofisite ¹⁰	Raros	-
Doenças do Metabolismo e da Nutrição		
Hiperglicemia ¹¹	Frequentes	Muito frequentes
Hiponatremia ¹²	Frequentes	Muito frequentes
Hipocaliemia ¹³	Frequentes	Muito frequentes*
Diabetes mellitus ¹⁴	Pouco frequentes	Frequentes
Doenças do Sistema Nervoso		
Síndrome Guillain-Barré	-	Pouco frequentes
Afeções oculares		
Uveíte ¹⁵	Pouco frequentes	-
Cardiopatias		
Miocardite ¹⁶	Pouco frequentes	Frequentes*
Pericardite	Raros	-
Vasculopatias		
Hipertensão ¹⁷	Frequentes	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Tosse	Muito frequentes	Muito frequentes
Dispneia	Frequentes*	Muito frequentes*
Pneumonite ¹⁸	Frequentes*	Muito frequentes*

Doenças Gastrointestinais		
Náuseas	Frequentes	Muito frequentes
Diarreia ¹⁹	Frequentes	Muito frequentes
Estomatite ²⁰	Frequentes	Frequentes
Pancreatite ²¹	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Colite ²²	Pouco frequentes	Frequentes
Afeções Hepatobiliares		
Hepatite ²³	Frequentes*	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Erupção Cutânea ²⁴	Muito frequentes	Muito frequentes
Prurido	Muito frequentes	Frequentes
Reações cutâneas graves ²⁵	Raras	-
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Artralgia	Frequentes	Muito frequentes
Mialgia	Frequentes	Frequentes
Miosite ²⁶	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Artrite ²⁷	Pouco frequentes	Frequentes
Doenças renais e urinárias		
Nefrite ²⁸	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Fadiga ²⁹	Muito frequentes	Muito frequentes
Diminuição do apetite	Muito frequentes*	Muito frequentes
Exames complementares de diagnóstico		
Aspartato aminotransferase aumentada	Muito frequentes	Muito frequentes
Alanina aminotransferase aumentada	Muito frequentes	Muito frequentes
Bilirrubina no sangue aumentada ³⁰	Muito frequentes	Muito frequentes
Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Frequentes	Muito frequentes
Creatininemia aumentada	Frequentes	Muito frequentes

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		
Reações relacionadas com a perfusão ³¹	Pouco frequentes	Frequentes
1	Pneumonia inclui os termos preferidos (TP) de pneumonia, infecção das vias respiratórias inferiores, infecção bacteriana das vias respiratórias inferiores, pneumonia bacteriana, pneumonia micótica e pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	
2	Anemia inclui os TP de anemia e hemoglobina diminuída.	
3	Trombocitopenia inclui os TP de trombocitopenia e número de plaquetas diminuído.	
4	Neutropenia inclui os TP de neutropenia e número de neutrófilos diminuído.	
5	Linfopenia inclui os TP de linfopenia, número de linfócitos diminuído e percentagem de linfócitos diminuída.	
6	Hipotireoidismo inclui os TP de hipotireoidismo, diminuição da tiroxina livre, diminuição da tri-iodotironina livre, diminuição da tri-iodotironina, hipotireoidismo primário e diminuição da tiroxina.	
7	Hipertireoidismo inclui os TP de hipertireoidismo, diminuição da hormona estimuladora da tiroide, aumento da tri-iodotironina livre, aumento da tiroxina livre, aumento da tiroxina e aumento da tri-iodotironina.	
8	Tiroidite inclui os TP de tiroidite, tiroidite autoimune e tiroidite sub-aguda.	
9	Insuficiência suprarrenal inclui os TP de insuficiência suprarrenal e insuficiência adrenocortical secundária.	
10	Hipofisite inclui os TP de hipofisite e hipopituitarismo.	
11	Hiperglicemia inclui os TP de hiperglicemia e aumento da glucose no sangue.	
12	Hiponatremia inclui os TP de hiponatremia e natremia diminuída.	
13	Hipocaliemia inclui os TP de hipocaliemia e caliemia diminuída.	
14	Diabetes <i>mellitus</i> inclui os TP de diabetes <i>mellitus</i> , diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 e diabetes autoimune latente em adultos.	
15	Uveíte inclui os TP de uveíte e irite.	
16	Miocardite inclui os TP de miocardite, miocardite mediada pelo sistema imunitário e miocardite autoimune.	
17	Hipertensão inclui os TP de hipertensão, tensão arterial aumentada e hipertensão essencial.	
18	Pneumonite inclui os TP de pneumonite, doença pulmonar mediada pelo sistema imunitário, doença pulmonar intersticial e pneumonia em organização.	
19	Diarreia inclui os TP de diarreia e movimentos peristálticos frequentes.	
20	Estomatite inclui os TP de estomatite, úlceras bucais e úlceras aftosas.	
21	Pancreatite inclui os TP de aumento da amilase, aumento da lipase e pancreatite aguda.	
22	Colite inclui os TP de colite e enterocolite mediada pelo sistema imunitário.	
23	Hepatite inclui os TP de hepatite, função hepática fora do normal, hepatite mediada pelo sistema imunitário e dano no fígado e hepatite autoimune.	
24	Erupção cutânea inclui os TP de erupção cutânea, erupção cutânea maculo-papular, eczema, erupção cutânea eritematosa, dermatite, dermatite alérgica, erupção cutânea papular, urticária, eritema, exfoliação cutânea, erupção medicamentosa, erupção cutânea macular, psoríase, erupção cutânea pustular, dermatite acneiforme, erupção cutânea pruriginosa, queratose liquenoide, dermatite das mãos, dermatite mediada pelo sistema imunitário, erupção cutânea folicular, dermatose neutrofílica febril aguda, eritema nodoso e penfigoide.	
25	Reação cutânea grave inclui eritema multiforme.	
26	Miosite inclui os TP de miosite e miosite mediada pelo sistema imunitário.	
27	Artrite inclui os TP de artrite e artrite mediada pelo sistema imunitário.	
28	Nefrite inclui os TP de nefrite, glomerulonefrite focal segmentar e nefrite mediada pelo sistema imunitário.	
29	Fadiga inclui os TP de fadiga, astenia, mal-estar e letargia.	
30	Bilirrubina sanguínea aumentada inclui os TP de aumento da bilirrubina no sangue, aumento da bilirrubina conjugada, aumento da bilirrubina não conjugada no sangue e hiperbilirrubinemia.	
31	Reações relacionadas com a perfusão inclui os TP de reação relacionada com a perfusão e reação de hipersensibilidade relacionada com a perfusão.	

*inclui desfechos fatais

Descrição das reações adversas selecionadas

Os dados abaixo refletem informação das reações adversas significativas para tislelizumab em monoterapia nos estudos clínicos. Os detalhes das reações adversas significativas de tislelizumab quando administrado em combinação com quimioterapia são apresentados se foram identificadas diferenças clinicamente relevantes em comparação com tislelizumab em monoterapia.

Pneumonite imunitária

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu pneumonite imunitária em 4,3% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,3%), grau 2 (2,0%), grau 3 (1,5%), grau 4 (0,3%) e grau 5 (0,2%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 3,2 meses (intervalo: 1,0 dias a 16,5 meses), e a duração mediana do início até resolução foi 6,1 meses (intervalo: 1,0+ dia a 22,8+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 1,8% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 1,8% dos doentes. Pneumonite resolvida em 45,5% dos doentes.

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, a pneumonite ocorreu mais frequentemente em doentes com história de radiação torácica anterior (6,3%) do que em doentes que não tinham recebido radiação torácica anterior (2,8%).

A pneumonite ocorreu em 9,1% dos doentes com CPNPC tratados com tislelizumab em combinação com quimioterapia. Em doentes com CPNPC tratados com tislelizumab em monoterapia, a pneumonite ocorreu em 6,0% dos doentes.

Hepatite imunitária

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu hepatite imunitária em 1,7% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,1%), grau 2 (0,5%), grau 3 (0,9%), grau 4 (0,1%) e grau 5 (0,1%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 31,0 dias (intervalo: 8,0 dias a 13,1 meses) e a duração mediana do início até resolução foi 2,0 meses (intervalo: 1,0 dia a 37,9+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,4% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 1,0% dos doentes para hepatite imunitária. Hepatite resolvida em 50,0% dos doentes.

Reações adversas cutâneas imunitárias

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreram reações adversas imunitárias em 1,8% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,4%), grau 2 (0,8%), grau 3 (0,3%) e grau 4 (0,3%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 2,5 meses (intervalo: 7,0 dias a 11,6 meses). A duração mediana do início até resolução foi 11,2 meses (intervalo: 4,0 dias a 34,0+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,3% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,5% dos doentes. Reações adversas cutâneas resolvidas em 51,9% dos doentes.

Colite imunitária

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu colite imunitária em 0,7% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 2 (0,6%) e grau 3 (0,1%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 6,0 meses (intervalo: 12,0 dias a 14,4 meses) e a duração mediana do início até resolução foi 28,0 dias (intervalo: 9,0 dias a 3,6+ meses). Tislelizumab não foi permanentemente descontinuado em nenhum doente e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,6% dos doentes. Colite resolvida em 81,8% dos doentes.

Miosite imunitária/rabdomiolise

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu miosite imunitária /rabdomiolise em 0,9% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,2%), grau 2 (0,3%), grau 3 (0,3%) e grau 4 (0,1%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 1,8 meses (intervalo: 15,0 dias a 17,6 meses), e a duração mediana do início até resolução foi 2,1 meses (intervalo: 5,0 dias a 11,2+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,2% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,7% dos doentes. Miosite/rabdomiolise resolvida em 57,1% dos doentes.

Endocrinopatias imunitárias

Disfunções da tiroide

Hipotiroidismo:

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu hipotiroidismo em 7,6% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (1,4%), grau 2 (6,1%) e grau 4 (0,1%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 3,7 meses (intervalo: 0 dias a 16,6 meses). A duração mediana do início até resolução foi de 15,2 meses (intervalo: 12,0 dias a 28,6+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab não foi permanentemente descontinuado em nenhum doente e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,4% dos doentes. Hipotiroidismo resolvido em 31,9% dos doentes.

