

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tizveni 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține tislelizumab 10 mg.

Fiecare flacon a 10 ml conține tislelizumab 100 mg.

Tislelizumab este un anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulină G4 (IgG4), modificat la nivelul segmentului Fc, produs prin tehnologia AND-ului recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține sodiu 0,069 mmol (sau 1,6 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie.

Soluția are un pH de aproximativ 6,5 și o osmolalitate de aproximativ 270 până la 330 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Tizveni în asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe bază de platină este indicat pentru tratamentul de primă intenție la pacienții adulți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, non-scuamos ale căror tumori au expresie PD-L1 pe $\geq 50\%$ din celulele tumorale), care nu prezintă EGFR sau ALK și care prezintă:

- NSCLC în stadiu local avansat și care nu sunt eligibili pentru rezecție chirurgicală sau chimioradioterapie pe bază de platină sau
- NSCLC în stadiu metastatic.

Tizveni în asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul de primă intenție la pacienții adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, scuamos, care prezintă:

- NSCLC în stadiu local avansat și care nu sunt eligibili pentru rezecție chirurgicală sau chimioradioterapie pe bază de platină sau
- NSCLC în stadiu metastatic.

Tizveni în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu local avansat sau metastatic, după administrarea prealabilă de terapie pe bază de platină. Pacienților cu NSCLC cu EGFR mutant sau pozitiv pentru ALK trebuie, de asemenea, să li se fi administrat terapii țintite înainte de a li se administra tislelizumab.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Tizveni trebuie să fie inițiat și supravegheat de către medici cu experiență în tratamentul neoplaziilor.

Pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular fără celule scuamoase de primă linie trebuie evaluați pentru tratament pe baza expresiei PD-L1 confirmată de un test cu un dispozitiv medical de diagnostic *in vitro* (vezi pct. 5.1).

Doze

Tizveni în monoterapie

Doza recomandată de Tizveni este de 200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă o dată la 3 săptămâni.

Terapia cu Tizveni în asociere

Doza recomandată de Tizveni este de 200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă o dată la 3 săptămâni, în asociere cu chimioterapie.

Când Tizveni și chimioterapia sunt administrate în aceeași zi, Tizveni trebuie administrat înaintea chimioterapiei. Trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) al produsului pentru chimioterapie administrat, precum și pentru recomandările privind utilizarea pre-medicației pe bază de corticosteroizi pentru prevenirea reacțiilor adverse asociate chimioterapiei.

Durata tratamentului

Pacienții trebuie tratați cu Tizveni până la progresia bolii sau până la apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Întârzierea sau întreruperea administrării dozei (vezi și pct. 4.4)

Nu se recomandă scăderea dozei de Tizveni administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente. Administrarea Tizveni trebuie întreruptă temporar sau definitiv conform descrierii din Tabelul 1.

Instrucțiuni detaliate pentru gestionarea reacțiilor adverse asociate sistemului imunitar sunt descrise la pct. 4.4.

Tabelul 1 Modificări recomandate ale tratamentului pentru Tizveni

Reacție adversă asociată sistemului imunitar	Gravitate ¹	Modificarea tratamentului cu Tizveni
Pneumonită	Grad 2	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 2 recidivant; grad 3 sau 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Hepatită	ALT sau AST >3 până la 8 x LSN sau bilirubină totală >1,5 până la 3 x LSN	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	ALT sau AST >8 x LSN sau bilirubină totală >3 x LSN	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Erupecii cutanate tranzitorii	Grad 3	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³

Reacții adverse cutanate severe (<i>Severe cutaneous adverse reactions - SCARs</i>)	SCARs suspectate, inclusiv SJS sau TEN	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3} În caz de SJS sau TEN suspectate, nu se reia tratamentul dacă SJS/TEN nu au fost excluse, în consultare cu specialistul (specialiștii) adecvat(ți).
	SCARs confirmate, inclusiv SJS sau TEN	Tratamentul se întrerupe definitiv.
Colită	Grad 2 sau 3	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 3 recidivant; grad 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Miozită/rabdomioliză	Grad 2 sau 3	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 3 recidivant; grad 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Hipotiroidism	Grad 2, 3 sau 4	Hipotiroidismul poate fi gestionat cu terapie de înlocuire, fără întreruperea tratamentului.
Hipertiroidism	Grad 3 sau 4	Se întrerupe temporar tratamentul. ² Pentru grad 3 sau 4 care s-a ameliorat la grad ≤ 2 și este controlat cu terapie antitiroidiană, dacă este indicat, poate fi avută în vedere continuarea administrării Tizveni după scăderea treptată a dozei de corticosteroid. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.
Insuficiență suprarenală	Grad 2	Se are în vedere întreruperea temporară a tratamentului până la controlul prin HRT.
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe temporar tratamentul. ³ Pentru grad 3 sau 4 care s-a ameliorat la grad ≤ 2 și care este controlat cu HRT, dacă este indicat, poate fi avută în vedere continuarea administrării Tizveni după scăderea treptată a dozei de corticosteroid. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. ³
Hipofizită	Grad 2	Se are în vedere întreruperea temporară a tratamentului până la controlul prin HRT.
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3} Pentru grad 3 sau 4 care s-a ameliorat la grad ≤ 2 și care este controlat cu HRT, dacă este indicat, poate fi avută în vedere continuarea administrării Tradename după scăderea treptată a dozei de corticosteroid. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. ³

Diabet zaharat de tip I	Diabet zaharat de tip I, asociat cu hiperglicemie de grad ≥ 3 (glucoză >250 mg/dl sau >13,9 mmol/l) sau cu cetoacidoză	Se întrerupe temporar tratamentul. Pentru grad 3 sau 4 care s-a ameliorat la grad ≤ 2 cu terapie cu insulină, dacă este indicat, poate fi avută în vedere continuarea administrării Tizveni odată ce este obținut controlul metabolismului. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.
Nefrită cu disfuncție renală	Grad 2 (creatinină >1,5 până la 3 x valoarea inițială sau >1,5 până la 3 x LSN)	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 3 (creatinină >3 x valoarea inițială sau >3 până la 6 x LSN) sau grad 4 (creatinină >6 x LSN)	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Miocardită	Grad 2, 3 sau 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Toxicități neurologice	Grad 2	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 3 sau 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Pancreatită	Pancreatită de grad 3 sau amilazemie de grad 3 sau 4 sau hiperlipazemie (>2 x LSN)	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Alte reacții adverse asociate sistemului imunitar	Grad 3	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 3 recidivant; grad 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Alte reacții adverse		
Reacții asociate perfuzării	Grad 1	Se are în vedere administrarea preliminară a medicației în scopul prevenirii reacțiilor ulterioare asociate perfuzării. Se încetinește rata administrării perfuziei cu 50%.
	Grad 2	Se întrerupe perfuzarea. Se reia perfuzarea dacă reacțiile dispar sau se reduc până la gradul 1 și se încetinește rata administrării perfuziei cu 50%.
	Grad 3 sau 4	Tratamentul se întrerupe definitiv.
<p>ALT = alanin aminotransferază, AST = aspartat aminotransferază, HRT= terapie hormonală de substituție - <i>hormone replacement therapy</i>, SJS = sindrom Stevens-Johnson - <i>Stevens Johnson syndrome</i>, TEN = necroliză epidermică toxică - <i>toxic epidermal necrolysis</i>, LSN = limita superioară a normalului</p> <p>¹ Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile terminologice ale Institutului Național pentru Cancer privind reacțiile adverse Versiunea 4.0 (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI-CTCAE, v4.0</i>). Gradul hipofizitei este conform cu NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Se reia tratamentul la pacienții cu rezolvare completă sau parțială (grad 0 până la 1) după reducerea treptată a dozei corticosteroizilor timp de cel puțin 1 lună. Tratamentul se întrerupe definitiv dacă nu există o rezoluție completă sau parțială în termen de 12 săptămâni de la inițierea corticosteroizilor sau nu se poate reduce doza de prednison la ≤ 10 mg/zi (sau echivalentul) în termen de 12 săptămâni de la inițierea corticosteroizilor.</p> <p>³ Se recomandă doza inițială de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de o scădere treptată până la ≤ 10 mg/zi (sau echivalentul) timp de cel puțin 1 lună, cu excepția pneumonitei, în cazul căreia se recomandă doza inițială de 2 până la 4 mg/kg/zi.</p>		

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tizveni la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 4.8).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a face recomandări de dozare pentru această populație (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Datele de la pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt prea limitate pentru a face recomandări de dozare pentru această populație (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Tizveni este destinat numai utilizării intravenoase. Se administrează sub formă de perfuzie și nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă accelerată sau injecție unică în bolus. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Prima perfuzie trebuie administrată pe o perioadă de 60 minute. Dacă este bine tolerată, perfuziile ulterioare pot fi administrate pe o perioadă de 30 minute. Perfuzia trebuie administrată prin intermediul unei linii intravenoase care conține un filtru încorporat sau adăugat, steril, apirogen, cu un nivel scăzut de legare a proteinelor, de 0,2 sau 0,22 micrometri.

Nu trebuie amestecate sau administrate concomitent prin aceeași linie de perfuzare alte medicamente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Card pentru pacient

Pacienții tratați cu Tizveni trebuie să primească Cardul pentru pacient pentru a fi informați cu privire la riscurile apariției reacțiilor adverse mediate imun pe durata terapiei cu Tizveni (vezi și Prospectul).

Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul riscurile apariției reacțiilor adverse mediate imun pe durata tratamentului cu Tizveni.

Reacții adverse mediate imun

Au fost raportate reacții adverse mediate imun, inclusiv cazuri letale, pe durata tratamentului cu tislelizumab (vezi pct. 4.8). Cele mai multe dintre aceste evenimente s-au ameliorat odată cu întreruperea administrării tislelizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Au fost raportate reacții adverse mediate imun și după ultima doză de tislelizumab. Pot apărea simultan reacții adverse mediate imun care afectează mai mult de un sistem al corpului.

Pentru reacții adverse mediate imun suspectate, trebuie asigurată o evaluare adecvată pentru confirmarea etiologiei sau excluderea etiologiilor alternative, inclusiv a infecției. În funcție de gravitatea reacției adverse, administrarea tislelizumab trebuie să fie întreruptă și trebuie administrați corticosteroizi (vezi pct. 4.2). Pe baza datelor limitate din studii clinice, la pacienții ale căror reacții adverse mediate imun nu sunt controlate cu utilizarea corticosteroizilor, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice (vezi pct. 4.2 și 4.8). După ameliorarea la grad ≤ 1 , trebuie inițiată reducerea treptată a dozei de corticosteroizi și continuată pe o perioadă de cel puțin 1 lună.

Pneumonită mediată imun

Pneumonita mediată imun, inclusiv cazuri letale, a fost raportată la pacienți cărora li s-a administrat tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale pneumonitei. Pacienții suspecți de pneumonită trebuie evaluați prin imagistică radiografică, iar etiologiile infecțioase sau legate de boală trebuie excluse.

Pacienții cu pneumonită mediată imun trebuie tratați conform modificărilor tratamentului recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Hepatită mediată imun

Hepatita mediată imun, inclusiv cazuri letale, a fost raportată la pacienți cărora li s-a administrat tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale hepatitei și modificărilor funcției hepatice. Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice la momentul inițial și periodic pe durata tratamentului.

Pacienții cu hepatită mediată imun trebuie tratați conform modificărilor tratamentului recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate mediate imun

Erupțiile cutanate tranzitorii sau dermatita au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se detecta apariția reacțiilor cutanate suspectate și trebuie excluse alte cauze. În funcție de gravitatea reacțiilor adverse cutanate, administrarea tislelizumab trebuie întreruptă temporar sau definitiv, conform recomandărilor din Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Cazuri de reacții adverse cutanate grave (*severe cutaneous adverse reactions* - SCARs) au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne sau simptome ale SCARs (de exemplu, sindrom prodromal al febrei, simptome similare gripei, leziuni ale mucoaselor sau erupții cutanate tranzitorii progresive) și trebuie excluse alte cauze. Pentru SCARs suspectate (inclusiv eritem polimorf sever [*erythema multiforme* - EM], SJS sau TEN), trebuie să fie întreruptă temporar administrarea tislelizumab și pacientul trebuie să fie îndrumat către asistență specializată pentru evaluare și tratament. Dacă SCARs, inclusiv SJS sau TEN, sunt confirmate, administrarea tislelizumab trebuie întreruptă definitiv (vezi pct. 4.2).

Colită mediată imun

Colita mediată imun, frecvent asociată cu diaree, a fost raportată la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale colitei. Trebuie excluse etiologiile infecțioase și legate de boală.

Pacienții cu colită mediată imun trebuie tratați conform modificărilor tratamentului recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Endocrinopatii mediate imun

Endocrinopatiile mediate imun, inclusiv tulburări tiroidiene, insuficiență suprarenală, hipofizită și diabet zaharat de tip I au fost raportate la pacienți tratați cu tislelizumab. Acestea pot necesita tratament de susținere în funcție de tulburarea endocrină specifică. În cazul endocrinopatiilor mediate imun, poate fi necesară terapie de substituție hormonală pe termen lung (*hormone replacement therapy* - HRT).

Pacienții cu endocrinopatii mediate imun trebuie tratați conform modificărilor tratamentului recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Tulburări tiroidiene

Tulburările tiroidiene, inclusiv tiroidită, hipotiroidism și hipertiroidism, au fost raportate la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați (la începutul tratamentului, periodic pe durata tratamentului și după cum este indicat pe baza evaluării clinice) pentru modificări ale funcției tiroidiene și semne și simptome clinice ale tulburărilor tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi tratat cu HRT, fără întreruperea tratamentului și fără administrare de corticosteroizi. Hipertiroidismul poate fi tratat simptomatic (vezi pct. 4.2).

Insuficiență suprarenală

Insuficiența suprarenală a fost raportată la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale insuficienței suprarenale. Trebuie luată în considerare monitorizarea funcției suprarenale și a nivelurilor hormonale. Corticosteroizii și HRT trebuie administrați conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2).

Hipofizită

Hipofizita a fost raportată la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale hipofizitei/hipopituitarismului. Trebuie luată în considerare monitorizarea funcției hipofizei și a nivelurilor hormonale. Trebuie administrați corticosteroizi și HRT conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2).

Diabet zaharat de tip I

Diabetul zaharat de tip I, inclusiv cetoacidoza diabetică, a fost raportat la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru hiperglicemie și alte semne și simptome ale diabetului. Pentru diabet de tip I trebuie administrată insulină. La pacienții cu hiperglicemie severă sau cetoacidoză (grad ≥ 3), administrarea tislelizumab trebuie întreruptă temporar și trebuie administrat tratament antihiperglicemic (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu tislelizumab poate fi reluat atunci când se obține controlul metabolic.

Nefrită mediată imun asociată cu disfuncție renală

Nefrita mediată imun asociată cu disfuncție renală a fost raportată la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru modificări ale funcției renale (creșterea creatininemiei plasmatic) și trebuie excluse alte cauze ale disfuncției renale.

Pacienții cu nefrită mediată imun asociată cu disfuncție renală trebuie tratați conform modificărilor tratamentului recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Alte reacții adverse mediate imun

Au fost raportate și alte reacții adverse mediate imun semnificative clinic, asociate cu administrarea tislelizumab: miozită, miocardită, artrită, polimialgie reumatică, pericardită și sindrom Guillain-Barré (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu alte reacții adverse mediate imun trebuie tratați conform modificărilor de tratament recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Rejetul transplantului de organ solid

După punerea pe piață, la pacienți tratați cu inhibitori PD-1, a fost raportat rejetul transplantului de organ solid. Tratamentul cu tislelizumab poate crește riscul de rejet la pacienții cu transplant de organ solid. La acești pacienți trebuie evaluat beneficiul tratamentului cu tislelizumab față de riscul unui posibil rejet de organ.

Reacții legate de perfuzare

Reacții grave legate de perfuzare (grad 3 sau mai mare) au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat tislelizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale reacțiilor legate de perfuzare.

Reacțiile legate de perfuzare trebuie tratate conform recomandărilor din Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).
Pacienți excluși din studii clinice

Pacienții cu oricare dintre următoarele afecțiuni au fost excluși din studii clinice: scor inițial de performanță ECOG mai mare sau egal cu 2; metastaze cerebrale sau leptomeningeale active; boală autoimună activă sau antecedente de boală autoimună, care poate recidiva; orice afecțiune care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi (>10 mg/zi prednison sau echivalent) sau cu alte imunosupresoare în decursul celor 14 zile anterioare administrării tratamentului din cadrul studiului; infecție HIV activă sau netratată; purtători netratați ai virusului hepatitei B sau hepatitei C; antecedente de boală pulmonară interstițială; administrarea de vaccinuri vii în decursul celor 14 zile anterioare administrării tratamentului din cadrul studiului; infecție care necesită terapie sistemică în decursul celor 14 zile anterioare administrării tratamentului din cadrul studiului; antecedente de hipersensibilitate gravă la un alt anticorp monoclonal. În absența datelor, tislelizumab trebuie utilizat cu prudență la aceste populații, după o evaluare atentă a potențialului beneficiu/risc, în funcție de pacient.

Pacienți cu regim hiposodat

Fiecare ml din acest medicament conține 0,069 mmol (sau 1,6 mg) sodiu. Acest medicament conține 16 mg sodiu per flacon de 10 ml, echivalent cu 0,8% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tislelizumab este un anticorp monoclonal umanizat, eliminat din circulație prin catabolism. Drept urmare, nu au fost efectuate studii formale de interacțiune farmacocinetică. Deoarece anticorpul monoclonal nu sunt metabolizați de enzimele citocromului P450 (CYP) sau de alte enzime care metabolizează medicamentele, nu se anticipează că inhibarea sau inducerea acestor enzime de către medicamente administrate concomitent va afecta farmacocinetica tislelizumab.

Utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor imunosupresoare la momentul inițial, înainte de începerea administrării tislelizumab, cu excepția dozelor fiziologice de corticosteroizi sistemici (10 mg/zi prednison sau echivalent), trebuie evitată din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea. Cu toate acestea, corticosteroizii sistemici și alte imunosupresoare pot fi utilizați după începerea administrării tislelizumab pentru a trata reacțiile adverse mediate imun (vezi pct. 4.4). Corticosteroizii pot fi utilizați și ca premedicație atunci când tislelizumab este utilizat în asociere cu chimioterapie, ca profilaxie antiemetică și/sau pentru a atenua reacțiile adverse asociate chimioterapiei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Tislelizumab nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu tislelizumab. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente (metode care au ca rezultat rate de sarcină mai mici de 1%) pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de tislelizumab.

Sarcina

Nu există date disponibile privind utilizarea tislelizumabului la femeile gravide. Pe baza mecanismului său de acțiune, tislelizumab poate dăuna fătului atunci când este administrat la femei însărcinate.

Nu au fost efectuate studii privind reproducerea la animale cu tislelizumab. Cu toate acestea, în cazul modelelor murine de sarcină, blocarea semnalizării PD-1/PD-L1 s-a dovedit a perturba toleranța la făt și a conduce la rate crescute ale pierderii sarcinilor.

Se cunoaște că IgG4 (imunoglobulinele) umane traversează bariera placentară. Prin urmare, fiind o variantă a IgG4, tislelizumab are potențialul de a fi transmis de la mamă la fătul în creștere. Femeile trebuie să fie informate cu privire la riscul potențial pentru un făt.

Tislelizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu tislelizumab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tislelizumab se excretă în laptele uman. De asemenea, sunt necunoscute efectele sale asupra nou-născuților/sugarilor alăptați și asupra secreției de lapte.

Dat fiind potențialul apariției reacțiilor adverse grave la Tizveni la nou-născuți/sugari alăptați, femeilor trebuie să li se recomande să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la administrarea ultimei doze de Tizveni.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la efectele posibile ale tislelizumab asupra fertilității. Nu au fost efectuate studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării cu tislelizumab. Pe baza unui studiu privind toxicitatea la doze repetate, cu durata de 3 luni, nu au existat efecte notabile asupra organelor reproducătoare masculine și feminine la maimuța cynomolgus, atunci când tislelizumab a fost administrat în doze de 3, 10 sau 30 mg/kg la interval de 2 săptămâni, timp de 13 săptămâni (7 administrări de doze) (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tizveni are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La unii pacienți a fost raportată fatigabilitate după administrarea tislelizumab (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța tislelizumabului în monoterapie se bazează pe date cumulate de la 1.534 de pacienți, cu mai multe tipuri de tumori cărora li s-au administrat 200 mg de tislelizumab la fiecare 3 săptămâni. Cele mai frecvente reacții adverse au fost anemia (29,2%), fatigabilitatea (22,9%) și creșterea valorilor aspartat aminotransferazei (20,9%). Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3/4 au fost anemia (5,0%), pneumonia (4,2%), hiponatremia (2,7%), creșterea valorilor aspartat aminotransferazei (2,6%), creșterea valorilor bilirubinei sanguine (2,0%), pneumonita (2,0%) și fatigabilitatea. 1,2% dintre pacienți au prezentat reacții adverse care au dus la deces. Reacțiile adverse care au dus la deces au fost pneumonia (0,78%), hepatita (0,13%), pneumonita (0,07%), dispneea (0,07%), scăderea apetitului (0,07%) și trombocitopenia (0,07%). Dintre cei 1.534 de pacienți, 40,1% au fost expuși la tislelizumab mai mult de 6 luni, iar 22,2% au fost expuși mai mult de 12 luni.

Siguranța tislelizumab administrat în asociere cu chimioterapie se bazează pe datele de la 497 pacienți cu NSCLC. Cele mai frecvente reacții adverse au fost anemia (88,3%), neutropenia (86,5%), trombocitopenia (67,0%), creșterea valorilor alanin aminotransferazei (46,1%), fatigabilitatea (43,1%), creșterea valorilor aspartat aminotransferazei (42,3%), greața (41,4%), scăderea poftei de mâncare (40,6%) și erupțiile cutanate tranzitorii (26,4%). Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3/4 au fost neutropenia (58,6%), trombocitopenia (18,3%), anemia (15,7%), pneumonia (5,0%), pneumonita (3,4%), valorile crescute ale alanin aminotransferazei (3,2%), limfopenia (2,8%), erupțiile cutanate tranzitorii (2,6%) și fatigabilitatea (2,2%). 1,6% dintre pacienți au prezentat reacții adverse care duc la deces. Reacțiile adverse care au dus la deces au fost pneumonita (0,60%), dispneea (0,40%), miocardita (0,40%), pneumonia (0,20%) și hipopotasemia (0,20%). Dintre cei 497 pacienți, 65,8% au fost expuși la tislelizumab mai mult de 6 luni, iar 37,8% au fost expuși mai mult de 12 luni.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în setul de date centralizat pentru pacienții tratați cu Tizveni în monoterapie (n = 1.534) și în asociere cu chimioterapie (n = 497) sunt prezentate în Tabelul 2. Reacțiile adverse sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă este definită ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse la administrarea Tizveni în monoterapie (n = 1 534) și în asociere cu chimioterapie (n = 497)

	Tislelizumab în monoterapie n = 1 534	Tislelizumab plus chimioterapie n = 497
Reacții adverse	Categoria de frecvență (Toate gradele)	Categoria de frecvență (Toate gradele)
Infecții și infestări		
Pneumonie ¹	Frecvente*	Foarte frecvente*
Tulburări hematologice și limfatice		
Anemie ²	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Trombocitopenie ³	Frecvente*	Foarte frecvente
Neutropenie ⁴	Frecvente	Foarte frecvente
Limfopenie ⁵	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări endocrine		
Hipotiroidism ⁶	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertiroidism ⁷	Frecvente	Foarte frecvente
Tiroidită ⁸	Frecvente	Mai puțin frecvente
Insuficiență suprarenală ⁹	Mai puțin frecvente	-
Hipofizită ¹⁰	Rare	-
Tulburări metabolice și de nutriție		
Hiperglicemie ¹¹	Frecvente	Foarte frecvente
Hiponatremie ¹²	Frecvente	Foarte frecvente
Hipopotasemie ¹³	Frecvente	Foarte frecvente
Diabet zaharat ¹⁴	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		
Sindrom Guillain-Barré	-	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare		
Uveită ¹⁵	Mai puțin frecvente	-

Tulburări cardiace		
Miocardită ¹⁶	Mai puțin frecvente	Frecvente*
Pericardită	Rare	-
Tulburări vasculare		
Hipertensiune ¹⁷	Frecvente	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Tuse	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispnee	Frecvente*	Foarte frecvente*
Pneumonită ¹⁸	Frecvente*	Foarte frecvente*
Tulburări gastro-intestinale		
Greață	Frecvente	Foarte frecvente
Diaree ¹⁹	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Stomatită ²⁰	Frecvente	Frecvente
Pancreatită ²¹	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Colită ²²	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări hepatobiliare		
Hepatită ²³	Frecvente*	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Erupții cutanate tranzitorii ²⁴	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Prurit	Foarte frecvente	Frecvente
Reacții cutanate grave ²⁵	Rare	-
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Artralgie	Frecvente	Foarte frecvente
Mialgie	Frecvente	Frecvente
Miozită ²⁶	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Artrită ²⁷	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Nefrită ²⁸	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Fatigabilitate ²⁹	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Scăderea poftei de mâncare	Foarte frecvente*	Foarte frecvente
Investigații diagnostice		
Valori crescute ale aspartat aminotransferazei în sânge	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Valori crescute ale alanin aminotransferazei în sânge	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Valori crescute ale bilirubinemiei ³⁰	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Valori crescute ale fosfatazei alcaline în sânge	Frecvente	Foarte frecvente
Valori crescute ale creatininei în sânge	Frecvente	Foarte frecvente