Hipertiroidismo:

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu hipertiroidismo em 0,3% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,1%) e grau 2 (0,3%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 31,0 dias (intervalo: 19,0 dias a 14,5 meses). A duração mediana do início até resolução foi 1,4 meses (intervalo: 22,0 dias a 4,0+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,1% dos doentes e o tratamento com tislelizumab não foi suspenso em nenhum doente. Hipertiroidismo resolvido em 80,0% dos doentes.

Tiroidite:

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu tiroidite em 0,8% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,2%) e grau 2 (0,6%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 2,0 meses (intervalo: 20,0 dias a 20,6 meses). A duração mediana do início até resolução não foi avaliável com base nos dados disponíveis no momento (intervalo: 22,0 dias a 23,1+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab não foi permanentemente descontinuado em nenhum doente e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,1% dos doentes. Tiroidite resolvida em 16,7% dos doentes.

Insuficiência suprarrenal

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu insuficiência suprarrenal em 0,3% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 2 (0,1%), grau 3 (0,1%) e grau 4 (0,1%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 3,1 meses (intervalo: 1,3 meses a 11,6 meses). A duração mediana do início até resolução não foi avaliável com base nos dados disponíveis no momento (intervalo: 1 mês a 6,5+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab não foi permanentemente descontinuado em nenhum doente e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,2% dos doentes. Insuficiência suprarrenal resolvida em 25,0% dos doentes.

Hipofisite

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu hipopituitarismo (grau 2) em 0,1% dos doentes.

Diabetes mellitus tipo 1

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu diabetes *mellitus* tipo 1 em 0,4% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,1%) e grau 3 (0,3%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 2,5 meses (intervalo: 33,0 dias a 13,8 meses). A duração mediana do início até resolução não foi avaliável com base nos dados disponíveis no momento (intervalo: 4,0 dias a 19,9+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,1% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,1% dos doentes. Diabetes *mellitus* tipo I resolvida em 16,7% dos doentes.

Nefrite imunitária e disfunção renal

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu nefrite imunitária e disfunção renal em 0,7% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 2 (0,3%), grau 3 (0,2%) grau 4 (0,1%) e grau 5 (0,1%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 1,2 meses (intervalo: 3,0 dias a 5,7 meses). A duração mediana do início até resolução 1,9 meses (intervalo: 3,0+ dias a 16,2+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,3% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,3% dos doentes. Nefrite imunitária e disfunção renal resolvidas em 50,0% dos doentes.

Miocardite imunitária

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu miocardite imunitária em 0,5% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,1%), grau 2 (0,1%), grau 3 (0,2%) e grau 4 (0,1%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 1,6 meses (intervalo: 14,0 dias a 6,1 meses), e a duração mediana do início até resolução foi 5,1 meses (intervalo: 4,0 dias a 7,6 meses). Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,3% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,2% dos doentes. Miocardite resolvida em 57,1% dos doentes.

Em doentes tratados com tislelizumab em combinação com quimioterapia, ocorreu miocardite em 1,4% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 5 (0,4%).

Reações relacionadas com a perfusão

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreram reações relacionadas com a perfusão em 3,5% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 3 (0,3%). Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,1% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,5% dos doentes.

Alterações laboratoriais

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, a proporção de doentes que teve uma alteração dos valores iniciais para alterações laboratoriais de grau 3 ou 4 foi a seguinte: 0,1% para hemoglobina aumentada, 4,4% para hemoglobina diminuída, 0,9% para leucócitos diminuídos, 8,5% para linfócitos diminuídos, 0,07% para linfócitos aumentados, 1,7% para neutrófilos diminuídos, 1,1% para plaquetas diminuídas, 2,0% para alanina aminotransferase aumentada, 0,4% para albumina diminuída, 2,3% para fosfatase alcalina aumentada, 3,2% para aspartato aminotransferase aumentada, 2,2% para bilirrubina aumentada, 2,0% para creatinina cinase aumentada, 0,9% para creatinina aumentada, 0,9% para potássio aumentado, 2,2% para potássio diminuído, 0,1% para sódio aumentado, 5,7% para sódio diminuído.

Em doentes tratados com tislelizumab em combinação com quimioterapia, a proporção de doentes que teve uma alteração dos valores iniciais para alterações laboratoriais de grau 3 ou 4 foi a seguinte: 14,2% para hemoglobina diminuída, 17,3% para leucócitos diminuídos, 41,2% para neutrófilos diminuídos, 4,6 % plaquetas diminuídas, 3,1% para alanina aminotransferase aumentada, 0,9% para fosfatase alcalina aumentada, 3,4% para aspartato aminotransferase aumentada, 0,6% para bilirrubina aumentada, 1,6% para creatina cinase aumentada, 2,5% para creatinina aumentada, 2,8% para potássio aumentado, 10,2% para potássio diminuído, 0,6% para sódio aumentado, 18,9% para sódio diminuído.

Imunogenicidade

Dos 1916 doentes avaliados para anticorpos antimedicação (ADA - *antidrug antibodies*) na dose recomendada de 200 mg uma vez a cada 3 semanas, 18,3% dos doentes testaram positivo para ADA emergentes de tratamento, e foram detetados anticorpos neutralizantes (NAbs - *neutralising antibodies*) em 0,9% dos doentes. A análise farmacocinética populacional mostrou que o estado de ADA era uma covariável estatisticamente significativa na eliminação; contudo, a presença de ADA emergentes de tratamento contra tislelizumab parece não ter impacto clinicamente relevante na farmacocinética ou eficácia.

Entre os doentes avaliáveis para ADA, foram observadas as seguintes taxas de acontecimentos adversos (AA) na população positiva para ADA comparativamente com a população negativa para ADA, respetivamente: AA de grau ≥ 3 , 50,9% vs. 39,3%, acontecimentos adversos graves (AAG), 37,1% vs. 29,7%, AA conducentes a descontinuação do tratamento, 10,8% vs. 10,2%: (para monoterapia); AA de grau ≥ 3 85,6% vs. 78,2%, AAG 45,9% vs. 38,2%, AA que levaram à interrupção do tratamento 13,5% vs. 13,3% (para terapia combinada). Os doentes que desenvolveram ADA emergentes do tratamento tendiam a apresentar um estado de saúde geral mais fraco e características da doença no início que podem confundir a interpretação da análise de segurança. Os dados disponíveis não permitem tirar conclusões precisas quanto a possíveis padrões de reações adversas medicamentosas.

Idosos

Globalmente, não foram observadas diferenças na segurança com tislelizumab em monoterapia entre doentes com idade <65 anos e doentes com idade entre 65 e 74 anos. Dados de doentes com 75 anos de idade e acima são demasiado limitados para tirar conclusões nesta população.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através dos sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre sobredosagem com tislelizumab. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais e sintomas de reações adversas medicamentosas, e deve ser instituído imediatamente tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo medicamento, Código ATC: L01FF09

Mecanismo de ação

Tislelizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da variante de imunoglobulina G4 (IG4) contra o PD-1, ligando-se ao domínio extracelular do PD-1 humano. Este bloqueia competitivamente a ligação de ambos PD-L1 e PD-L2, inibindo a sinalização negativa mediada pelo PD-1 e melhorando a atividade funcional das células T nos ensaios *in vitro* baseados em células.

Eficácia e segurança clínicas

Cancro do pulmão de não pequenas células

Tratamento de primeira linha de CPNPC não escamoso NSCLC: BGB-A317-304

BGB-A317-304 foi um estudo multicêntrico de fase III, aleatorizado, aberto, para investigar a eficácia e segurança de tislelizumab em combinação com platina-pemetrexedo *versus* platina-pemetrexedo isolados como tratamento de primeira linha em doentes *naïve* para quimioterapia com CPNPC não escamoso localmente avançado, não elegíveis para ressecção cirúrgica ou quimiorradioterapia baseada em platina ou CPNPC metastático não escamoso.

O estudo excluiu doentes com metástases cerebrais ativas ou leptomenígeas, com mutações EGFR conhecidas ou translocações ALK sensíveis a terapêutica inibidora alvo disponível, doença autoimune ativa, ou qualquer situação que exija tratamento sistémico com corticosteroides (>10 mg por dia ou prednisolona ou equivalente) ou outros imunossuppressores.

Um total de 334 doentes foram aleatorizados (2:1) para receber tislelizumab 200 mg em combinação com pemetrexedo 500 mg/m² e carboplatina AUC 5 mg/ml/min ou cisplatina 75 mg/m² (grupo T+PP, n=223) ou pemetrexedo 500 mg/m² e carboplatina AUC 5 mg/ml/min ou cisplatina 75 mg/m² (grupo PP, n=111). A escolha da platina (cisplatina ou carboplatina) ficou à descrição do médico investigador.

O tratamento foi administrado em ciclos de 3 semanas. Após a administração de 4, 5 ou 6 ciclos de quimioterapia ou tislelizumab em combinação com quimioterapia escolhida pelo médico investigador, os doentes no grupo T+PP receberam tislelizumab 200 mg em combinação com pemetrexedo 500 mg/m² em ciclos de 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável; os doentes no grupo PP receberam pemetrexedo 500 mg/m² isolado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, e os doentes com progressão da doença confirmada pelo *Independent Review Committee* (IRC) tiveram a opção de cruzar para receber tislelizumab em monoterapia em ciclos de 3 semanas.

A aleatorização foi estratificada pela expressão do PD-L1 em células tumorais (CT) (<1% *versus* 1% a 49% *versus* ≥50%) e estágio da doença (IIIB *versus* IV), de acordo com a classificação da 7^a edição do *Cancer Staging Manual* da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). A expressão do PD-L1 foi avaliada num laboratório central utilizando o ensaio Ventana PD-L1 (SP263) que identificou marcação PD-L1 em células tumorais. Foram realizadas avaliações aos tumores a cada 6 semanas nos primeiros 6 meses, seguidamente a cada 9 semanas durante os segundos 6 meses, seguidamente a cada 12 semanas.

As características na avaliação dos participantes no estudo BGB-A317-304 eram: idade mediana 61 anos (intervalo: 25 a 75), 29% com 65 anos ou mais de idade; 74% masculino; 100% Asiáticos (todos inscritos na China); 23,4% com ECOG PS de 0 e 76,6% com ECOG PS de 1; 18,3% com estágio IIIB de doença; 26,6% com estado desconhecido para rearranjo ALK e 73,4% com rearranjo ALK negativo; 36,2% nunca fumaram; 5,4% com metástases cerebrais. As características idade, sexo, ECOG PS, estágio, condição de fumador, *score* PD-L1 CT e tratamento anticancerígeno prévio foram equilibradas entre os grupos de tratamento.