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		
Reacție asociată perfuzării ³¹	Mai puțin frecvente	Frecvente
1	Pneumonia include termenii agreeți de pneumonie, infecție a tractului respirator inferior, infecție bacteriană a tractului respirator inferior, pneumonie bacteriană, pneumonie fungică și pneumonia cu <i>pneumocystis jirovecii</i> .	
2	Anemia include termenii agreeți de anemie și scăderea valorilor hemoglobinei.	
3	Trombocitopenia include termenii agreeți de trombocitopenie și scăderea valorilor trombocitelor.	
4	Neutropenia include termenii agreeți de neutropenie și scăderea valorilor neutrofilelor.	
5	Limfopenia include termenii agreeți de limfopenie, scăderea valorilor numărului de limfocite și scăderea valorilor procentului de limfocite.	
6	Hipotiroidismul include termenii agreeți de hipotiroidism, scăderea valorii tiroxinei libere, scăderea valorii tri-iodotironinei libere, scăderea valorii tri-iodotironinei, hipotiroidism primar și scăderea valorii tiroxinei.	
7	Hipertiroidismul include termenii agreeți de hipertiroidism, scăderea valorii hormonului de stimulare a tiroidei, creșterea valorii tri-iodotironinei libere, creșterea valorii tiroxinei libere, creșterea valorii tiroxinei și creșterea valorii tri-iodotironinei.	
8	Tiroidita include termenii agreeți de tiroidită, tiroidită autoimună și tiroidită subacută.	
9	Insuficiența suprarenală include termenii agreeți de insuficiență suprarenală și insuficiență adrenocorticală secundară.	
10	Hipofizita include termenii agreeți de hipofizită și hipopituitarism.	
11	Hiperglicemia include termenii agreeți de hiperglicemie și creșterea valorilor glucozei din sânge.	
12	Hiponatremia include termenii agreeți de hiponatremie și scăderea valorilor sodiului din sânge.	
13	Hipopotasemia include termenii agreeți de hipopotasemie și scăderea valorilor potasiului din sânge.	
14	Diabetul zaharat include termenii agreeți de diabet zaharat, diabet zaharat de tip I și diabet autoimun latent la adulți.	
15	Uveita include termenii agreeți de uveită și irită.	
16	Miocardita include termenii agreeți de miocardită, miocardită mediată imun și miocardită autoimună.	
17	Hipertensiunea include termenii agreeți de hipertensiune, creșterea valorilor tensiunii arteriale și hipertensiune esențială.	
18	Pneumonita include termenii agreeți de pneumonită, boală pulmonară mediată imun, boală pulmonară interstițială și pneumonită organizantă.	
19	Diareea include termenii agreeți de diaree și scaune frecvente.	
20	Stomatita include termenii agreeți de stomatită, ulceratii la nivelul gurii și ulcer aftos.	
21	Pancreatita include termenii agreeți de amilazemie crescută, lipazemie crescută și pancreatită acută.	
22	Colita include termenii agreeți de colită și enterocolită mediată imun.	
23	Hepatita include termenii agreeți de hepatită, funcție hepatică anormală, hepatită mediată imun, leziuni hepatice și hepatită autoimună.	
24	Erupțiile cutanate tranzitorii includ termenii agreeți de erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate tranzitorii maculopapulare, eczemă, erupții cutanate tranzitorii eritematoase, dermatită, dermatită alergică, erupții cutanate tranzitorii papulare, urticarie, eritem, exfolierea pielii, erupții asociate administrării de medicamente, erupții cutanate tranzitorii maculare, psoriazis, erupții cutanate tranzitorii pustulare, dermatită acneiformă, erupții cutanate tranzitorii pruritice, keratoză lichenoidă, dermatita mâinii, dermatită mediată imun, erupții cutanate tranzitorii foliculare, dermatoză neutrofilă febrilă acută, eritem nodos și pemfigoid.	
25	Reacția cutanată severă include eritem polimorf.	
26	Miozita include termenii agreeți de miozită și miozită mediată imun.	
27	Artrita include termenii agreeți de artrită și artrită mediată imun.	
28	Nefrita include termenii agreeți de nefrită, glomeruloscleroză segmentară focală și nefrită mediată imun.	
29	Fatigabilitatea include termenii agreeți de fatigabilitate, astenie, stare generală de rău și letargie.	
30	Valorile crescute ale bilirubinemiei includ termenii agreeți de valori crescute ale bilirubinemiei, valori crescute ale bilirubinemiei conjugate, valori crescute ale bilirubinemiei neconjugate și hiperbilirubinemia.	
31	Reacția asociată perfuzării include termenii agreeți de reacție asociată perfuzării și reacție de hipersensibilitate asociată perfuzării.	
*inclusiv rezultate letale		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele de mai jos reflectă informațiile privind reacțiile adverse semnificative la medicament pentru tislelizumab în monoterapie, administrat în cadrul studiilor clinice. Detaliile privind reacțiile adverse semnificative pentru tislelizumab atunci când este administrat în asociere cu chimioterapie sunt prezentate doar dacă au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic în comparație cu tislelizumab în monoterapie.

Pneumonită mediată imun

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, pneumonita mediată imun a apărut la 4,3% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,3%), grad 2 (2,0%), grad 3 (1,5%), grad 4 (0,3%) și grad 5 (0,2%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 3,2 luni (interval: 1,0 zi până la 16,5 luni), iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 6,1 luni (interval: 1,0+ zi până la 22,8+ luni). + denotă o observație cenzurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 1,8% dintre pacienți și tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt la 1,8% dintre pacienți. Pneumonita s-a rezolvat la 45,5% dintre pacienți.

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, pneumonita s-a manifestat mai frecvent la pacienții cu un istoric de radioterapie toracică anterioară (6,3%) decât la pacienții care nu au primit radioterapie toracică anterioară (2,8%).

Pneumonita s-a manifestat la 9,1% dintre pacienții cu NSCLC tratați cu tislelizumab în asociere cu chimioterapia. La pacienții cu NSCLC tratați cu tislelizumab în monoterapie, pneumonita s-a manifestat la 6,0% dintre pacienți.

Hepatită mediată imun

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, hepatita mediată imun a apărut la 1,7% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,1%), grad 2 (0,5%), grad 3 (0,9%), grad 4 (0,1%) și grad 5 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 31,0 zile (interval: 8,0 zile până la 13,1 luni), iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 2,0 luni (interval: 1,0 zi până la 37,9+ luni). + denotă o observație cenzurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,4% dintre pacienți și tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt la 1,0% dintre pacienți pentru hepatită mediată imun. Hepatita s-a rezolvat la 50,0% dintre pacienți.

Reacții adverse cutanate mediate imun

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, reacțiile adverse cutanate mediate imun au apărut la 1,8% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,4%), grad 2 (0,8%), grad 3 (0,3%) și grad 4 (0,3%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 2,5 luni (interval: 7,0 zile până la 11,6 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 11,2 luni (interval: 4,0 zile până la 34,0+ luni). + denotă o observație cenzurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,3% dintre pacienți și tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt la 0,5% dintre pacienți. Reacțiile cutanate s-au rezolvat la 51,9% dintre pacienți.

Colită mediată imun

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, colita mediată imun a apărut la 0,7% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 2 (0,6%) și grad 3 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 6,0 luni (interval: 12,0 zile până la 14,4 luni), iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 28,0 zile (interval: 9,0 zile până la 3,6 luni). Tislelizumabul nu a fost întrerupt definitiv la niciun pacient și tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt la 0,6% dintre pacienți. Colita s-a rezolvat la 81,8% dintre pacienți.

Miozită mediată imun/rabdomioliză

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, miozita mediată imun/rabdomioliza a apărut la 0,9% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,2%), grad 2 (0,3%), grad 3 (0,3%) și grad 4 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 1,8 luni (interval: 15,0 zile până la 17,6 luni), iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 2,1 luni (interval: 5,0 zile până la 11,2+ luni). + denotă o observație cenzurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,2% dintre pacienți și tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt la 0,7% dintre pacienți. Miozita/rabdomioliza s-a rezolvat la 57,1% dintre pacienți.

Endocrinopatii mediate imun

Tulburări tiroidiene

Hipotiroidism:

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, hipotiroidismul a apărut la 7,6% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (1,4%), grad 2 (6,1%) și grad 4 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 3,7 luni (interval: 0 zile până la 16,6 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 15,2 luni (interval: 12,0 zile până la 28,6+). + denotă o observație cenzurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab nu a fost întrerupt definitiv la niciun pacient și tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt la 0,4% dintre pacienți. Hipotiroidismului s-a rezolvat la 31,9% dintre pacienți.

Hipertiroidism:

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, hipertiroidismul a apărut la 0,3% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,1%) și grad 2 (0,3%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 31,0 zile (interval: 19,0 zile până la 14,5 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 1,4 luni (interval: 22,0 zile până la 4,0+ luni). + denotă o observație cenzurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,1% dintre pacienți și tratamentul cu tislelizumab nu a fost întrerupt la niciun pacient. Hipertiroidismul s-a rezolvat la 80,0% dintre pacienți.

Tiroidită:

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, tiroidita a apărut la 0,8% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,2%) și grad 2 (0,6%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 2,0 luni (interval: 20,0 zile până la 20,6 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare nu a putut fi evaluată pe baza datelor disponibile în prezent (interval: 22,0 zile până la 23,1+ luni). + denotă o observație cenzurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab nu a fost întrerupt definitiv la niciun pacient și tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt la 0,1% dintre pacienți. Tiroidita s-a rezolvat la 16,7% dintre pacienți.

Insuficiență suprarenală

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, insuficiența suprarenală a apărut la 0,3% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 2 (0,1%), grad 3 (0,1%) și grad 4 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 3,1 luni (interval: 1,3 luni până la 11,6 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare nu a putut fi evaluată pe baza datelor disponibile în prezent (interval: 1 lună până la 6,5+ luni). + denotă o observație cenzurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab nu a fost întrerupt definitiv la niciun pacient și tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt la 0,2% dintre pacienți. Insuficiența suprarenală s-a rezolvat la 25,0% dintre pacienți.

Hipofizită

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, hipopituitarismul (grad 2) a apărut la 0,1% dintre pacienți.

Diabet zaharat de tip 1

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, diabetul zaharat de tip 1 a apărut la 0,4% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,1%) și grad 3 (0,3%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 2,5 luni (interval: 33,0 zile până la 13,8 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare nu a putut fi evaluată pe baza datelor disponibile în prezent (interval: 4,0 zile până la 19,9+ luni). + denotă o observație cenzurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,1% dintre pacienți și tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt la 0,1% dintre pacienți. Diabetul zaharat de tip 1 s-a rezolvat la 16,7% dintre pacienți.

Nefrită mediată imun și disfuncție renală

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, nefrita mediată imun și disfuncția renală au apărut la 0,7% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 2 (0,3%), grad 3 (0,2%), grad 4 (0,1%) și grad 5 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 1,2 luni (interval: 3,0 zile până la 5,7 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 1,9 luni (interval: 3,0+ zile până la 16,2+ luni). + denotă o observație cenzurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,3% dintre pacienți și tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt la 0,3% dintre pacienți. Nefrita mediată pe cale imunitară și disfuncția renală s-au rezolvat la 50,0% dintre pacienți.

Miocardită mediată imun

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, miocardita mediată imun a apărut la 0,5% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,1%), grad 2 (0,1%), grad 3 (0,2%) și grad 4 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 1,6 luni (interval: 14,0 zile până la 6,1 luni), iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 5,1 luni (interval: 4,0 zile până la 7,6+ luni). Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,3% dintre pacienți și tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt la 0,2% dintre pacienți. Miocardita s-a rezolvat la 57,1% dintre pacienți.

Miocardita s-a manifestat la 1,4% dintre pacienții tratați cu tislelizumab în asociere cu chimioterapia, inclusiv gradul 5 (0,4%).

Reacții legate de perfuzare

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, reacțiile legate de perfuzare au apărut la 3,5% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 3 (0,3%). Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,1% dintre pacienți și tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt la 0,5% dintre pacienți.

Anomalii de laborator

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, proporțiile pacienților care au prezentat modificări de la valorile inițiale la valori anormale de grad 3 sau 4 ale analizelor de laborator au fost după cum urmează: 0,1% pentru creșterea valorii hemoglobinei, 4,4% pentru scăderea valorii hemoglobinei, 0,9% pentru scăderea numărului de leucocite, 8,5% pentru scăderea numărului de limfocite, 0,07% pentru creșterea numărului de limfocite, 1,7% pentru scăderea numărului de neutrofile, 1,1% pentru scăderea numărului de trombocite, 2,02,3% pentru valori crescute ale alanin aminotransferazei, 0,4% pentru scăderea valorilor albuminei, 2,3% pentru valori crescute ale fosfatazei alcaline, 3,2% pentru creșterea aspartat aminotransferazei, 2,2% pentru creșterea valorii bilirubinei, 2,0% pentru creșterea valorii creatinkinazei, 0,9% pentru valori crescute ale creatininei, 0,9% pentru valori crescute ale potasiului, 2,2% pentru valori scăzute ale potasiului, 0,1% pentru valori crescute ale sodiului, 5,7% pentru valori scăzute ale sodiului.

La pacienții tratați cu tislelizumab în asociere cu chimioterapie, proporțiile pacienților care au prezentat o schimbare de la valorile inițiale la valori anormale de grad 3 sau 4 a analizelor de laborator au fost după cum urmează: 14,2% pentru scăderea valorii hemoglobinei, 17,3% pentru scăderea numărului de leucocite, 41,2% pentru scăderea numărului de neutrofile, 19% pentru scăderea numărului de trombocite, 3,1% pentru valori crescute ale alanin aminotransferazei, 0,9% pentru creșterea valorilor fosfatazei alcaline, 3,4% pentru creșterea valorilor aspartat aminotransferazei, 0,6% pentru valori crescute ale bilirubinei, 1,6% pentru valori crescute ale creatinkinazei, 2,5% pentru valori crescute ale creatininei, 2,8% pentru valori crescute ale potasiului, 10,2% pentru valori scăzute ale potasiului, 0,6% pentru valori crescute ale sodiului, 18,9% pentru valori scăzute ale sodiului.

Imunogenitate

Dintre cei 1 916 pacienți evaluabili cu anticorpi antimedicament (*antidrug antibodies* - ADA), tratați cu doza recomandată de 200 mg o dată la fiecare 3 săptămâni, 18,3% dintre pacienți au fost testați pozitiv pentru ADA rezultați în urma tratamentului și au fost detectați anticorpi neutralizanți (*neutralising antibodies* - NAbs) la 0,9% dintre pacienți. Analiza farmacocinetică la nivelul populației a arătat că statusul ADA a fost o covariată semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește clearance-ul; cu toate acestea, prezența ADA împotriva tislelizumab rezultați în urma tratamentului pare să nu aibă niciun impact semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii sau eficacității.

Printre pacienții evaluabili din punct de vedere al ADA, au fost observate următoarele frecvențe ale evenimentelor adverse (EA) pentru populația pozitivă pentru ADA comparativ, respectiv, cu populația negativă pentru ADA: EA de gradul ≥ 3 50,9 % față de 39,3%, evenimente adverse grave (EAG) 37,1% față de 29,7%, EA care duc la întreruperea tratamentului 10,8% față de 10,2% (pentru monoterapie). EA de grad ≥ 3 85,6% față de 78,2%, EAG 45,9% față de 38,2%, EA care conduc la întreruperea tratamentului 13,5% față de 13,3% (pentru terapia în asociere). Pacienții care au dezvoltat ADA proveniți din tratament au tins să aibă o stare de sănătate mai precară și caracteristici ale bolii la intrarea în studiu care pot să deruteze interpretarea analizei privind siguranța. Datele disponibile nu permit tragerea unor concluzii ferme cu privire la diferențele tipare ale reacțiilor adverse la medicament.

Vârșnici

Nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește siguranța tislelizumabului în monoterapie între pacienții cu vârsta <65 ani și pacienții cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 ani. Datele pentru pacienții cu vârsta de 75 ani și peste această vârstă sunt prea limitate pentru a trage concluzii cu privire la această populație.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există informații despre supradozajul cu tislelizumab. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați atent pentru semne sau simptome ale reacțiilor adverse la medicament și trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Anticorpi monoclonali și conjugați de medicamente cu anticorpi, codul ATC: L01FF09

Mecanism de acțiune

Tislelizumab este o variantă umanizată de anticorp monoclonal împotriva PD-1 de tip imunoglobulină G4 (IgG4), care se leagă de domeniul extracelular al PD-1 uman. Acesta blochează competitiv legarea atât a PD-L1, cât și a PD-L2, inhibând semnalizarea negativă mediată de PD-1 și îmbunătățind activitatea funcțională la nivelul celulelor T în analizele celulare *in vitro*.

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Tratamentul de primă intenție al NSCLC non-scuamos: BGB-A317-304

BGB-A317-304 a fost un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3, desfășurat pentru a investiga eficacitatea și siguranța tislelizumab în asociere cu platină-pemetrexed comparativ cu platină-pemetrexed în monoterapie ca tratament de primă intenție la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, cu NSCLC non-scuamos în stadiu avansat local, care nu au fost eligibili pentru rezecție chirurgicală sau chimioterapie pe bază de platină, sau cu NSCLC non-scuamos în stadiu metastatic.

Studiul a exclus pacienții cu metastaze cerebrale sau leptomeningiene active, mutații EGFR cunoscute sau translocării ALK sensibile la terapiile țintite cu inhibitori disponibili, boală autoimună activă sau orice afecțiune care necesită tratament sistemic fie cu corticosteroizi (>10 mg de prednison zilnic sau echivalent), fie cu alte imunosupresoare.

Un total de 334 pacienți au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra tislelizumab 200 mg în asociere cu pemetrexed 500 mg/m² și carboplatin AUC 5 mg/ml/minut sau cisplatin 75 mg/m² (brațul T+PP, n = 223) sau pemetrexed 500 mg/m² și carboplatin AUC 5 mg/ml/minut sau cisplatin 75 mg/m² (brațul PP, n = 111). Alegerea platinei (cisplatin sau carboplatin) a fost la discreția investigatorului.

Tratamentul a fost administrat în decursul unui ciclu de 3 săptămâni. După administrarea a 4, 5 sau 6 cicluri de chimioterapie sau tislelizumab în asociere cu chimioterapie, la discreția investigatorului, pacienților din brațul T+PP li s-a administrat tislelizumab 200 mg în asociere cu pemetrexed 500 mg/m² în decursul unui ciclu de 3 săptămâni, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile; pacienților din brațul PP li s-a administrat pemetrexed 500 mg/m² în monoterapie până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, iar celor cu progresie a bolii confirmată de Comitetul Independent de Examinare (*Independent Review Committee - IRC*) li s-a oferit opțiunea de a trece la administrarea tislelizumab în monoterapie în decursul unui ciclu de 3 săptămâni.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PD-L1 în celulele tumorale (*tumour cells - TC*) (<1% față de 1% până la 49% față de ≥50%) și stadiul bolii (IIIB față de IV), conform clasificării din American Joint Committee on Cancer (AJCC), ediția a 7a a Cancer Staging Manual. Expresia PD-L1 a fost evaluată într-un laborator central, folosind testul Ventana PD-L1 (SP263), care a identificat colorarea PD-L1 la nivelul celulelor tumorale. Evaluările au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 6 luni, apoi la fiecare 9 săptămâni în următoarele 6 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni.

Caracteristicile de bază ale pacienților din studiul BGB-A317-304 au fost: vârsta mediană de 61 de ani (interval: 25-75), 29% vârsta de 65 ani sau peste această vârstă; 74% bărbați; 100% asiatici (toți înrolați în China); 23,4% cu ECOG PS de 0 și 76,6% cu ECOG PS de 1; 18,3% cu stadiu de boală IIIB; 26,6% cu status necunoscut al rearanjării ALK și 73,4% cu rearanjare ALK negativă; 36,2% nu au fumat niciodată; 5,4% cu metastaze cerebrale. Caracteristicile care cuprind vârsta, sexul, statusul ECOG PS, statusul de fumător, scorul TC PD-L1 și tratamente antineoplazice anterioare au fost echilibrate între brațele de tratament.

Obiectivul final principal privind eficacitatea a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) conform RECIST v1.1 și conform IRC în cadrul analizei intenției de tratare (*intent to treat* - ITT). Obiectivele secundare privind eficacitatea au inclus supraviețuirea globală (SG), rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR) conform IRC și conform investigatorului.

Studiul și-a atins obiectivul final principal la analiza interimară (data centralizării datelor de 23 ianuarie 2020 și durata mediană a supravegherii de 9,8 luni), evidențiind o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP la nivelul T+PP în comparație cu PP. Riscul relativ stratificat a fost de 0,65 (Î 95%: 0,47, 0,91; p = 0,0054), cu o medie a SFP de 9,7 luni cu T+PP și 7,6 luni cu PP.

Rezultatele eficacității din analiza finală (data centralizării datelor de 26 octombrie 2020 și durata mediană de supraveghere de 16,1 luni) au coincis cu cele ale analizei interimare.

Printre cei 334 de pacienți din studiul BGB-A317-304, 110 (33%) pacienți au avut o expresie a PD-L1 în celulele tumorale $\geq 50\%$. Dintre aceștia, 74 de pacienți s-au aflat în grupul cu tislelizumab și chimioterapie și 36 de pacienți s-au aflat în grupul cu placebo și chimioterapie. Rezultatele eficacității la pacienții cu expresie a PD-L1 în celulele tumorale $\geq 50\%$ din analiza finală sunt prezentate în Tabelul 3 și curba Kaplan-Meier pentru SFP și SG sunt prezentate în Figurile 1 și, respectiv, 2.

Tabelul 3 Rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului BGB-A317-304 la pacienți cu expresie a PD-L1 $\geq 50\%$

Obiectiv final	Tislelizumab + Pemetrexed + Platină (N = 74)	Pemetrexed + Platină (N = 36)
SFP		
Evenimente, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
SFP mediană (luni) (Î 95%)	14,6 (11,5, NE)	4,6 (3,5, 9,7)
Risc relativ stratificat ^a (Î 95%)	0,31 (0,18, 0,55)	
SG		
Decese, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
SG mediană (luni) (Î 95%)	NE (NE, NE)	13,1 (5,6, NE)
Risc relativ stratificat ^a (Î 95%)	0,39 (0,22, 0,71)	
Cel mai bun răspuns general, n (%)^b		
RRO^b, n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
Î 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 mediană (luni) (Î 95%)	NE (13,2, NE)	8.5 (3.3, NE)
SFP = supraviețuire fără progresia bolii; Î = interval de încredere; SG = supraviețuirea generală; RRO = rata răspunsului obiectiv; RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial; DR = durata răspunsului; NE = nu se poate estima. Medianele au fost estimate prin metoda Kaplan-Meier, cu Î 95% estimat utilizând metoda Brookmeyer and Crowley.		
^a Riscul relativ a fost estimat din modelul stratificat Cox cu grupa în care s-a administrat pemetrexed+platină ca grupă de referință și stratificat în funcție de stadiul bolii (IIIB față de IV).		
^b SFP s-a bazat pe evaluarea IRC și RRO/DR s-a bazat pe răspunsul confirmat de IRC.		
^c Î 95% a fost calculat utilizând metoda Clopper-Pearson.		

Figura 1 Grafic Kaplan-Meier pentru SFP în BGB-A317-304 la pacienții cu PD-L1 ≥50%

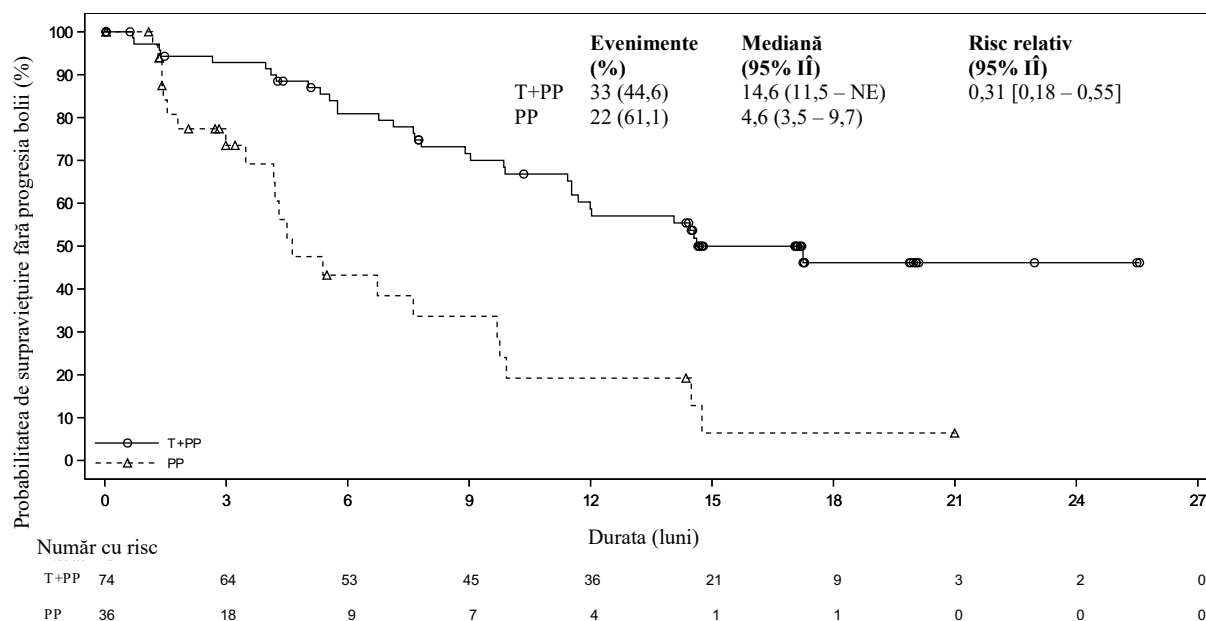
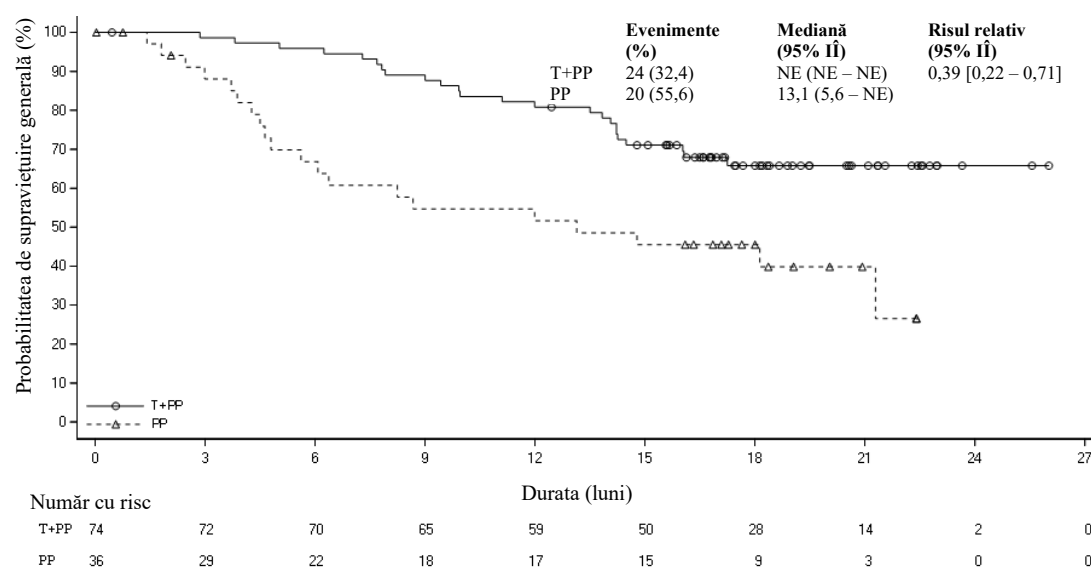


Figura 2 Grafic Kaplan-Meier pentru SG în BGB-A317-304 la pacienții cu PD-L1 ≥50%



Tratamentul de primă intenție al NSCLC non-scuamos: BGB-A317-307

BGB-A317-307 a fost un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3, desfășurat pentru a compara eficacitatea și siguranța tislelizumab în asociere cu paclitaxel plus carboplatin sau nab-paclitaxel plus carboplatin cu cea a paclitaxel plus carboplatin în monoterapie, ca tratament de primă intenție la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, cu NSCLC non-scuamos în stadiu avansat local, care nu au fost eligibili pentru rezecție chirurgicală sau chimioterapie pe bază de platină, sau cu NSCLC non-scuamos în stadiu metastatic.