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (SLP) de acordo com IRC utilizando RECIST v1.1 na análise por intenção de tratar (ITT). Os parâmetros de avaliação secundários de eficácia incluíram sobrevivência global (SG), taxa de resposta objetiva (TRO) e duração de resposta (DR) pelo IRC e pelo médico investigador.

O estudo atingiu o parâmetro de avaliação primário na análise interina (data de fecho dos dados 23-Jan-2020 e duração mediana de seguimento do estudo de 9,8 meses), mostrando uma melhoria estatisticamente significativa na SLP com T+PP em comparação com PP. O *hazard ratio* estratificado foi 0,65 (IC 95%: 0,47; 0,91; p=0,0054) com uma SLP mediana de 9,7 meses com T+PP e 7,6 meses com PP.

As resultados de eficácia da análise final (data de fecho dos dados 26-Out-2020 e duração mediana de seguimento do estudo de 16,1 meses) foram consistentes com os da análise interina.

Entre os 334 doentes do estudo BGB-A317-304, 110 (33%) doentes apresentavam expressão do PD-L1 em células tumorais $\geq 50\%$. Destes, 74 doentes estavam no grupo de tislelizumab e quimioterapia e 36 doentes estavam no grupo de placebo e quimioterapia. Os resultados de eficácia dos doentes com expressão do PD-L1 em células tumorais $\geq 50\%$ da análise final são apresentados na Tabela 3 e as curvas de Kaplan-Meier para SLP e SG são apresentadas nas Figuras 1 e 2, respetivamente.

Tabela 3 Resultados de eficácia no BGB-A317-304 em doentes com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$

Parâmetro de avaliação	Tislelizumab + Pemetrexedo + Platina (N=74)	Pemetrexedo + Platina (N=36)
SLP		
Acontecimentos, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
SLP Mediana (meses) (IC 95%)	14,6 (11,5; NE)	4,6 (3,5; 9,7)
<i>Hazard ratio</i> estratificado ^a (IC 95%)	0,31 (0,18, 0,55)	
SG		
Mortes, n (%)	24 (32,40)	20 (55,6)
SG mediana (meses) (IC 95%)	NE (NE; NE)	13,1 (5,6; NE)
<i>Hazard ratio</i> estratificado ^a (IC 95%)	0,39 (0,22, 0,71)	
Melhor resposta global, n (%)^b		
TRO^b, n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
IC 95% ^c	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
RC, n (%)	7 (9,5)	0 (0,0)
RP, n (%)	45 (60,8)	11 (30,6)
DR^b		
DR mediana (meses) (IC 95%)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)
SLP=sobrevivência livre de progressão; IC=intervalo de confiança; SG = sobrevivência global; TRO=taxa de resposta objetiva; RC=resposta completa; RP=resposta parcial; DR=duração de resposta; NE=não estimável. As medianas foram estimadas pelo método de <i>Kaplan-Meier</i> com IC 95% estimados usando o método de <i>Brookmeyer</i> e <i>Crowley</i> .		
^a <i>Hazard ratio</i> estimado de um modelo Cox estratificado com o grupo pemetrexedo+platina como grupo de referência e estratificados por estágio da doença (IIIB <i>versus</i> IV).		
^b A SLP foi baseada na avaliação do IRC, e a TRO/DR foi baseada na resposta confirmada pelo IRC.		
^c IC 95% foi calculado usando o método <i>Clopper-Pearson</i> .		

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier da SLP no BGB-A317-304 em doentes com PD-L1 $\geq 50\%$

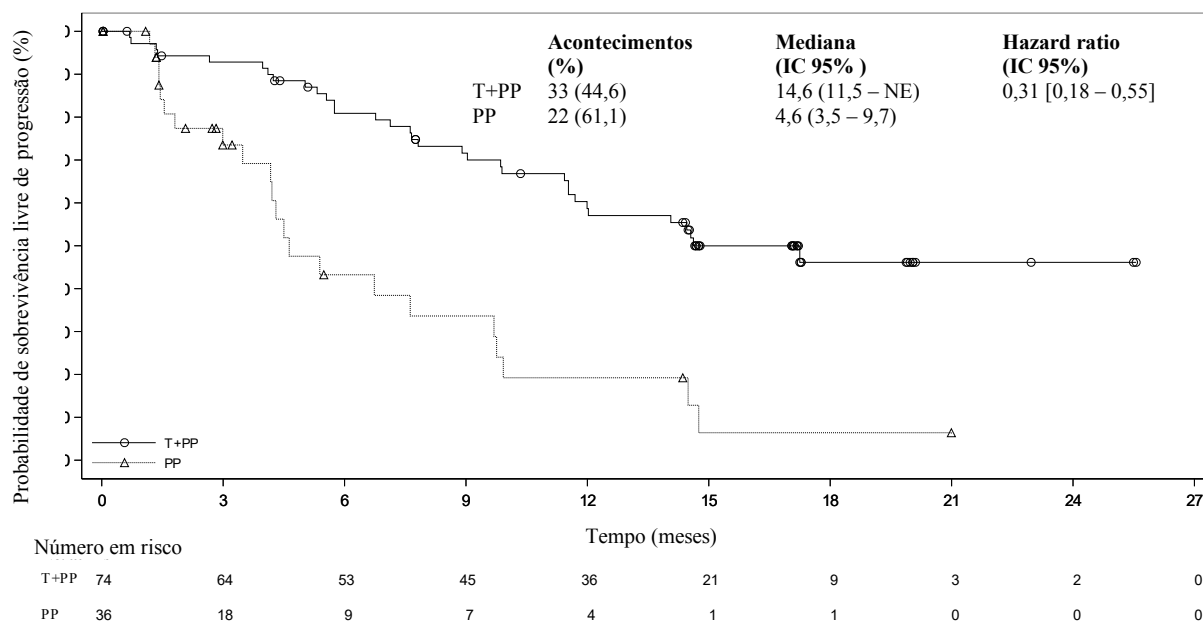
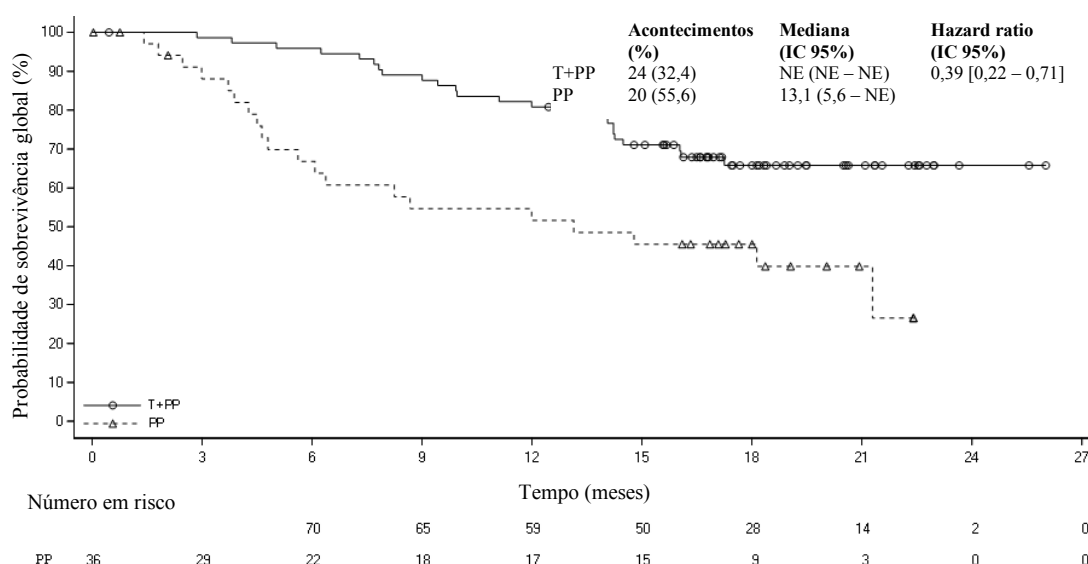


Figura 2 Curva de Kaplan-Meier da SG no BGB-A317-304 em doentes com PD-L1 $\geq 50\%$



Tratamento de primeira linha de CPNPC escamoso: BGB-A317-307

BGB-A317-307 foi um estudo multicêntrico de fase III, aleatorizado, aberto para comparar a eficácia e segurança de tislelizumab em combinação com paclitaxel mais carboplatina ou nab-paclitaxel mais carboplatina com a de paclitaxel mais carboplatina isoladamente como tratamento de primeira linha em doentes *naïve* para quimioterapia com CPNPC escamoso localmente avançado que não eram candidatos para ressecção cirúrgica ou quimiorradioterapia baseada em platina ou CPNPC escamoso metastático.

O estudo excluiu doentes com metástases cerebrais ativas ou leptomenígeas, com mutações EGFR conhecidas ou translocações ALK sensíveis a terapêutica alvo inibidora disponível, doença autoimune ativa, ou qualquer situação que exija tratamento sistémico com corticosteroides (>10 mg por dia ou prednisolona ou equivalente) ou outros imunossuppressores.

Um total de 360 doentes foram aleatorizados (1:1:1) para receber tislelizumab 200 mg em combinação com paclitaxel 175 mg/m² e carboplatina AUC 5 mg/ml/min (grupo T+PC, n=120), ou tislelizumab 200 mg em combinação com nab-paclitaxel 100 mg/m² e carboplatina AUC 5 mg/ml/min (grupo T+nPC, n=119), ou paclitaxel 175 mg/m² e carboplatina AUC 5 mg/ml/min (grupo PC, n=121).

O tratamento foi administrado em ciclos de 3 semanas, até o doente ter completado a administração de 4 a 6 ciclos de quimioterapia ou tislelizumab em combinação com quimioterapia escolhida pelo médico investigador. Os doentes nos grupos T+nPC e T+PC receberam tislelizumab até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes no grupo PC com progressão da doença tiveram a opção de cruzar para receber tislelizumab em monoterapia em ciclos de 3 semanas.