Studiul a exclus pacienții cu metastaze cerebrale sau leptomeningiene active, mutații EGFR cunoscute sau translocații ALK sensibile la terapiile țintite cu inhibitori disponibili, boală autoimună activă sau orice afecțiune care necesită tratament sistemic fie cu corticosteroizi (>10 mg de prednison zilnic sau echivalent), fie cu alte imunosupresoare.

Un total de 360 pacienți au fost randomizați (1:1:1) pentru a li se administra tislelizumab 200 mg în asociere cu paclitaxel 175 mg/m² și carboplatin AUC 5 mg/ml/min (brațul de tratament T+PC, n = 120), sau tislelizumab 200 mg în asociere cu nab-paclitaxel 100 mg/m² și carboplatin ASC 5 mg/ml/minut (brațul de tratament T+nPC, n = 119), sau paclitaxel 175 mg/m² și carboplatin ASC 5 mg/ml/minut (brațul de tratament PC, n = 121).

Tratamentul a fost administrat în decursul unui ciclu de 3 săptămâni, până când pacientul a finalizat administrarea a 4 până la 6 cicluri de chimioterapie sau tislelizumab în asociere cu chimioterapie, la discreția investigatorului. Pacienților din brațele de tratament T+nPC și T+PC li s-a administrat tislelizumab până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Pacienților din brațul PC care au prezentat progresia bolii li s-a oferit opțiunea de a trece la administrarea tislelizumab în monoterapie în decursul unui ciclu de 3 săptămâni.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PD-L1 în celulele tumorale (TC) (<1% față de 1% până la 49% față de ≥50%) și stadiul bolii (IIIB față de IV), conform clasificării din American Joint Committee on Cancer (AJCC), ediția a 7a a Cancer Staging Manual. Expresia PD-L1 a fost evaluată într-un laborator central, folosind testul Ventana PD-L1 (SP263), care a identificat colorarea PD-L1 la nivelul celulelor tumorale. Evaluările au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni pentru primele 6 luni, apoi la fiecare 9 săptămâni pentru restul perioadei din primul an, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii.

Caracteristicile de bază ale populației studiate au fost: vârsta mediană de 62.0 ani (interval: 34 până la 74), 35,3% vârsta de 65 ani sau peste această vârstă; 91,7% bărbați; 100% asiatici (toți înrolați în China), 23,6% cu ECOG PS de 0 și 76,4% cu ECOG PS de 1; 33,9% diagnosticați în stadiul IIIB și 66,1% în stadiul IV la momentul inițial; 16,4% nu au fumat niciodată; 38,3% cu scor TC PD-L1 <1%, 25,3% cu scor TC PD-L1 ≥1% și ≤49%, 34,7% cu scor TC PD-L1 ≥50%. Caracteristicile care cuprind vârsta, sexul, stadiul ECOG PS, statusul de fumător, expresia PD-L1 și tratamente antineoplazice anterioare au fost echilibrate între brațele de tratament.

Obiectivul final principal privind eficacitatea a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) conform evaluării IRC conform RECIST v1.1 în analiza ITT, care a fost testată secvențial în brațele T+PC față de PC și brațele T+nPC față de PC. Obiectivele secundare privind eficacitatea au inclus supraviețuirea globală (SG), rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR) conform IRC și conform investigatorului.

Studiul și-a atins obiectivul final principal la analiza interimară (data centralizării datelor de 6 decembrie 2019 și durata mediană a urmăririi de 8,4 luni), evidențiind o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP la administrarea tislelizumab în asociere cu paclitaxel și carboplatin (brațul T+PC) și a tislelizumab în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatin (brațul T+nPC) în comparație cu paclitaxel și carboplatin în monoterapie (brațul PC). RR stratificat (brațul T+PC față de brațul PC) a fost de 0,48 (95% ÎI: 0,34, 0,69; p <0,0001). RR stratificat (brațul T+nPC față de brațul PC) a fost de 0,45 (95% CI: 0,32, 0,64; p <0,0001). SFP mediană a fost de 7,6 luni în brațul T+PC, 7,6 luni în brațul T+nPC și 5,4 luni în brațul PC.

Analiza finală (data centralizării datelor de 30 septembrie 2020 și durata mediană de supraveghere de 16,7 luni) a demonstrat rezultatele constante ale analizei interimare.

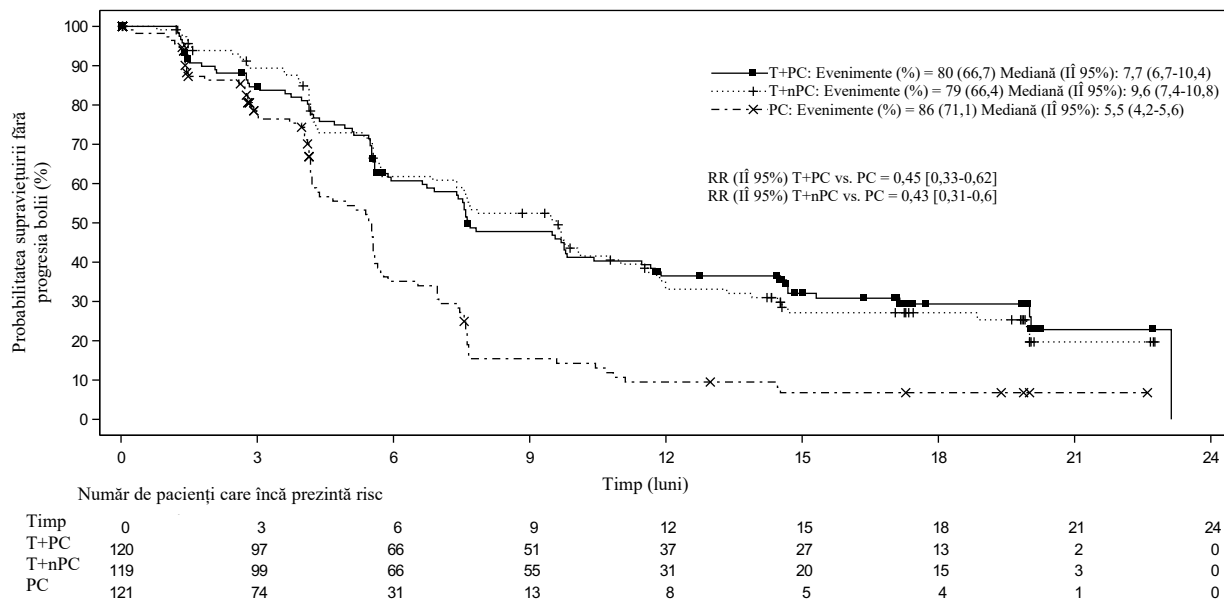
Rezultatele eficacității pentru analiza finală sunt indicate în Tabelul 4, Figura 3 și Figura 4.

Tabelul 4 Rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului BGB-A317-307

Obiectiv final	Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatin (n = 120)	Tislelizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin (n = 119)	Paclitaxel + Carboplatin (n = 121)
SFP			
Evenimente, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
SFP mediană (luni) (Î 95%)	7,7 (6,7, 10,4)	9,6 (7,4, 10,8)	5,5 (4,2, 5,6)
Risc relativ stratificat ^a (Î 95%)	0,45 (0,33, 0,62)	0,43 (0,31, 0,60)	-
SG			
Decese, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
SG mediană (luni) (Î 95%)	22,8 (19,1, NE)	NE (18,6, NE)	20,2 (16,0, NE)
Risc relativ stratificat (Î 95%)	0,68 (0,45, 1,01)	0,75 (0,50, 1,12)	-
RRO^b			
RRO, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
Î 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 mediană (luni) (Î 95%)	13,2 (7,85, 18,79)	10,4 (8,34, 17,15)	4,8 (4,04, 5,72)
SFP = supraviețuire fără progresia bolii; Î = interval de încredere; SG = supraviețuirea generală; RRO = rata răspunsului obiectiv; RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial; DR = durata răspunsului; NE = nu se poate estima.			
^a Stratificat conform factorilor de stratificare: stadiul bolii (IIIB față de IV) și expresia PD-L1 în celula tumorală (≥50% TC față de 1% până la 49% TC față de <1% TC).			
^b SFP s-a bazat pe evaluarea IRC, iar RRO/DR s-a bazat pe răspunsul confirmat de IRC			

Figura 3 Grafic Kaplan-Meier pentru SFP în cadrul studiului BGB-A317-307 conform IRC

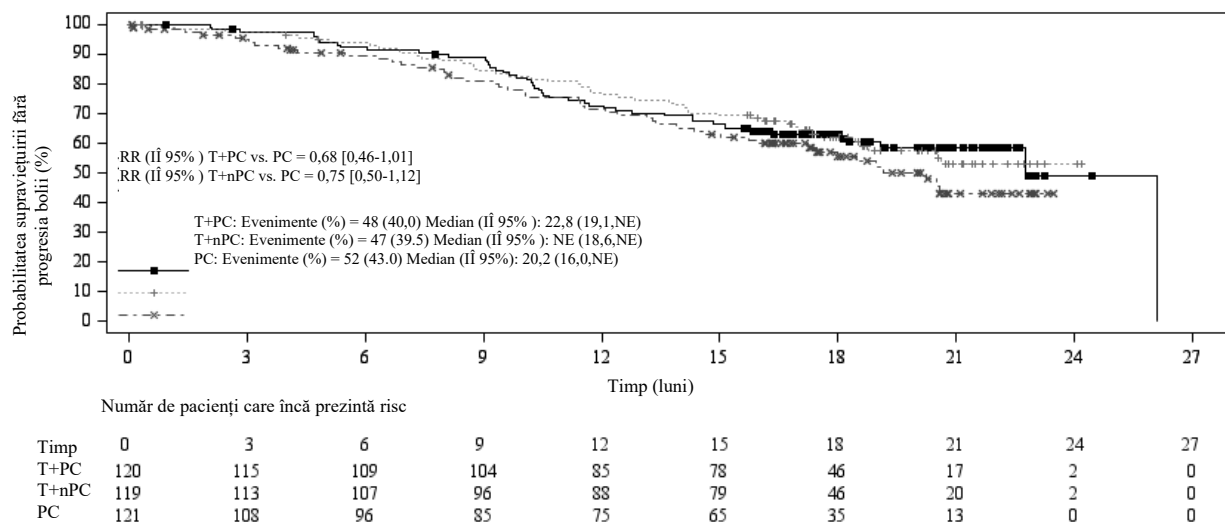
Brățul T+PC față de brățul T+nPC față de brățul PC



Î = interval de încredere; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatin; PC = paclitaxel+carboplatin.

Figura 4 Grafic Kaplan-Meier pentru SFP în cadrul studiului BGB-A317-307

Brațul T+PC față de brațul T+nPC față de brațul PC



ÎI = interval de încredere; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatin; PC = paclitaxel+carboplatin, NE – nu se poate estima

Analizele de subgrup au demonstrat un efect constant al tratamentului prin prisma SFP în subgrupurile demografice și de prognostic majore, inclusiv expresia PD-L1 <1%, 1 până la 49% și ≥50% și stadiile bolii IIIB și IV:

- pentru T+PC, cu SFP a SG de 0,57 (95% ÎI, RR = 0,34, 0,94) pentru PD-L1 <1%, 0,40 (95% ÎI, RR = 0,21, 0,76) pentru 1 până la 49% și 0,44 (95% ÎI, RR = 0,26, 0,75) pentru ≥50%
- pentru T+nPC, cu SFP a SG de 0,65 (95% ÎI, RR = 0,40, 1,06) pentru PD-L1 <1%, 0,40 (95% ÎI, RR = 0,22, 0,74) pentru 1 până la 49% și 0,33 (95% CI, RR = 0,18, 0,59) pentru ≥50%

Tratamentul de a doua intenție pentru NSCLC non-scuamos: BGB-A317-303

BGB-A317-303 a fost un studiu multicentric, randomizat, deschis, de fază 3, desfășurat pentru a investiga eficacitatea și siguranța tislelizumab comparativ cu docetaxel la pacienții cu NSCLC în stadiu avansat local (scuamos sau non-scuamos), care au prezentat progresia bolii pe parcursul administrării unei scheme anterioare de tratament pe bază de platină sau după administrarea acesteia.

Studiul a exclus pacienții cu mutații EGFR cunoscute sau translocării ALK, cărora li s-a administrat anterior tratament cu inhibitori ai PD-(L)1 sau tratament cu inhibitori ai CTLA-4, boală autoimună activă sau orice afecțiune care necesită tratament sistemic fie cu corticosteroizi (>10 mg de prednison zilnic sau echivalent), fie cu alte imunosupresoare.