A aleatorização foi estratificada pela expressão do PD-L1 em células tumorais (CT) (<1% *versus* 1% a 49% *versus* ≥50%) e estágio tumoral (IIIB *versus* IV), de acordo com a classificação da 7^a. edição do *Cancer Staging Manual* da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). A expressão do PD-L1 foi avaliada num laboratório central utilizando o ensaio Ventana PD-L1(SP263) que identificou marcação PD-L1 em células tumorais. Foram realizadas avaliações aos tumores a cada 6 semanas nos primeiros 6 meses, seguidamente a cada 9 semanas durante o restante primeiro ano, seguidamente a cada 12 semanas até progressão da doença.

As características no início para a população em estudo eram: idade mediana 62,0 anos (intervalo: 34 a 74), 35,3% com 65 anos ou mais; 91,7% homens; 100% Asiáticos (todos inscritos na China), 23,6% com ECOG PS de 0 e 76,4% com ECOG PS de 1; 33,9% diagnosticados com estágio IIIB e 66,1% com estágio IV no início; 16,4% nunca fumaram; 38,3% com *score* PD-L1 CT <1%, 25,3% com *score* PD-L1 CT ≥1% e ≤49%, 34,7% com *score* PD-L1 CT ≥50%. As características de idade, sexo, ECOG PS, estágio, condição de fumador, expressão do PD-L1 e tratamento anticancerígeno prévio foram equilibradas entre os grupos de tratamento.

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi sobrevivência livre de progressão (SLP) de acordo com IRC utilizando RECIST v1.1 na análise ITT que deveria ser testada sequencialmente nos grupos T+PC *versus* PC e nos grupos T+nPC *versus* PC. O parâmetro de avaliação secundário de eficácia incluiu sobrevivência global (SG), taxa de resposta objetiva (TRO) e duração da resposta (DR) pelo IRC e pelo médico investigador.

O estudo atingiu o parâmetro de avaliação primário na análise interina (data de fecho dos dados de 06-Dez-2019 e a duração mediana de seguimento do estudo de 8,4 meses), mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na SLP com tislelizumab em combinação com paclitaxel e carboplatina (grupo T+PC) e tislelizumab em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina (grupo T+nPC) em comparação com paclitaxel e carboplatina isolados (grupo PC). O HR estratificado (grupo T+PC *versus* grupo PC) foi de 0,48 (IC 95%: 0,34, 0,69; p <0,0001). O HR estratificado (grupo T+nPC *versus* grupo PC) foi de 0,45 (IC 95%: 0,32, 0,64; p <0,0001). A SLP mediana foi de 7,6 meses no grupo T+PC, 7,6 meses no grupo T+nPC e 5,4 meses no grupo PC.

A análise final (data de fecho dos dados de 30-Set-2020 e duração mediana de seguimento do estudo de 16,7 meses) mostrou os resultados consistentes da análise interina.

Os resultados de eficácia da análise final são apresentados na Tabela 4, Figura 3 e na Figura 4.

Tabela 4 Resultados de eficácia no BGB-A317-307

Parâmetro de avaliação	Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatina (n=120)	Tislelizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatina (n=119)	Paclitaxel + Carboplatina (n=121)
SLP			
Acontecimentos, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
SLP mediana (meses) (IC 95%)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Hazard ratio estratificado ^a (IC 95%)	0,45 (0,333; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
SG			
Mortes, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
SG mediana (meses) (IC 95%)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Hazard ratio estratificado (IC 95%)	0,68 (0,45; 1,01)	0,75 (0,50; 1,12)	-
TRO^b			
TRO, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
IC 95%	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
RC, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
RP, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
DR^b			
DR mediana (meses) (IC 95%)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)

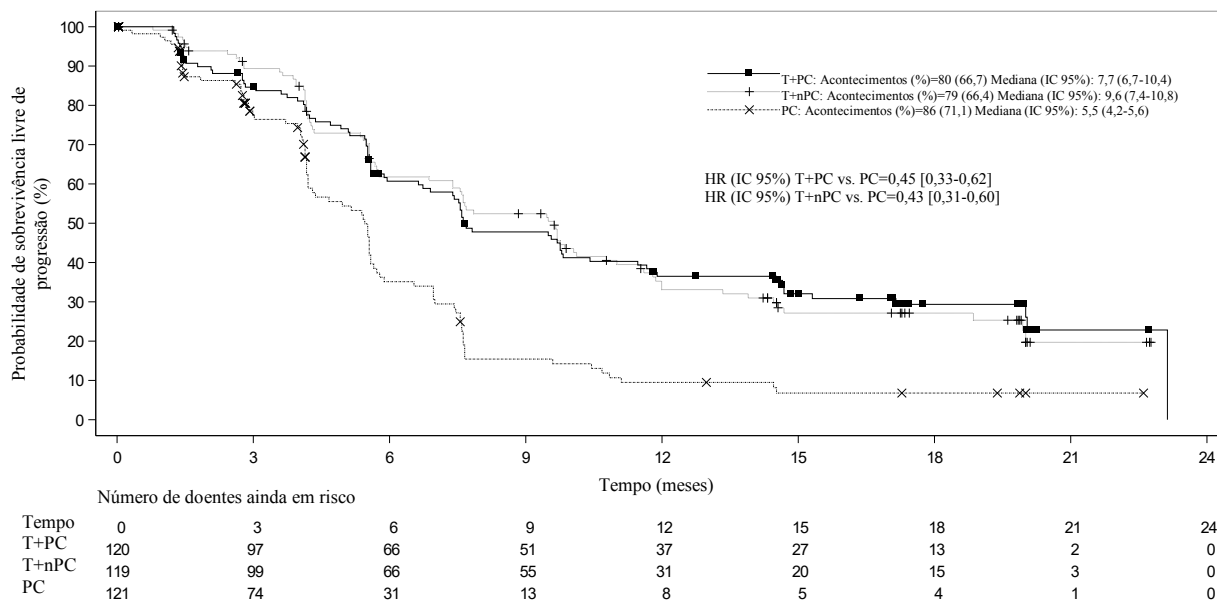
SLP=sobrevivência livre de progressão; IC=intervalo de confiança; SG=sobrevivência global; TRO=taxa de resposta objetiva; RC=resposta completa; RP=resposta parcial; DR=duração de resposta; NE=não estimado.

^a Estratificado com fatores de estratificação: estágio da doença (IIIB versus IV) e expressão do PD-L1 nas células tumorais ($\geq 50\%$ TC versus 1% a 49% TC versus $<1\%$ TC).

^b A SLP foi baseada na avaliação do IRC, e a TRO/DR foi baseada na resposta confirmada pelo IRC.

Figura 3 Curva de Kaplan-Meier da SLP no BGB-A317-307 pelo IRC

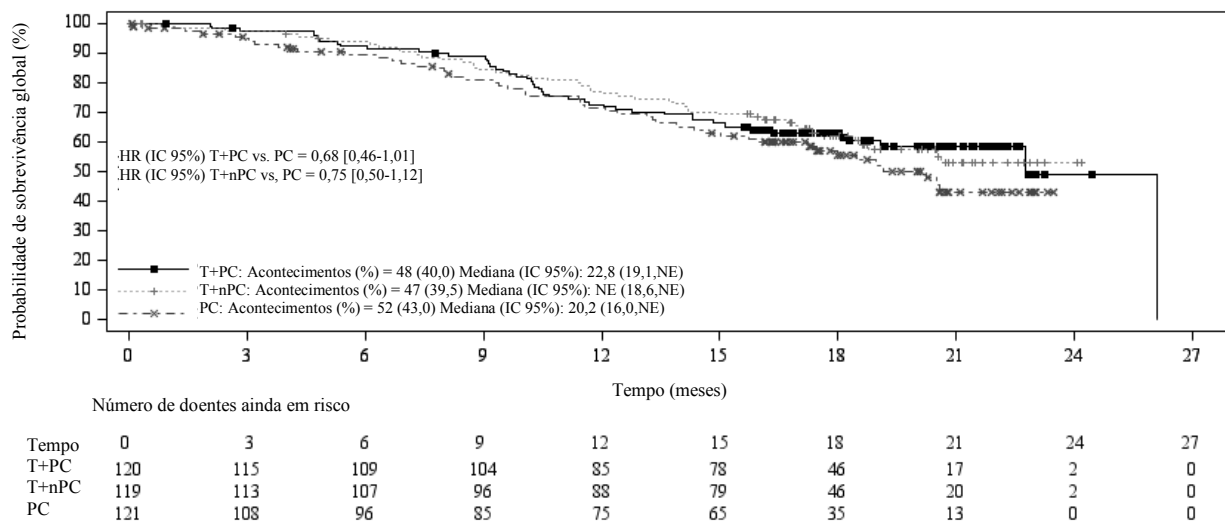
Grupo T+PC versus grupo T+nPC versus grupo PC



IC=Intervalo de confiança; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatina;
 T+nPC=tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatina; PC=paclitaxel+carboplatina.

Figura 4 Curva de Kaplan-Meier da SO no BGB-A317-307

Grupo T+PC *versus* grupo T+nPC *versus* grupo PC



IC=Intervalo de confiança; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatina;

T+nPC=tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatina; PC=paclitaxel+carboplatina; NE = não estimado.

A análise de subgrupos demonstrou um efeito consistente do tratamento na SLP nos principais subgrupos demográficos e prognósticos, incluindo a expressão do PD-L1 <1%, 1 a 49% e ≥50%, e os estádios da doença IIIB e IV:

- para T+PC, com HR da SLP de 0,57 (IC 95%, HR = 0,34, 0,94) para PD-L1 <1%, 0,40 (IC 95%, HR = 0,21, 0,76) para 1 a 49% e 0,44 (IC 95%, HR = 0,26, 0,75) para ≥50%
- para T+nPC, com HR da SLP de 0,65 (IC 95%, HR = 0,40, 1,06) para PD-L1 <1%, 0,40 (IC 95%, HR = 0,22, 0,74) para 1 a 49%, e 0,33 (IC 95%, HR = 0,18, 0,59) para ≥50%

Tratamento de segunda linha de CPNPC: BGB-A317-303

BGB-A317-303 foi um estudo multicêntrico de fase III aleatorizado, aberto para investigar a eficácia e segurança de tislelizumab em comparação com docetaxel em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático (escamoso ou não escamoso), que tiveram progressão da doença durante ou após um regime prévio à base de platina.