Un total de 805 pacienți a fost randomizat (2:1) pentru a li se administra tislelizumab 200 mg intravenos, la interval de 3 săptămâni (n = 535) sau docetaxel 75 mg/m² intravenos, la interval de 3 săptămâni (n = 270). Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologie (scuamos față de non-scuamos), linii terapeutice (de a doua intenție sau de a treia intenție) și expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale (TC) (≥25% față de <25%). Administrarea docetaxel și tislelizumab a continuat până la progresia bolii, conform evaluării de către investigator și conform RECIST v1.1 sau până la apariția toxicității inacceptabile. Expresia PD-L1 a fost evaluată într-un laborator central, folosind testul Ventana PD-L1 (SP263), care a identificat colorarea PD-L1 la nivelul celulelor tumorale. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 9 săptămâni timp de 52 săptămâni după randomizare, și au continuat ulterior la interval de 12 săptămâni. Statusul supraviețuirii a fost urmărit la fiecare 3 luni de la întreruperea tratamentului de studiu.

Caracteristicile de bază ale populației studiate au fost: vârsta mediană de 61 ani (interval: 28 până la 88), 32,4% vârsta de 65 ani sau peste această vârstă, 3,2% vârsta de 75 ani sau peste această vârstă; 77,3% bărbați; 17,0% caucazieni și 79,9% asiatici; 20,6% cu status ECOG PS de 0 și 79,4% cu status ECOG PS de 1; 85,5% cu boală în stadiu metastatic; 30,3% nu au fumat niciodată; 46,0% cu histologie scuamoasă și 54,0% cu histologie non-scuamoasă; 65,8% cu status EGFR de tip sălbatic și 34% cu status EGFR necunoscut; 46,1% cu status ALK de tip sălbatic și 53,9% cu status ALK necunoscut; 7,1% cu metastaze cerebrale tratate anterior.

57,0% dintre pacienți au prezentat un scor PD-L1 TC <25% și 42,5% au prezentat un scor PD-L1 TC ≥25%. Tuturor pacienților li s-a administrat anterior o schemă dublă de tratament cu platină: la 84,7% dintre pacienți s-a administrat anterior o schemă de tratament, la 15,3% s-au administrat anterior două scheme de tratament.

Obiectivele finale dual-principale privind eficacitatea au fost SG în seturile de analiză ITT și scorul TC PD-L1 ≥25%. Obiectivele finale suplimentare privind eficacitatea au inclus SFP, RRO și DR evaluate de investigator.

BGB-A317-303 a îndeplinit obiectivele finale dual-principale ale SG în seturile de analiză ITT și PD-L1 ≥25%. La analiza interimară prespecificată (data centralizării datelor de 10 august 2020, cu o durată mediană de supraveghere de 11,7 luni), la populația ITT a fost observată o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG. Rezultatele au favorizat brațul cu tislelizumab (stratificare RR = 0,64; ÎI 95%: 0,53, 0,78; p < 0,0001). SG mediană a fost de 17,2 luni pentru brațul cu tislelizumab și 11,9 luni pentru brațul cu docetaxel. La finalul analizei (data centralizării datelor 15 iulie 2021 cu o durată mediană a urmăririi de 14,2 luni), o îmbunătățire semnificativă clinic a SG a fost observată la setul de analiză a PD-L1 ≥25% care favorizează brațul cu tislelizumab (RR = 0,53; 95% ÎI: 0,41, 0,70; p < 0,0001), SG mediană fiind de 19,3 luni pentru brațul cu tislelizumab și 11,5 luni pentru brațul cu docetaxel.

Analiza finală (data centralizării datelor de 15 iulie 2021 și durată mediană a urmăririi de 14,2 luni) a evidențiat rezultate privind eficacitatea constante în rândul populației ITT comparativ cu analiza interimară.

Tabelul 5 și Figura 5 sintetizează rezultatele privind eficacitatea în cadrul studiului BGB-A317-303 (set de analiză ITT) la analiza finală.

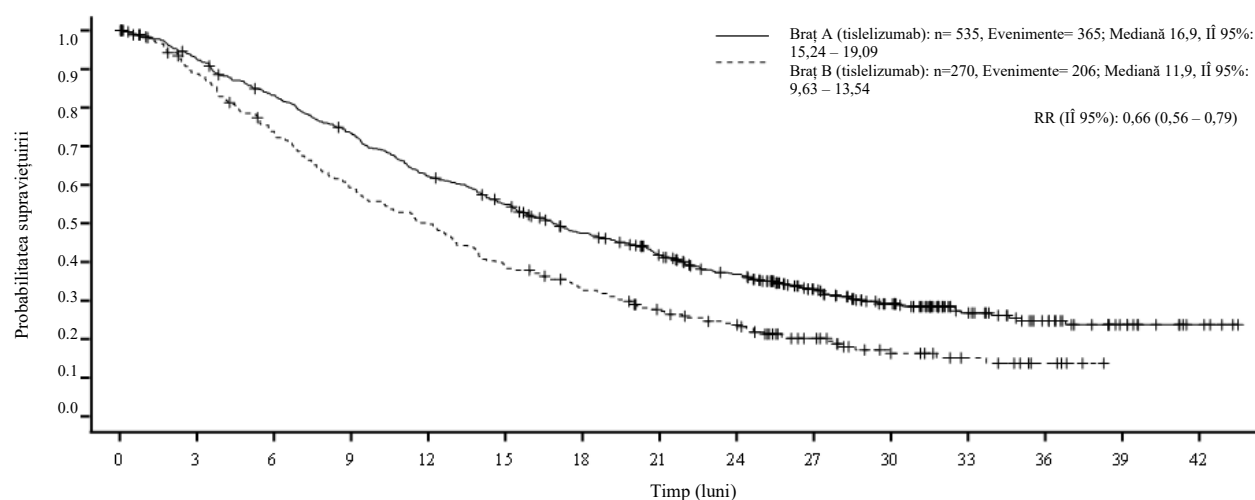
Tabelul 5 Rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului BGB-A317-303

Obiectiv final	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxel (n = 270)
SG		
Decese, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
SG mediană (luni) (ÎI 95%)	16,9 (15,24, 19,09)	11,9 (9,63, 13,54)
Risc relativ (ÎI 95%) ^{a, b}	0,66 (0,56, 0,79)	
SFP		
Evenimente, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
SFP mediană (luni) (ÎI 95%)	4,2 (3,88, 5,52)	2,6 (2,17, 3,78)
Risc relativ ^a (ÎI 95%)	0,63 (0,53, 0,75)	
RRO (%) (ÎI 95%)^c	20,9 (17,56, 24,63)	3,7 (1,79, 6,71)
Cel mai bun răspuns general^c		
RC (%)	1,7	0,4
RP (%)	19,3	3,3
DR^c		
DR mediană (luni) (ÎI 95%)	14,7 (10,55, 21,78)	6,2 (4,11, 8,31)

SG = supraviețuire generală; Î = interval de încredere; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RRO = rata răspunsului obiectiv; RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial; DR = durata răspunsului. Medianele au fost estimate prin metoda Kaplan-Meier, cu Î 95% estimat utilizând metoda Brookmeyer and Crowley.

- ^a Riscul relativ a fost estimat din modelul stratificat Cox, cu grupul în care s-a administrat docetaxel ca grup de referință.
- ^b Stratificat conform factorilor de stratificare: histologie (scuamos față de non-scuamos), linii de terapie (de a doua intenție față de a treia intenție) și expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale (scor PD-L1 $\geq 25\%$ față de scor PD-L1 $< 25\%$).
- ^c Confirmat de investigator.

Figura 5 Grafic Kaplan-Meier pentru SG în cadrul studiului BGB-A317-303 (setul de analiză ITT)



Număr de pacienți cu risc

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

Analizele de subgrup prespecificate au demonstrat un efect constant al tratamentului privind SG în favoarea tislelizumab în subgrupurile majore demografice și de prognostic.

Tabelul 6 prezintă rezultatele privind eficacitatea pentru SG în funcție de expresia tumorală a PD-L1 ($< 25\%$ TC, $\geq 25\%$ TC) în analizele de subgrup prespecificate.

Tabelul 6 Rezultatele privind eficacitatea prin prisma SG în funcție de expresia tumorală a PD-L1 ($< 25\%$ TC, $\geq 25\%$ TC) în cadrul studiului BGB-A317-304

	Brațul cu tislelizumab n = 535	Brațul cu docetaxel n = 270
Expresia PD-L1 în celule tumorale $< 25\%$, n	307	152
Evenimente, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
SG mediană (luni) (Î 95%)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Risc relativ ^a (Î 95%)	0,79 (0,64, 0,99)	
Expresia PD-L1 în celule tumorale $\geq 25\%$, n	227	115
Evenimente, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
SG mediană (luni) (Î 95%)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2, 13,5)
Risc relativ (Î 95%)	0,54 (0,41, 0,71)	

^a Risc relativ și Î 95% asociat au fost estimate din modelul nestratificat Cox.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tislelizumab la toate subgrupurile de copii și adolescenți în tratamentul neoplaziilor maligne (cu excepția sistemului nervos central, țesut hematopoietic și țesutului limfoid) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (PK) tislelizumab a fost evaluată pentru Tizveni atât în monoterapie, cât și în asociere cu chimioterapie.

Farmacocinetica tislelizumab a fost caracterizată utilizând analiza farmacocinetică populațională cu date concentrate de la 2 596 pacienți, cu neoplazii în stadiu avansat, cărora li s-au administrat doze de tislelizumab de 0,5 până la 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni, 2,0 și 5,0 mg/kg la interval de 3 săptămâni și 200 mg la interval de 3 săptămâni.

Perioada de timp până la atingerea nivelului stării de echilibru de 90% este de aproximativ 84 zile (12 săptămâni) după administrarea dozelor de 200 mg la interval de 3 săptămâni și raportul de acumulare la starea de echilibru a expunerii farmacocinetice pentru tislelizumab este aproximativ dublu.

Absorbție

Tislelizumab este administrat intravenos și, prin urmare, este biodisponibil complet și imediat.

Distribuție

O analiză farmacocinetică populațională indică faptul că volumul de distribuție la starea de echilibru este de 6,42 l, valoare specifică anticorpilor monoclonali cu distribuție limitată.

Metabolizare

Se anticipează descompunerea tislelizumab în peptide mici și aminoacizi pe căi catabolice.

Eliminare

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, clearance-ul tislelizumab a fost de 0,153 l/zi, cu o variabilitate interindividuală de 26,3% și media geometrică a timpului de înjumătățire terminal a fost de aproximativ 23,8 zile, cu un coeficient de variație (CV) de 31%.

Liniaritate/Non-liniaritate

La schemele de dozare de 0,5 mg/kg până la 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni (inclusiv 200 mg la interval de 3 săptămâni), s-a observat că farmacocinetica tislelizumab este liniară și expunerea este proporțională cu doza.

Grupe speciale de pacienți

În analizele farmacocinetice populaționale au fost evaluate efectele diverselor covariate asupra farmacocineticii tislelizumab. Următorii factori nu au avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la tislelizumab: vârsta (interval 18 până la 90 ani), greutatea corporală (interval între 32 și 130 kg), sexul, rasa (caucazieni, asiatici și alții), insuficiența renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei $[CL_{Cr}] \geq 30$ ml/minut), insuficiența hepatică ușoară până la moderată (bilirubină totală ≤ 3 ori LSN și orice AST) și povara tumorală.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii dedicate privind tislelizumab la pacienți cu insuficiență renală. În analizele farmacocinetice populaționale privind tislelizumab, nu au fost identificate diferențe relevante din punct de vedere clinic privind clearance-ul tislelizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară (CL_{Cr} 60 până la 89 ml/minut, $n = 1\ 046$) sau insuficiență renală moderată (CL_{Cr} 30 până la 59 ml/minut, $n=320$) și pacienții cu funcție renală normală ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/minut, $n = 1\ 223$). Insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut niciun efect asupra expunerii la tislelizumab (vezi pct. 4.2). Pe baza numărului limitat de pacienți cu insuficiență renală severă ($n = 5$), efectul insuficienței renale severe asupra farmacocineticii tislelizumab nu este concludent.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii dedicate privind tislelizumab la pacienți cu insuficiență hepatică. În analizele farmacocinetice populaționale privind tislelizumab, nu au fost identificate diferențe relevante din punct de vedere clinic între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină \leq LSN și AST $>$ LSN sau bilirubină $>1,0$ până la $1,5 \times$ LSN și orice AST, $n = 396$) sau insuficiență hepatică moderată (bilirubină $>1,5$ până la $3 \times$ LSN și orice AST; $n = 12$), comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală (bilirubină \leq LSN și AST = LSN, $n = 2\ 182$) (vezi pct. 4.2). Pe baza numărului limitat de pacienți cu insuficiență hepatică severă (bilirubină $>3 \times$ LSN și orice AST, $n = 2$), efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii tislelizumab este necunoscut.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii privind toxicitatea la doze repetate la maimuța cynomolgus, cu administrare intravenoasă a dozei în doze de 3, 10, 30 sau 60 mg/kg o dată la 2 săptămâni timp de 13 săptămâni (7 administrări de doze), nu s-a observat nicio toxicitate aparentă legată de tratament sau modificări histopatologice la doze de până la 30 mg/kg la interval de 2 săptămâni, care să corespundă unei expuneri de 4,3 până la 6,6 ori la oameni la doza clinică de 200 mg.

Nu au fost efectuate studii cu tislelizumab la animale privind toxicitatea asupra dezvoltării și reproducerii sau studii privind fertilitatea.

Nu au fost efectuate studii cu tislelizumab pentru a evalua potențialul de carcinogenitate sau genotoxicitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu dihidrat
Acid citric monohidrat
L-histidină clorhidrat monohidrat
L-histidină
Trehaloză dihidrat
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

După deschidere

Odată deschis, medicamentul trebuie diluat și perfuzat imediat (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare).