Foram excluídos do estudo doentes com mutação EGFR conhecida ou rearranjo ALK, tratamento prévio com inibidor PD-(L)1 ou inibidor CTLA-4, doença autoimune ativa, ou qualquer outra situação que exija tratamento sistémico com corticosteroides (>10 mg de prednisolona diariamente ou equivalente) ou outros tratamentos imunossupressores.

Foram aleatorizados um total de 805 doentes na razão (2:1) para receber tislelizumab 200 mg intravenoso a cada 3 semanas (n=535) ou docetaxel 75 mg/m² intravenoso a cada 3 semanas (n=270). A aleatorização foi estratificada por histologia (escamoso *versus* não escamoso), linhas terapêuticas (segunda *versus* terceira-linha), e expressão do PD-L1 nas células tumorais (CT) (≥25% *versus* <25%). A administração de docetaxel e tislelizumab continuou até progressão da doença, conforme avaliado pelo médico investigador utilizando RECIST v1.1, ou até toxicidade inaceitável. A expressão do PD-L1 foi avaliada num laboratório central utilizando o ensaio Ventana_PD-L1 (SP263) que identificou marcação PD-L1 nas células tumorais. As avaliações dos tumores foram conduzidas a cada 9 semanas durante 52 semanas após aleatorização e continuaram a cada 12 semanas depois disso. Foi feito seguimento do estado de sobrevivência a cada 3 meses após descontinuação do tratamento em estudo.

As características no início para a população em estudo eram: idade mediana 61 anos (intervalo: 28 a 88), 32,4% com 65 anos de idade ou mais, 3,2% com 75 anos de idade ou mais; 77,3% homens; 17,0% Caucasianos e 79,9% Asiáticos; 20,6% com ECOG PS de 0 e 79,4% com ECOG PS de 1; 85,5% doença metastática; 30,3% nunca fumaram; 46,0% com histologia escamosa e 54,0% não escamosa; 65,8% com *wild type* e 34% com estado EGFR desconhecido; 46,1% com *wild type* e 53,9% com estado ALK desconhecido; 7,1% com metástases cerebrais previamente tratadas.

57,0% dos doentes tiveram *score* PD-L1 TC <25% e 42,5% tiveram *score* PD-L1 TC ≥25%. Todos os doentes tinham recebido tratamento prévio com um regime duplo de platina: 84,7% dos doentes tinham recebido tratamento prévio, 15,3% tinham recebido dois tratamentos prévios.

Os parâmetros de avaliação duplos de eficácia foram SG nos conjuntos de análise do *score* ITT e PD-L1 TC ≥25%. Parâmetros de avaliação adicionais de eficácia incluíram SLP, TRO e DR.

BGB-A317-303 atingiu os parâmetros de avaliação duplos de SG no conjunto de análises ITT e PD-L1 ≥25%. Na análise interina pré-especificada (data de fecho dos dados 10-Ago-2020 com uma mediana de duração de seguimento de 11,7 meses), foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na SG na população ITT. Os resultados favoreceram o grupo de tislelizumab (HR=0,64; IC 95%: 0,53; 0,78; p < 0,0001). A SG mediana foi de 17,2 meses para o grupo do tislelizumab e 11,9 meses para o grupo de docetaxel. Aquando da análise final (data de fecho dos dados de 15-jul-2021, com uma duração mediana de seguimento de 14,2 meses), observou-se uma melhoria estatisticamente significativa na SG no conjunto de análise de PD-L1 ≥25% a favor do grupo de tislelizumab (HR estratificada = 0,53; IC 95%: 0,41, 0,70; p <0,0001), sendo a SG mediana de 19,3 meses no grupo de tislelizumab e de 11,5 meses no grupo de docetaxel.

A análise final (data de fecho dos dados 15-Jul-2021 e mediana de duração de seguimento de 14,2 meses) demonstrou resultados de eficácia consistentes na população ITT em comparação com a análise interina.

A Tabela 5 e Figura 5 resumem os resultados de eficácia do BGB-A317-303 (conjunto de análises ITT) na análise final.

Tabela 5 Resultados de eficácia no BGB-A317-303

Parâmetro de avaliação	Tislelizumab (n=535)	Docetaxel (n=270)
SG		
Mortes, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
SG mediana (meses) (IC 95%)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%) ^{a, b}	0,66 (0,56; 0,79)	
SLP		
Acontecimentos, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
SLP mediana (meses) (IC 95%)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
<i>Hazard ratio</i> ^a (IC 95%)	0,63 (0,53; 0,75)	
TRO (%) (IC 95%)^c	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
Melhor resposta global^c		
RC (%)	1,7	0,4
RP (%)	19,3	3,3
DR^c		
DR mediana (meses) (IC 95%)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)

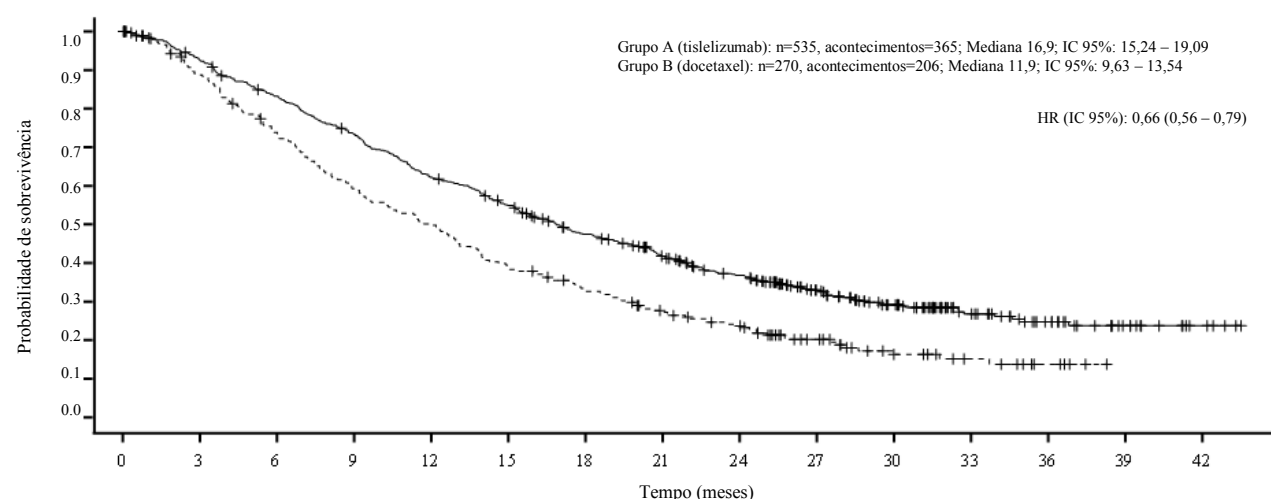
SG=sobrevivência global; IC=intervalo de confiança; SLP=sobrevivência livre de progressão; TRO=taxa de resposta objetiva; RC=resposta completa; RP=resposta parcial; DR=duração de resposta.
 Medianas estimadas pelo método de *Kaplan-Meier* com IC 95% estimado utilizando o método de *Brookmeyer* e *Crowley*.

^a *Hazard ratio* foi estimado de um modelo Cox estratificado com o grupo docetaxel como grupo de referência.

^b Estratificado com os fatores de estratificação: histologia (escamoso *versus* não escamoso), linhas terapêuticas (segunda *versus* terceira), e expressão do PD-L1 nas células tumorais (*score* do PD-L1 $\geq 25\%$ *versus* *score* do PD-L1 $< 25\%$).

^c Confirmado pelo investigador.

Figura 5 Curva de Kaplan-Meier de SG no BGB-A317-303 (conjunto de análise ITT)



Número de doentes em risco

Tempo:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Grupo A	535	491	439	386	327	286	239	201	166	120	87	48	30	15	5
Grupo B	270	227	187	150	126	99	80	64	52	32	17	11	5	0	

As análises pré-especificadas de subgrupos demonstraram um efeito consistente do tratamento na SG, a favor de tislelizumab nos principais subgrupos demográficos e de prognóstico.

A Tabela 6 resume os resultados de eficácia da SG pela expressão tumoral do PD-L1 ($< 25\%$ TC, $\geq 25\%$ TC) em análises pré-especificadas de subgrupos.

Tabela 6 Resultados de eficácia de SG por expressão do PD-L1 tumoral ($< 25\%$ CT, $\geq 25\%$ CT) no BGB-A317-303

	Grupo de tislelizumab n = 535	Grupo de docetaxel n = 270
Expressão do PD-L1 em células tumorais $< 25\%$, n	307	152
Acontecimentos, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
SG mediana (meses) (IC 95%)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Hazard ratio ^a (IC 95%)	0,79 (0,64, 0,99)	
Expressão do PD-L1 em células tumorais $\geq 25\%$, n	227	115
Acontecimentos, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
SG mediana (meses) (IC 95%)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2, 13,5)
Hazard ratio ^a (IC 95%)	0,54 (0,41, 0,71)	
^a O hazard ratio e respetivo IC 95% foram estimados a partir do modelo de Cox não estratificado.		

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com tislelizumab em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de neoplasias malignas (exceto sistema nervoso central, hematopoiético e tecido linfoide) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de tislelizumab foi estudada para Tizveni em monoterapia e em combinação com quimioterapia.

A PK de tislelizumab foi caracterizada usando uma análise PK populacional com dados de concentração de 2596 doentes com neoplasias malignas avançadas que receberam doses de tislelizumab de 0,5 a 10 mg/kg a cada 2 semanas, 2,0 e 5,0 mg/kg a cada 3 semanas, e 200 mg a cada 3 semanas.

O tempo para atingir 90% do estado estacionário é aproximadamente 84 dias (12 semanas) após doses de 200 mg uma vez a cada 3 semanas, e a PK da taxa de acumulação de tislelizumab em estado estacionário é de aproximadamente 2 vezes.

Absorção

Tislelizumab é administrado por via intravenosa e, como tal, está imediata e completamente biodisponível.

Distribuição

Uma análise farmacocinética populacional indica que o volume de distribuição no estado estacionário é 6,42 l, o que é típico de anticorpos monoclonais com distribuição limitada.

Biotransformação

Espera-se que tislelizumab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através das vias catabólicas.