După prepararea soluției perfuzabile

Tizveni nu conține conservant. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate timp de 24 ore la temperaturi de 2°C până la 8°C. Cele 24 ore includ păstrarea soluției diluate în condiții de refrigerare (2°C până la 8°C) timp de maximum 20 ore, timpul necesar pentru ca soluția să ajungă la temperatura camerei (25°C sau sub această valoare) și timpul necesar pentru finalizarea perfuzării în decurs de 4 ore.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de diluție exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului. Soluția diluată nu trebuie congelată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține flacoanele în cutia originală pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml de concentrat Tizveni sunt furnizați într-un flacon din sticlă transparentă, de tip 1, cu dop clorobutilic de culoare gri, cu înveliș FluroTec și sigiliu cu buton flip-off.

Tizveni este disponibil în ambalaje unitare conținând 1 flacon și ambalaje colective conținând 2 (2 ambalaje a câte 1) flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția diluată pentru perfuzare trebuie preparată de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică.

Prepararea soluției pentru perfuzare

- Două flacoane Tizveni sunt necesare pentru fiecare doză.
- Se scot flacoanele din frigider, fără a se agita.
- Se inspectează vizual fiecare flacon înainte de administrare pentru a se identifica particule sau decolorare. Concentratul este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Nu se utilizează un flacon dacă soluția este turbure sau dacă se observă particule vizibile sau decolorare.

- Se răstoarnă ușor flacoanele, fără a se agita. Se extrage soluția din cele două flacoane (un total de 200 mg în 20 ml) într-o seringă și se transferă într-o pungă de perfuzie intravenoasă care conține soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a prepara o soluție diluată cu o concentrație finală cuprinsă între 2 și 5 mg/ml. Se amestecă soluția diluată prin răsturnare ușoară pentru a se evita spumarea sau forfecarea excesivă a soluției.

Administrare

- Se administrează soluția diluată de Tizveni prin perfuzare printr-o linie de administrare intravenoasă cu un filtru inclus sau adăugat steril, apirogen, cu un nivel scăzut de legare a proteinelor, de 0,2 microni sau 0,22 microni, cu o suprafață de aproximativ 10 cm².
- Prima perfuzie trebuie administrată timp de 60 minute. Dacă este bine tolerată, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 minute.
- Nu trebuie administrate alte medicamente concomitent prin aceeași linie de perfuzie.
- Tizveni nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau injecție unică în bolus.
- Linia intravenoasă trebuie spălată la sfârșitul perfuziei.
- Elimnați orice parte rămasă în flacon.
- Flacoanele Tizveni sunt exclusiv de unică folosință.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1797/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Novartis Farmaceutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Tizveni în fiecare Stat Membru, DAPP trebuie să convină împreună cu Autoritatea Națională Competentă asupra conținutului și formatului cardului pentru pacient, inclusiv asupra mijloacelor de comunicare, a modalităților de distribuție și a oricăror alte aspecte ale programului.

Cardul pentru pacient are ca scop creșterea gradului de conștientizare a pacienților și/sau a aparținătorilor acestora cu privire la semnele și simptomele relevante pentru recunoașterea/identificarea timpurie a potențialelor reacții adverse mediate imun și să le furnizeze informații despre momentul în care să solicite asistență medicală. De asemenea, acesta conține solicitări de a introduce datele de contact ale medicului și de a alerta alți medici cu privire la faptul că pacientul este tratat cu Tizveni. Pacientul trebuie să aibă asupra sa cardul pentru pacient în orice moment și să îl prezinte oricărui profesionist din domeniul medical care l-ar putea ajuta.

DAPP se va asigura că, în fiecare Stat Membru în care este comercializat Tizveni, toți profesioniștii din domeniul sănătății și toți pacienții/aparținătorii care urmează să prescrie și să utilizeze Tizveni au acces la/li s-a furnizat Cardul pentru pacient distribuit prin profesioniștii din domeniul medical.

Cardul pentru pacient trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

- Descrierea principalelor semne sau simptome ale reacțiilor adverse mediate imun (pneumonită, colită, hepatită, endocrinopatii, reacții adverse cutanate mediate imun, nefrită și alte reacții adverse mediate imun) și reacții asociate perfuziei, și importanța notificării imediate a medicului curant dacă apar simptome.
- Importanța faptului de a nu încerca autotratarea niciunui simptom, fără a consulta mai întâi medicul.
- Importanța purtării asupra sa a Cardului pentru pacient în orice moment și a prezentării acestuia la toate vizitele medicale efectuate către profesioniști din domeniul sănătății, alții decât medicul prescriptor (de exemplu, profesioniștii din domeniul asistenței medicale de urgență).
- Un mesaj de avertizare pentru a-i informa pe profesioniștii din domeniul medical care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în condiții de urgență, că pacientul este tratat cu Tizveni.
- Un memento privind faptul că toate reacțiile adverse la medicament (RAM) cunoscute sau suspectate pot fi raportate autorităților locale de reglementare.
- Datele de contact ale medicului care a prescris Tizveni.

Cardul pentru pacient le reamintește pacienților despre simptomele-cheie care trebuie raportate imediat medicului.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tizveni 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
tislelizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 10 ml conține tislelizumab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, L-histidină clorhidrat monohidrat, L-histidină, trehaloză dihidrat, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon
100 mg/10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare.
Pentru o singură administrare.
A se citi prospectul înainte de administrare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1797/001

1 flacon

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tizveni 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
tislelizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 10 ml conține tislelizumab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, L-histidină clorhidrat monohidrat, L-histidină, trehaloză dihidrat, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Ambalaj colectiv: 2 (2 x 1) flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare.

Pentru o singură administrare.

A se citi prospectul înainte de administrare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flacoanele în cutia exterioră pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tizveni 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
tislelizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 10 ml conține tislelizumab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, L-histidină clorhidrat monohidrat, L-histidină, trehaloză dihidrat, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare.
Pentru o singură administrare.
A se citi prospectul înainte de administrare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tizveni 100 mg concentrat steril
tislelizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 10 ml conține tislelizumab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, L-histidină clorhidrat monohidrat, L-histidină, trehaloză dihidrat, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

100 mg/10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

i.v. după diluare
Pentru o singură administrare.
A se citi prospectul înainte de administrare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Beigene Ireland Limited

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1797/001

EU/1/24/1797/002

1 flacon

2 (2 x 1) flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tizveni 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă tislelizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați Cardul pentru pacient la dumneavoastră pe durata tratamentului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tizveni și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tizveni
3. Cum se administrează Tizveni
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tizveni
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tizveni și pentru ce se utilizează

Tizveni este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă tislelizumab. Acesta este un anticorp monoclonal, un tip de proteină concepută pentru a recunoaște și a se atașa la o țintă specifică din organism denumit receptor al morții celulare programate-1 (PD-1) care se găsește pe suprafața celulelor T și B (tipuri de globule albe care fac parte din sistemul imunitar, apărarea naturală a corpului). Când PD-1 este activat de celulele canceroase, poate să oprească activitatea celulelor T. Prin blocarea PD-1, Tizveni împiedică oprirea celulelor T, ajutând sistemul imunitar să lupte împotriva cancerului.

Tizveni este utilizat la adulți pentru a trata:

- cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, care s-a răspândit în alte părți ale corpului, nu a fost deja tratat cu chimioterapie și nu poate fi îndepărtat chirurgical. Atunci când este utilizat pentru a trata acest tip de cancer, Tizveni este administrat în asociere cu chimioterapie.
- cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, care s-a răspândit în alte părți ale corpului și a fost deja tratat cu chimioterapie. Atunci când este utilizat pentru a trata acest tip de cancer, Tizveni este administrat în monoterapie.

Dacă aveți întrebări despre modul în care funcționează Tizveni sau de ce acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Tizveni poate fi administrat în asociere cu alte medicamente împotriva cancerului. Este important să citiți și prospectul pentru aceste alte medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tizveni

Nu trebuie să vi se administreze Tizveni

- dacă sunteți alergic la tislelizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Tizveni, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut:

- boală autoimună (o afecțiune în care propriul sistem de apărare al organismului atacă celulele normale)
- inflamația ficatului (hepatită) sau alte probleme ale ficatului
- inflamația rinichiului (nefrită)
- pneumonie sau inflamația plămânilor (pneumonită)
- inflamația intestinului gros (colită)
- erupții pe piele trecătoare grave
- probleme cu glandele producătoare de hormoni (inclusiv glandele suprarenale, pituitară și tiroidă)
- diabet zaharat de tip I
- transplant de organ solid
- reacție legată de perfuzie

Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se aplică sau nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Tizveni.

Atenție la reacțiile adverse grave

Tizveni poate provoca reacții adverse grave, care uneori pot pune viața în pericol și pot duce la deces. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre aceste reacții adverse grave în timpul tratamentului cu Tizveni:

- inflamația ficatului (hepatită) sau alte probleme ale ficatului
- inflamația rinichilor (nefrită)
- inflamația plămânilor (pneumonită)
- inflamația intestinului gros (colită)
- reacții severe ale pielii: simptomele pot include febră, simptome asemănătoare gripei, erupții pe piele trecătoare, mâncărimi, vezicule pe piele sau ulceratii la nivelul gurii sau la nivelul altor suprafețe umede
- probleme cu glandele producătoare de hormoni (în special glandele suprarenale, pituitară sau tiroidă): simptomele pot include ritm cardiac rapid, oboseală extremă, creștere sau pierdere în greutate, amețeli sau leșin, căderea părului, senzație de frig, constipație, dureri de cap care nu se ameliorează sau dureri de cap neobișnuite
- diabet zaharat de tip I
- reacție legată de perfuzie
- inflamație musculară (miozită)
- inflamația mușchiului cardiac (miocardită)
- inflamația membranei din jurul inimii (pericardită)
- inflamație articulară (artrită)
- tulburare inflamatorie care cauzează durere sau rigiditate musculară în special la nivelul umerilor și al șoldurilor (polimialgie reumatică): simptomele pot include durere la nivelul umerilor, gâtului, brațelor superioare, feselor, șoldurilor sau coapselor; rigiditate la nivelul zonelor afectate, durere sau rigiditate la nivelul încheieturilor, coatelor sau genunchilor
- inflamația nervilor: simptomele pot include durere, slăbiciune și paralizia extremităților (sindromul Guillain-Barré)

- Pentru mai multe informații despre simptomele oricărei afecțiuni dintre cele de mai sus, citiți pct. 4 („Reacții adverse posibile”). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări sau nelămuriri.

Cardul pentru pacient

Veți găsi informațiile esențiale din acest prospect și în Cardul pentru pacient care v-a fost dat de către medicul dumneavoastră. Este important să aveți Cardul pentru pacient asupra dumneavoastră în orice moment și să îl prezentați unui profesionist din domeniul medical în cazul apariției unor semne și simptome care pot indica reacții adverse de tip imun (enumerare mai sus sub „Atenție la reacțiile adverse grave”), pentru un diagnostic prompt și un tratament adecvat.

Monitorizarea pe durata tratamentului cu Tizveni

Medicul dumneavoastră va efectua analize regulate (analize ale funcției ficatului, analize ale funcției rinichilor, analize imagistice radiografice) înainte și pe durata tratamentului.

Medicul dumneavoastră va efectua, de asemenea, analize de sânge regulate înainte și pe durata tratamentului cu Tizveni, pentru a monitoriza nivelurile zahărului din sânge și ale hormonilor din corpul dumneavoastră. Acest lucru se datorează faptului că nivelurile de zahăr din sânge și ale hormonilor pot fi afectate de Tizveni.

Copii și adolescenți

Tizveni nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Tizveni împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente pe bază de plante și medicamente eliberate fără prescripție medicală.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente care suprimă sistemul imunitar, inclusiv corticosteroizi (cum ar fi prednison), deoarece aceste medicamente pot interfera cu efectul Tizveni. Cu toate acestea, odată ce ați început tratamentul cu Tizveni, medicul dumneavoastră vă poate da corticosteroizi pentru a atenua orice reacții adverse pe care le-ați putea manifesta.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Nu trebuie să vi se administreze Tizveni dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vi-l prescrie în mod specific. Efectele Tizveni la femeile gravide nu sunt cunoscute, dar este posibil ca substanța activă, tislelizumab, să afecteze negativ fătul.

- Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode de contracepție eficiente în timp ce sunteți tratată cu Tizveni și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de Tizveni.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu se știe dacă Tizveni trece în laptele matern. Riscul pentru copilul alăptat nu poate fi exclus. Dacă alăptați, spuneți medicului dumneavoastră. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Tizveni și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de Tizveni.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tizveni are un efect minor asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Senzațiile de oboseală sau slăbiciune sunt posibile reacții adverse ale Tizveni. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje după ce vi s-a administrat Tizveni decât dacă sunteți sigur că vă simțiți bine.

Tizveni conține sodiu

Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați o dietă cu conținut scăzut de sodiu (conținut scăzut de sare) înainte de a vi se administra Tizveni. Acest medicament conține 1,6 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare ml de concentrat. O singură perfuzie cu Tizveni conține 32 mg de sodiu în două flacoane de 10 ml. Aceasta este echivalentă cu 1,6% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum se administrează Tizveni

Tizveni vă va fi administrat într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență.