Eliminação

Com base numa análise farmacocinética populacional, a eliminação de tislelizumab foi 0,153 l/dia com uma variedade interindividual de 26,3% e a semivida geométrica mediana terminal foi de aproximadamente 23,8 dias com um coeficiente de variação (CV) de 31 %.

Linearidade/não-linearidade

Nos regimes de dose de 0,5 mg/kg a 10 mg/kg uma vez a cada 2 ou 3 semanas (incluindo 200 mg uma vez a cada 3 semanas), observou-se que a PK de tislelizumab era linear e que a exposição era proporcional à dose.

Populações especiais

Os efeitos das várias covariáveis na PK de tislelizumab foram avaliados em análises PK populacionais. Os fatores seguintes não tiveram efeito clinicamente relevante na exposição ao tislelizumab: idade (intervalo 18 a 90 anos), peso (intervalo 32 a 130 kg), género, raça (Caucasiano, Asiático e outro), compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina $[CL_{Cr}] \geq 30$ ml/min), compromisso hepático ligeiro a moderado (bilirrubina total ≤ 3 vezes LSN e qualquer AST), e carga tumoral.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos dedicados a tislelizumab em doentes com compromisso renal. Nas análises PK populacionais de tislelizumab, não foram encontradas diferenças clinicamente significativas na eliminação de tislelizumab entre os doentes com compromisso renal ligeiro (CL_{Cr} 60 a 89 ml/min, n=1046) ou compromisso renal moderado (CL_{Cr} 30 a 59 ml/min, n=320) e os doentes com função renal normal ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, n=1223). Compromisso renal ligeiro ou moderado não teve efeito na exposição a tislelizumab (ver secção 4.2). Com base no número limitado de doentes com compromisso renal grave (n=5), o efeito de compromisso renal grave na farmacocinética de tislelizumab não é conclusivo.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos dedicados a tislelizumab em doentes com compromisso hepático. Nas análises PK populacionais de tislelizumab, não foram encontradas diferenças clinicamente significativas na eliminação de tislelizumab entre os doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina \leq LSN e AST $>$ LSN ou bilirrubina $>1,0$ a $1,5$ x LSN e qualquer AST, n=396) ou compromisso hepático moderado (bilirrubina $>1,5$ a 3 x LSN e qualquer AST; n=12), em comparação com doentes com função hepática normal (bilirrubina \leq LSN e AST=LSN, n=2 182) (ver secção 4.2). Com base no número limitado de doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina >3 x LSN e qualquer AST, n=2), desconhece-se o efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética de tislelizumab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de dose repetida em macacos cinomologo com administrações de doses intravenosas em doses de 3, 10, 30 ou 60 mg/kg a cada 2 semanas durante 13 semanas (7 administrações de dose), não foram observadas alterações histopatológicas ou toxicidade relacionada com o tratamento aparente em doses até 30 mg/kg a cada 2 semanas), correspondendo a 4,3 a 6,6 vezes a exposição em humanos com a dose clínica de 200 mg.

Não foram realizados estudos de toxicidade de desenvolvimento e na reprodução ou estudos na fertilidade animal com tislelizumab.

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial de tislelizumab para carcinogenicidade e genotoxicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Citrato de sódio dihidratado
Ácido cítrico monohidratado
Cloridrato de L-histidina monohidratado
L-histidina
Trealose dihidratada
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

3 anos.

Após abertura

Uma vez aberto, o medicamento deve ser diluído e perfundido de imediato (ver secção 6.6 para instruções sobre diluição do medicamento antes da administração).

Após preparação da solução para perfusão

Tizveni não contém conservantes. A estabilidade química e física em utilização foram demonstradas durante 24 horas entre 2°C a 8°C. As 24 horas incluem o armazenamento da solução diluída sob refrigeração (entre 2°C a 8°C) por não mais do que 20 horas, o tempo necessário para voltar à temperatura ambiente (25°C ou abaixo) e o tempo para perfusão completa dentro de 4 horas.

De uma perspetiva microbiológica, a não ser que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Caso não seja usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador. A solução diluída não pode ser congelada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem caixa para proteger da luz.

Condições de conservação após diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 ml de concentrado de Tizveni são fornecidos num frasco para injetáveis de vidro incolor tipo 1, com uma rolha cinzenta de clorobutilo com revestimento FluroTec e tampa vedante com fecho tipo *flip-off*.

Tizveni está disponível em embalagens unitárias contendo 1 frasco para injetáveis e em embalagens múltiplas contendo 2 (2 embalagens de 1) frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução diluída para perfusão deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica.

Preparação da solução para perfusão

- São necessários dois frascos para injetáveis de Tizveni para cada dose.
- Retire os frascos para injetáveis do frigorífico, cuidadosamente para não os agitar.

- Antes da administração inspecione visualmente cada frasco para injetáveis para identificação de partículas e descoloração. O concentrado é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada. Não utilize o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, ou se forem visíveis partículas ou descoloração.
- Inverta cuidadosamente os frascos para injetáveis sem agitar. Retire a solução dos dois frascos para injetáveis (um total de 200 mg em 20 ml) para uma seringa e transfira para um saco de perfusão intravenosa contendo uma solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), para preparar uma solução diluída com uma concentração final entre 2 a 5 mg/ml. Misturar a solução diluída através de inversão suave para evitar a formação de espuma ou cisalhamento excessivo.

Administração

- Administre a solução diluída de Tizveni por perfusão através de uma linha de administração intravenosa com um filtro de 0,2 ou 0,22 micron, estéril, não pirogénico, com ligação de proteínas baixa em linha ou adicional com uma área de superfície de aproximadamente 10 cm².
- A primeira perfusão deve ser administrada durante 60 minutos. Se for bem tolerada, as perfusões subsequentes podem ser administradas durante 30 minutos.
- Não devem ser coadministrados outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- Tizveni não pode ser administrado por injeção ou bólus intravenoso.
- A linha intravenosa tem de ser enxaguada no final da perfusão.
- Eliminar qualquer porção não utilizada que tenha ficado no frasco para injetáveis.
- Os frascos para injetáveis de Tizveni são apenas para utilização única.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1797/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DE LOTES**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(AS) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Tizveni em cada Estado Membro, o TAIM tem de acordar com a Autoridade Nacional Competente o conteúdo e formato do Cartão do Doente, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O Cartão do Doente tem como objetivo aumentar a sensibilização dos doentes para os sinais e sintomas relevantes para o reconhecimento/identificação atempadas de potenciais RA imunitárias e avisá-los de quando devem procurar cuidados médicos. Também contém espaços para inserir os detalhes de contacto do médico e para alertar outros médicos que o doente está a fazer tratamento com Tizveni. O Cartão do Doente destina-se a ser sempre transportado pelo doente e apresentado a qualquer profissional de saúde que lhe possa prestar assistência.

O TAIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde Tizveni está comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores possíveis de prescrever e utilizar Tizveni tenham acesso a/recebam o Cartão do Doente disseminado entre profissionais de saúde.

O Cartão do Doente deve incluir os seguintes elementos-chave:

- Descrição dos principais sinais ou sintomas de RA imunitárias (pneumonite, colite, hepatite, endocrinopatias, reações adversas cutâneas imunitárias, nefrite e outras RA imunitárias) e reações relacionadas com a perfusão, e a importância da notificação imediata ao seu médico caso apareçam sintomas.
- A importância de não tentar automedicar quaisquer sintomas sem consultar primeiro o seu profissional de saúde.
- A importância de andar sempre com o Cartão do Doente e de o mostrar aos profissionais de saúde que não o prescritor em todas as visitas médicas (p. ex. profissionais de saúde das urgências).
- Uma mensagem de advertência para informar profissionais de saúde que assistam o doente em qualquer altura, incluindo em situações de emergência, de que o doente está a ser tratado com Tizveni.
- Um lembrete de que todas as reações adversas medicamentosas (RAM) conhecidas ou suspeitas também podem ser comunicadas às autoridades reguladoras locais.
- Os dados de contacto do respetivo prescritor do Tizveni.

O Cartão do Doente relembra os doentes dos sintomas-chave que devem ser notificados imediatamente ao médico.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tizveni 100 mg concentrado para solução para perfusão
tislelizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de tislelizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Também contém: citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico monohidratado, cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, trealose dihidratada, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.
Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis
100 mg/10 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após diluição.
Utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM DE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1797/001

1 frasco para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tizveni 100 mg concentrado para solução para perfusão
tislelizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de tislelizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico monohidratado, cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, trealose dihidratada, polissorbato 20, água para preparações injetáveis. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

Embalagem múltipla: 2 (2 x 1) frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após diluição.
Utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM DE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar os frascos para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tizveni 100 mg concentrado para solução para perfusão
tislelizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de tislelizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Também contém: citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico monohidratado, cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, trealose dihidratada, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.
Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após diluição.
Utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM DE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Tizveni 100 mg concentrado estéril
tislelizumab

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de tislelizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Também contém: citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico monohidratado, cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, trealose dihidratada, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.
Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

100 mg/10 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IV após diluição
Utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM DE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Beigene Ireland Limited

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1797/001

EU/1/24/1797/002

1 frasco para injetáveis

2 (2 x 1) frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o doente

Tizveni 100 mg concentrado para solução para perfusão tislelizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- É importante que mantenha o Cartão do Doente consigo durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Tizveni e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tizveni
3. Como é administrado Tizveni
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tizveni
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tizveni e para que é utilizado

Tizveni é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa tislelizumab. O tislelizumab é um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína que funciona reconhecendo e ligando-se a um alvo específico no organismo chamado recetor de morte programada 1 (PD-1) que está presente na superfície de células T e B (tipos de glóbulos brancos que formam parte do sistema imunitário, as defesas naturais do organismo). Quando o PD-1 é ativado por células cancerígenas, pode desligar a atividade das células T. Ao bloquear o PD-1, Tizveni impede o mesmo de desligar as suas células T, o que ajuda o seu sistema imunitário a lutar contra o cancro.

Tizveni é utilizado em adultos para tratar:

- cancro do pulmão de não pequenas células que se espalhou para outras partes do corpo, que ainda não foi tratado com quimioterapia e que não pode ser removido através de cirurgia. Quando utilizado para tratar este tipo de cancro, Tizveni é administrado em combinação com quimioterapia.
- cancro do pulmão de não pequenas células que se espalhou para outras partes do corpo e que já foi tratado com quimioterapia. Quando utilizado para tratar este tipo de cancro, Tizveni é administrado isoladamente.

Pergunte ao seu médico, caso tenha dúvidas sobre como funciona Tizveni ou por que motivo este medicamento lhe foi prescrito.

Tizveni pode ser administrado em combinação com outros medicamentos anticancerígenos. É importante que também consulte o folheto informativo destes medicamentos. Caso tenha dúvidas sobre estes medicamentos, pergunte ao seu médico.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tizveni

Não lhe pode ser administrado Tizveni

- se tem alergia a tislelizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Fale com o seu médico caso tenha dúvidas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Tizveni se tem ou teve:

- doença autoimune (uma situação em que o próprio sistema de defesa do corpo ataca células normais)
- inflamação do fígado (hepatite) ou outros problemas no fígado
- inflamação dos rins (nefrite)
- pneumonia ou inflamação dos pulmões (pneumonite)
- inflamação do intestino grosso (colite)
- erupção na pele grave
- problemas com glândulas que produzem hormonas (incluindo as glândulas suprarrenais, pituitária e tiroide)
- diabetes *mellitus* tipo 1
- transplante de órgão sólido
- reação relacionada com a perfusão

Se alguma das condições acima se aplica a si, ou caso tenha dúvidas, fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Tizveni.

Tenha atenção a efeitos indesejáveis graves

Tizveni pode ter efeitos indesejáveis graves, os quais podem, por vezes, constituir risco para a vida e podem causar a morte. Fale com o seu médico imediatamente caso tenha algum dos efeitos adversos graves enumerados abaixo, durante o tratamento com Tizveni:

- inflamação do fígado (hepatite) ou outros problemas no fígado
- inflamação dos rins (nefrite)
- inflamação dos pulmões (pneumonite)
- inflamação do intestino grosso (colite)
- reações graves na pele: sintomas podem incluir febre, sintomas semelhantes a gripe, erupção na pele, comichão, bolhas na pele ou feridas na boca ou noutras superfícies húmidas
- problemas em glândulas produtoras de hormonas (especialmente as glândulas suprarrenal, pituitária ou tiroide): sintomas podem incluir ritmo cardíaco elevado, cansaço extremo, aumento de peso ou perda de peso, tonturas ou desmaios, perda de cabelo, sensação de frio, prisão de ventre, dores de cabeça que não passam ou dores de cabeça que não são normais
- diabetes *mellitus* tipo 1
- reação relacionada com a perfusão
- inflamação dos músculos (miosite)
- inflamação do músculo do coração (miocardite)
- inflamação da membrana à volta do coração (pericardite)
- inflamação nas articulações (artrite)
- doença inflamatória que causa dor e rigidez nos músculos, em especial nos ombros e ancas (polimialgia reumática): os sintomas podem incluir dor nos ombros, pescoço, parte superior do braço, nádegas, ancas ou coxas, rigidez em áreas afetadas, dor ou rigidez nos pulsos, cotovelo ou joelhos
- inflamação dos nervos: os sintomas podem incluir dor, fraqueza e paralisia nos membros (síndrome de Guillain-Barré)

- Para mais informações sobre qualquer dos sintomas acima, ver secção 4 (“Efeitos indesejáveis possíveis”). Fale com o seu médico caso tenha alguma dúvida ou preocupação.

Cartão do Doente

Vai também encontrar informações importantes deste folheto informativo no Cartão do Doente que lhe foi dado pelo seu médico. É importante que mantenha sempre consigo o Cartão do Doente e que o mostre a um profissional de saúde em caso de sinais e sintomas que possam indicar reações adversas mediadas pelo sistema imunitário (listadas em “Tenha atenção a efeitos adversos graves”), para um diagnóstico rápido e um tratamento adequado.

Monitorização durante o tratamento com Tizveni

O seu médico irá realizar exames regulares (testes à função hepática, testes à função renal, testes imagiológicos radiográficos) antes e durante o tratamento.

O seu médico também irá realizar análises ao sangue regulares antes e durante o tratamento com Tizveni para monitorizar os níveis de açúcar e de hormonas no sangue. Isto porque os níveis de açúcar e de hormonas podem ser afetados por Tizveni.

Crianças e adolescentes

Tizveni não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Tizveni

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem prescrição médica.

Em particular, informe o seu médico caso esteja a tomar alguns medicamentos que suprimam o seu sistema imunitário, incluindo corticosteroides (como a prednisolona), uma vez que estes medicamentos podem interferir com o efeito de Tizveni. Contudo, uma vez que tenha começado o tratamento com Tizveni, o seu médico pode dar-lhe corticosteroides para reduzir quaisquer efeitos indesejáveis que possa vir a ter.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Não lhe deve ser administrado Tizveni se estiver grávida a não ser que o seu médico o receite especificamente para si. Os efeitos de Tizveni em mulheres grávidas não são conhecidos, mas é possível que a substância ativa, tislelizumab, possa prejudicar um bebé em gestação.

- Se é uma mulher que pode vir a estar grávida, tem de usar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a ser tratada com Tizveni e durante pelo menos 4 meses após a última dose de Tizveni.
- Se estiver grávida, pensa que pode estar grávida ou planeia ter um bebé, fale com o seu médico.

Desconhece-se se Tizveni passa para o leite materno. Não pode ser excluído risco para o bebé em amamentação. Se estiver a amamentar, fale com o seu médico. Não deve amamentar durante o tratamento com Tizveni e durante pelo menos 4 meses após a última dose de Tizveni.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tizveni tem um efeito reduzido na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Sentir-se cansado ou fraco são efeitos indesejáveis possíveis de Tizveni. Não conduza ou utilize máquinas após ter utilizado Tizveni a menos que tenha certeza de que está a sentir-se bem.

Tizveni contém sódio

Fale com o seu médico se estiver a seguir uma dieta com pouco sódio (pouco sal) antes de utilizar Tizveni. Este medicamento contém 1,6 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada ml de concentrado. Uma única perfusão de Tizveni contém 32 mg de sódio em dois frascos para injetáveis de 10 ml. Isto é equivalente a 1,6% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como é administrado Tizveni

Tizveni ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica sob a supervisão de um médico experiente.

- A dose diária habitual de Tizveni é 200 mg que é administrada por perfusão intravenosa (gota a gota numa veia) a cada 3 semanas.
- A primeira dose de Tizveni será administrada por perfusão por um período de 60 minutos. Se tolerar bem a primeira dose, a próxima perfusão poderá ser administrada por um período de 30 minutos.
- Quando Tizveni é administrado em combinação com quimioterapia, Tizveni será administrado primeiro e, depois, a quimioterapia.
- Consulte os folhetos informativos dos outros medicamentos anticancerígenos para perceber a utilização destes medicamentos. Se tiver dúvidas, pergunte ao seu médico.
- O seu médico irá decidir quantos tratamentos precisa.

Se faltar a uma administração da dose de Tizveni

- Ligue ao seu médico imediatamente para voltar a agendar a sua marcação.
- É muito importante que não falte a uma administração da dose deste medicamento.

Se parar o tratamento com Tizveni

Parar o seu tratamento pode parar o efeito deste medicamento. Não pare o tratamento com Tizveni a menos que tenha discutido isso com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento ou sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns dos efeitos indesejáveis de Tizveni podem ser graves (consulte a lista apresentada em “Tenha atenção a efeitos indesejáveis graves”, na secção 2 deste folheto). Se tiver alguns destes efeitos indesejáveis graves, **fale com o seu médico imediatamente.**

Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados com Tizveni administrado isoladamente:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Hipotiroidismo (uma glândula tiroideia pouco ativa que pode causar cansaço, aumento de peso, alterações na pele e no cabelo)
- Tosse
- Erupção na pele
- Comichão (prurido)
- Cansaço (fadiga)
- Diminuição do apetite
- Fraqueza (sangramento ou nódoas negras espontâneas e infeções frequentes, febre, arrepios e dor de garganta (anemia))
- Níveis elevados de bilirrubina no sangue, um produto da decomposição de glóbulos vermelhos, que pode causar o amarelecimento da pele e olhos, indicando problemas no fígado
- Níveis aumentados no sangue da enzima hepática aspartato aminotransferase
- Níveis aumentados no sangue da enzima hepática alanina aminotransferase

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Pneumonia
- Diarreia

- Náuseas
- Sangramento ou hematomas espontâneos (trombocitopenia)
- Infecções frequentes, febre, arrepios, dor de garganta ou úlceras na boca devido a infecções (neutropenia ou linfopenia)
- Sensação de enjoo (náuseas), vômitos, perda de apetite, dor no lado direito do estômago, amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, sonolência, urina de cor escura, sangramento ou hematomas mais frequentes que o normal – possíveis sintomas de problemas no fígado (hepatite)
- Dor nas articulações (artralgia)
- Dor nos músculos (mialgia)
- Falta de ar, tosse ou dor no peito –possíveis sintomas de problemas nos pulmões (pneumonite)
- Fadiga, inchaço na base do pescoço, dor na parte da frente da garganta – possíveis sintomas de problemas na glândula tiroide (tiroidite)
- Níveis aumentados de açúcar no sangue, sede, boca seca, necessidade de urinar mais frequentemente, cansaço, aumento do apetite com perda de peso, confusão, náuseas, vômitos, hálito com cheiro frutado, dificuldade em respirar e pele seca ou corada – possíveis sintomas de hiperglicemia
- Cansaço, confusão, contrações musculares, convulsões (hiponatremia)
- Fraqueza muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (hipocaliemia)
- Hipertiroidismo (uma glândula tiroideia muito ativa que pode causar hiperatividade, suores, perda de peso e sede)
- Dificuldade em respirar (dispneia)
- Aumento da tensão arterial (hipertensão)
- Feridas na boca ou úlceras com inflamação das gengivas (estomatite)
- Níveis aumentados no sangue da enzima hepática fosfatase alcalina
- Níveis elevados da enzima creatina cinase no sangue
- Níveis elevados de creatinina no sangue

Pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas)

- Alterações na quantidade ou cor da urina, dor enquanto urina, dor nos rins – possíveis sintomas de problemas nos rins (nefrite)
- Diarreia ou mais movimentos intestinais do que o normal, fezes escuras, fezes pegajosas, fezes com sangue ou muco, dor grave ou sensibilidade no estômago – possíveis sintomas de problemas nos intestinos (colite)
- Dor grave na parte superior do estômago, náuseas, vômitos, febre, sensibilidade no abdômen – possíveis sintomas de problemas no pâncreas (pancreatite)
- Açúcar no sangue aumentado, sentir mais fome ou sede do que o habitual, urinar mais frequentemente do que o normal – possíveis sintomas de diabetes *mellitus*
- Dor nos músculos, rigidez, fraqueza, dor no peito ou cansaço extremo – possíveis sintomas de problemas nos músculos (miosite)
- Dor no peito, batimento cardíaco rápido ou anormal, falta de ar em repouso ou durante atividade física, acumulação de fluídos com inchaço das pernas, tornozelos e pés, cansaço – possíveis sintomas de problemas no coração (miocardite)
- Dor nas articulações, rigidez, inchaço ou vermelhidão, diminuição da amplitude de movimentos das articulações – possíveis sintomas de problemas nas articulações (artrite)
- Vermelhidão nos olhos, dor ou inchaço nos olhos – possíveis sintomas de problemas que afetam a úvea, a camada abaixo da parte branca dos olhos (uveíte)
- Insuficiência suprarrenal (distúrbio no qual as glândulas suprarrenais não produzem quantidades suficientes de certas hormonas)
- Inflamação dos nervos: os sintomas podem incluir dor, fraqueza e paralisia nos membros (síndrome de Guillain-Barré)
- Arrepios ou tremores, comichão ou erupção, vermelhidão, falta de ar ou pieira, tonturas ou febre que pode ocorrer durante a perfusão ou até 24 horas após a perfusão – possíveis sintomas de reação relacionada com a perfusão
- Níveis baixos de leucócitos no sangue
- Níveis elevados de hemoglobina, potássio e sódio no sangue
- Níveis baixos de albumina no sangue

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- Dor no peito, febre, tosse, palpitações – possíveis sintomas de problemas que afetam a membrana à volta do coração (pericardite)
- Dores de cabeça frequentes, alterações na visão (diminuição da visão ou visão em duplicado), fadiga e/ou fraqueza, confusão, tensão arterial diminuída, tonturas – possíveis sintomas de problemas na glândula pituitária (hipofisite)
- Comichão ou descamação da pele, feridas na pele – possíveis sintomas de reações graves na pele

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com Tizveni quando Tizveni é administrado em combinação com outros medicamentos anticancerígenos

Note que é importante que também leia os folhetos informativos dos outros medicamentos anticancerígenos que lhe sejam administrados pois também podem causar efeitos indesejáveis.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Falta de ar, tosse ou dor no peito – possíveis sintomas de problemas nos pulmões (pneumonite)
- Níveis de açúcar no sangue aumentados, sede, boca seca, necessidade de urinar mais frequentemente, cansaço, aumento do apetite com perda de peso, confusão, náuseas, vômitos, hálito com cheiro frutado, dificuldade em respirar e pele seca ou ruborizada – possíveis sintomas de hiperglicemia
- Glândula tiroideia pouco ativa, que pode causar cansaço, aumento de peso, alterações na pele e no cabelo (hipotiroidismo)
- Glândula tiroideia muito ativa, que pode causar hiperatividade, suores, perda de peso e sede (hipertiroidismo)
- Tosse
- Dificuldade em respirar (dispneia)
- Diarreia
- Erupção cutânea
- Dor nas articulações (artralgia)
- Cansaço (fadiga)
- Níveis aumentados da enzima hepática aspartato aminotransferase no sangue
- Níveis aumentados da enzima hepática alanina aminotransferase no sangue
- Níveis aumentados de bilirrubina no sangue, um produto da decomposição dos glóbulos vermelhos
- Níveis aumentados da enzima hepática fosfatase alcalina no sangue
- Níveis baixos de hemoglobina
- Níveis baixos das seguintes células sanguíneas: leucócitos, neutrófilos, plaquetas
- Níveis elevados das seguintes enzimas: alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase
- Níveis elevados de bilirrubina
- Níveis elevados de creatina cinase e creatinina
- Níveis elevados de potássio
- Níveis baixos de potássio e sódio

Frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas)

- Náuseas, vômitos, perda de apetite, dor no lado direito do estômago, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, sonolência, urina de cor escura, sangramento ou contusões mais facilmente que o normal – possíveis sintomas de problemas no fígado (hepatite)
- Diarreia ou mais movimentos intestinais do que o normal, fezes escuras, fezes pegajosas, fezes com sangue ou muco, dor grave ou sensibilidade no estômago – possíveis sintomas de problemas nos intestinos (colite)
- Nível elevado de açúcar no sangue, sentir mais fome ou sede que o normal, necessidade de urinar mais frequentemente do que o normal – possíveis sintomas de diabetes *mellitus*

- Arrepios ou tremores, comichão ou erupção, rubor, falta de ar ou pieira, tonturas ou febre que podem ocorrer durante a perfusão ou até 24 horas após perfusão – possíveis sintomas de reação relacionada com a perfusão
- Dor no peito, batimento cardíaco rápido ou fora do normal, falta de ar em repouso ou durante atividade física, acumulação de fluídos com inchaço das pernas, tornozelos e pés, cansaço – possíveis sintomas de problemas no coração (miocardite)
- Dor nas articulações, rigidez, inchaço ou vermelhidão, diminuição da amplitude de movimentos das articulações – possíveis sintomas de problemas nas articulações (artrite)
- Feridas na boca ou úlceras com inflamação das gengivas (estomatite)
- Comichão (prurido)
- Dor nos músculos (mialgia)
- Níveis elevados de hemoglobina
- Níveis elevados de sódio

Pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas)

- Alterações na quantidade e cor da urina, dor enquanto urina, dor nos rins – possíveis sintomas de problemas nos rins (nefrite)
- Fadiga, inchaço na base do pescoço, dor em frente à garganta – possíveis sintomas de problemas na glândula tiroide (tiroidite)
- Dor grave na parte superior do estômago, vômitos, febre, sensibilidade no abdômen – possíveis sintomas de problemas no pâncreas (pancreatite)
- Dor nos músculos, rigidez, fraqueza, dor no peito ou cansaço extremo – possíveis sintomas de problemas nos músculos (miosite)
- Problemas graves nos nervos, que podem causar dificuldade em respirar, sensação de formigueiro ou picadas e de agulhas nos dedos das mãos, dos pés, tornozelos ou pulsos, fraqueza nas pernas que se espalha para a parte de cima do corpo, andar instável ou incapacidade de andar ou subir escadas, dificuldade nos movimentos faciais incluindo falar, mastigar ou engolir, visão dupla ou incapacidade de mexer os olhos, dificuldade em controlar a bexiga ou a função intestinal, ritmo cardíaco rápido e paralisia – possíveis sintomas de síndrome de Guillain-Barré

Fale com o seu médico imediatamente se tiver algum dos efeitos indesejáveis graves enumerados acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não incluídos neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tizveni

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro é responsável pelo armazenamento deste medicamento e pela eliminação correta de qualquer medicamento não utilizado. A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Tizveni não contém conservantes. A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 24 horas de 2°C a 8°C. As 24 horas incluem o armazenamento da solução diluída sob refrigeração (de 2°C a 8°C) durante no máximo 20 horas, tempo necessário para atingir a temperatura ambiente (25°C ou abaixo) e o tempo para completar a perfusão dentro de 4 horas.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador. A solução diluída não pode ser congelada.

Não conserve qualquer porção da solução para perfusão não utilizada para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tizveni

- A substância ativa é tislelizumab. Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 10 mg de tislelizumab.
- Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de tislelizumab em 10 ml de concentrado.

Os outros componentes são citrato de sódio dihidratado (ver secção 2, “Tizveni contém sódio”), ácido cítrico monohidratado, cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, trealose dihidratada, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Tizveni e conteúdo da embalagem

Tizveni concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada.

Tizveni está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis e em embalagens múltiplas contendo 2 (2 embalagens de 1) frascos para injetáveis.

Titular da Autorização da Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Os frascos para injetáveis de Tizveni são apenas para utilização única. Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de tislelizumab.

A solução diluída para perfusão deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica.

Preparação da solução para perfusão

- São necessários dois frascos para injetáveis de Tizveni para cada dose.
- Retire os frascos para injetáveis do frigorífico, cuidadosamente para não os agitar.
- Antes da administração inspecione visualmente cada frasco para injetáveis para identificação de partículas e descoloração. O concentrado é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada. Não utilize o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, ou se forem visíveis partículas ou descoloração.
- Inverta cuidadosamente os frascos para injetáveis sem agitar. Retire a solução dos dois frascos para injetáveis (um total de 200 mg em 20 ml) para uma seringa e transfira para um caso de perfusão intravenosa contendo cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) sob a forma de solução injetável, para preparar uma solução diluída com uma concentração final entre 2 a 5 mg/ml. Misturar a solução diluída através de inversão suave para evitar a formação de espuma ou cisalhamento excessivo.

Administração

- Administre a solução diluída de Tizveni por perfusão através de uma linha de administração intravenosa contendo um filtro de 0,2 ou 0,22 micron, estéril, não pirogénico, com ligação de proteínas baixa em linha ou adicione filtro com uma área de superfície de aproximadamente 10 cm².
- A primeira perfusão deve ser administrada durante 60 minutos. Se for bem tolerada, as perfusões subsequentes podem ser administradas durante 30 minutos.
- Não devem ser coadministrados outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- Tizveni não pode ser administrado por injeção ou bólus intravenoso.
- Tizveni não contém conservantes. A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 24 horas entre 2°C a 8°C. As 24 horas incluem armazenamento da solução diluída no frigorífico (entre 2°C a 8°C) durante não mais do que 20 horas, o tempo necessário para que volte à temperatura ambiente (25°C e abaixo) e o tempo para completar a perfusão em 4 horas. Do ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de diluição impeça o risco de contaminação microbiológica, o medicamento de ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador.
- A solução diluída não pode ser congelada.
- Rejeite qualquer porção não utilizada que fique no frasco para injetáveis.
- A linha intravenosa tem de ser enxaguada no final da perfusão.
- Os frascos para injetáveis de Tizveni destinam-se apenas a uma única utilização.