- Doza zilnică obișnuită de Tizveni este de 200 mg, care este administrată ca perfuzie intravenoasă (în venă) la interval de 3 săptămâni.
- Prima doză de Tizveni vă va fi administrată printr-o perfuzie pe o perioadă de 60 minute. Dacă tolerați bine prima doză, atunci următoarea perfuzie vă poate fi administrată pe o perioadă de 30 minute.
- Când se administrează Tizveni în asociere cu chimioterapie, vi se va administra mai întâi Tizveni și apoi chimioterapia.
- Consultați prospectul celorlalte medicamente împotriva cancerului pentru a înțelege utilizarea acestor medicamente. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră va decide de câte tratamente aveți nevoie.

Dacă omiteți o doză de Tizveni

- Sunați-vă imediat medicul pentru a vă reprograma.
- Este foarte important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

Dacă încetați tratamentul cu Tizveni

Întreruperea tratamentului poate opri efectul medicamentului. Nu întrerupeți tratamentul cu Tizveni decât dacă ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la tratamentul dumneavoastră sau la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre reacțiile adverse ale Tizveni pot fi grave (consultați lista de la „Atenție la reacțiile adverse grave” de la pct. 2 al acestui prospect). Dacă manifestați oricare dintre aceste reacții adverse grave, **spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.**

Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea Tizveni singur:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Hipotiroidism (glandă tiroidă hipoactivă, care poate provoca oboseală, creștere în greutate, modificări la nivelul pielii și părului)
- Tuse
- Erupții pe piele trecătoare
- Mâncărimi (prurit)
- Oboseală (fatigabilitate)
- Scăderea poftei de mâncare
- Slăbiciune (sângerare sau învinețire spontană și infecții frecvente, febră, frisoane și durere în gât (anemie))

- Nivel crescut în sânge al bilirubinei, un produs de descompunere al celulelor roșii care poate cauza îngălbenirea pielii și a ochilor, indicând probleme hepatice
- Creșterea nivelului enzimei ficatului aspartat aminotransferază din sânge
- Creșterea nivelului enzimei ficatului alanin aminotransferază din sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Pneumonie
- Diaree
- Greață
- Sângerare sau învinețire spontană (trombocitopenie)
- Infecții frecvente, febră, frisoane, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii din cauza infecțiilor (neutropenie sau limfopenie)
- Stare de rău (greață), vărsături, pierderea poftei de mâncare, durere în partea stângă a stomacului, îngălbenirea albului ochilor, amețală, urină de culoare închisă, sângerare mai învinețire mai ușor decât în mod normal – posibile simptome de probleme hepatice (hepatită)
- Durere articulară (artralgie)
- Durere musculară (mialgie)
- Respirație tăiată, tuse sau durere în piept – posibile simptome de probleme pulmonare (pneumonită)
- Fatigabilitate, umflare la baza gâtului, durere în partea frontală a gâtului – posibile simptome de probleme cu glanda tiroidă (tiroidită)
- Nivel crescut al zahărului din sânge, sete, gură uscată, nevoia de a urina mai frecvent, oboseală, apetit crescut cu scădere în greutate, confuzie, greață, vărsături, respirație cu miros fructat, dificultăți de respirație și piele uscată sau înroșită – posibile simptome de hiperglicemie
- Oboseală, confuzie, contracții musculare, convulsii (hiponatremie)
- Slăbiciune musculară, spasme musculare, ritm anormal al inimii (hipopotasemie)
- Hipertiroidism (o glandă tiroidă hiperactivă, care poate provoca hiperactivitate, transpirație, pierdere în greutate și sete)
- Dificultăți de respirație (dispnee)
- Valoare crescută a tensiunii arteriale (hipertensiune)
- Leziuni la nivelul gurii sau ulcerații, asociate cu inflamație a gingiilor (stomatită)
- Creșterea nivelului enzimei ficatului fosfatază alcalină din sânge
- Nivel crescut al enzimei creatin kinază în sânge
- Nivel crescut al creatininei

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Modificări ale cantității sau culorii urinei, durere în timpul urinării, durere în zona rinichilor – simptome posibile ale unor probleme renale (nefrită)
- Diaree sau mai multe scaune decât în mod normal, scaune lipicioase negre, ca smoala, sânge sau mucus în scaune, durere severă sau sensibilitate la nivelul stomacului – simptome posibile ale unor probleme intestinale (colită)
- Durere severă la nivelul părții superioare a stomacului, greață, vărsături, febră, abdomen sensibil – simptome posibile ale unor probleme pancreatice (pancreatită)
- Nivel crescut al zahărului din sânge, senzație de foame sau sete mai intensă decât în mod normal, urinare mai frecventă decât în mod normal – simptome posibile ale diabetului zaharat
- Dureri musculare, rigiditate, slăbiciune, dureri în piept sau oboseală severă – simptome posibile ale unor probleme musculare (miozită)
- Dureri în piept, bătăi rapide sau anormale ale inimii, dificultăți de respirație în repaus sau în timpul activității, acumulare de lichid asociată cu umflarea picioarelor, gleznelor și a labelor picioarelor, oboseală – simptome posibile ale problemelor mușchiului cardiac (miocardită)
- Dureri articulare, rigiditate, umflături sau roșeață, scăderea amplitudinii mișcărilor la nivelul articulațiilor – simptome posibile ale problemelor articulare (artrită)
- Înroșirea oculară, durere oculară și umflături – simptome posibile ale unor probleme care afectează uveea, stratul de sub albul globului ocular (uveită)
- Insuficiență suprarenală (tulburare în care glandele suprarenale nu produc cantități suficiente din anumiți hormoni)

- Inflamația nervilor: simptomele pot include durere, slăbiciune și paralizia extremităților (sindrom Guillain-Barré)
- Frisoane sau tremor, mâncărimi sau erupții pe piele trecătoare, înroșire, respirație tăiată sau suierătoare, amețală sau febră, care se pot manifesta în timpul perfuziei sau până la 4 de ore după perfuzie – posibile simptome de reacție legată de perfuzie
- Nivel scăzut al valorii leucocitelor în sânge
- Niveluri crescute ale valorilor hemoglobinei, potasiului și sodiului în sânge
- Nivel scăzut al valorii albuminei în sânge

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- Dureri în piept, febră, tuse, palpitații – simptome posibile ale problemelor care afectează membrana din jurul inimii (pericardită)
- Dureri de cap frecvente, modificări ale vederii (vedere scăzută sau vedere dublă), oboseală și/sau slăbiciune, confuzie, tensiune arterială scăzută, amețeli – simptome posibile ale unor probleme cu glanda pituitară (hipofizită)
- Mâncărimi sau descumare a pielii, leziuni la nivelul pielii – simptome posibile ale unor reacții cutanate severe

Următoarele reacții adverse au fost raportate atunci când Tezveni este administrat împreună cu alte medicamente împotriva cancerului

Rețineți că este important să citiți și prospectul pentru celelalte medicamente împotriva cancerului care vi se administrează, deoarece și acestea pot provoca reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Dificultăți de respirație, tuse sau dureri în piept – simptome posibile ale unor probleme pulmonare (pneumonită)
- Niveluri crescute ale zahărului din sânge, sete, gură uscată, nevoia de a urina mai frecvent, oboseală, apetit crescut asociat cu pierdere în greutate, confuzie, greață, vărsături, respirație cu miros fructat, dificultăți de respirație și piele uscată sau înroșită – simptome posibile ale hiperglicemiei
- Glandă tiroidă sub-activă ceea ce poate provoca oboseală, luare în greutate, modificări ale pielii și părului (hipotiroidism)
- Glandă tiroidă hiperactivă ceea ce poate cauza hiperactivitate, transpirație, pierdere în greutate și sete (hipertiroidism)
- Tuse
- Dificultăți de respirație (dispnee)
- Diaree
- Erupție pe piele trecătoare
- Durere articulară (artralgie)
- Oboseală (fatigabilitate)
- Nivel crescut al valorii în sânge a enzimei ficatului aspartat aminotransferază
- Nivel crescut al valorii în sânge a enzimei ficatului alanin aminotransferază
- Nivel crescut al valorii în sânge a bilirubinei, un produs de descompunere al globulelor roșii
- Nivel crescut al valorii în sânge a enzimei ficatului alcaline fosfatază
- Niveluri scăzute de hemoglobină
- Niveluri scăzute ale următoarelor celule sanguine: leucocite, neutrofile, trombocite
- Niveluri crescute ale următoarelor enzime: alanin aminotransferază, alcaline fosfatază, aspartat aminotransferază
- Niveluri crescute de bilirubină
- Niveluri crescute ale valorilor creatine kinazei și creatininei
- Niveluri crescute ale valorilor potasiului
- Niveluri scăzute ale valorilor potasiului și sodiului

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Greață, vărsături, pierderea apetitului alimentar, durere pe partea dreaptă a stomacului, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, somnolență, urină de culoare închisă, sângerare sau învinețire care apar mai ușor decât în mod normal – simptome posibile ale unor probleme ale ficatului (hepatită)
- Diaree sau mai multe scaune decât în mod normal, scaune lipicioase negre, ca smoala, sânge sau mucus în scaun, durere severă sau sensibilitate la nivelul stomacului – simptome posibile ale unor probleme intestinale (colită)
- Nivel crescut al zahărului din sânge, senzație de foame sau sete mai intensă decât în mod normal, urinare mai frecventă decât în mod normal – simptome posibile ale diabetului zaharat
- Frisoane sau tremurături, mâncărimi sau erupții cutanate tranzitorii, înroșire, dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare, amețeli sau febră, care pot apărea în timpul perfuziei sau până la 24 ore după perfuzie – simptome posibile ale reacției legate de perfuzare
- Dureri în piept, bătăi rapide sau anormale ale inimii, dificultăți de respirație în repaus sau în timpul activității, acumulare de lichid asociată cu umflarea picioarelor, gleznelor și a labelor picioarelor, oboseală – simptome posibile ale problemelor mușchiului cardiac (miocardită)
- Dureri articulare, rigiditate, umflături sau roșeață, scăderea amplitudinii mișcărilor la nivelul articulațiilor – simptome posibile ale problemelor articulare (artrită)
- Afte sau ulceratii bucale cu inflamația gingiilor (stomatită)
- Mâncărimi (prurit)
- Dureri musculare (mialgie)
- Niveluri crescute ale valorii hemoglobinei
- Niveluri crescute ale valorii sodiului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Modificări ale cantității sau culorii urinei, durere în timpul urinării, durere în zona rinichilor – simptome posibile ale unor probleme renale (nefrită)
- Oboseală, umflare la baza gâtului, durere în partea din față a gâtului – simptome posibile ale unor probleme ale glandei tiroide (tiroidită)
- Durere severă la nivelul părții superioare a stomacului, greață, vărsături, febră, abdomen sensibil – simptome posibile ale unor probleme pancreatice (pancreatită)
- Dureri musculare, rigiditate, slăbiciune, dureri în piept sau oboseală severă – simptome posibile ale unor probleme musculare (miozită)
- Probleme grave ale nervilor, care pot provoca dificultăți de respirație, senzație de înțepături sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini, degetelor de la picioare, gleznelor sau încheieturilor, slăbiciune la nivelul picioarelor care se extinde la partea superioară a corpului; mers instabil sau incapacitate de a merge sau de a urca scări, dificultate de a efectua mișcări ale feței, inclusiv de a vorbi, mesteca sau înghiți, vedere dublă sau incapacitatea de a mișca ochii, dificultate de a controla vezica urinară sau funcția intestinală, ritm cardiac rapid și paralizie – simptome posibile ale sindromului Guillain-Barré

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse grave enumerate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tizveni

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta sunt responsabili pentru păstrarea acestui medicament și eliminarea produsului neutilizat în mod corespunzător. Următoarele informații sunt destinate profesioniștilor din domeniul medical.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (între 2°C și 8°C).

A nu se congela.

A se ține flacoanele în cutia originală pentru a fi protejate de lumină.

Tizveni nu conține conservant. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate timp de 24 ore la temperaturi de 2°C până la 8°C. Cele 24 ore includ păstrarea soluției diluate în condiții de refrigerare (2°C până la 8°C) timp de maximum 20 ore, timpul necesar pentru ca soluția să ajungă la temperatura camerei (25°C sau sub această valoare) și timpul necesar pentru finalizarea perfuzării în decurs de 4 ore.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de diluție exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului. Soluția diluată nu trebuie congelată.

Nu păstrați nicio porțiune neutilizată din soluția perfuzabilă pentru reutilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tizveni

- Substanța activă este tislelizumab. Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține tislelizumab 10 mg.
- Fiecare flacon conține tislelizumab 100 mg în 10 ml de concentrat.

Celelalte componente sunt citrat de sodiu dihidrat (vezi pct. 2 „Tizveni conține sodiu”), acid citric monohidrat, L-histidină clorhidrat monohidrat, L-histidină, trehaloză dihidrat, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Tizveni și conținutul ambalajului

Tizveni concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie.

Tizveni este disponibil în ambalaje conținând 1 flacon și ambalaje colective conținând 2 (2 ambalaje a câte 1) flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Flacoanele de Tizveni sunt de unică folosință. Fiecare flacon conține tislelizumab 100 mg.

Soluția diluată pentru perfuzare trebuie preparată de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică.

Prepararea soluției pentru perfuzare

- Două flacoane de Tizveni sunt necesare pentru fiecare doză.
- Se scot flacoanele din frigider, fără a se agita.
- Se inspectează vizual fiecare flacon înainte de administrare pentru a se identifica particule sau decolorare. Concentratul este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Nu se utilizează un flacon dacă soluția este turbidă sau dacă se observă particule vizibile sau decolorare.
- Se răstoarnă ușor flacoanele, fără a se agita. Se extrage soluția din cele două flacoane (un total de 200 mg în 20 ml) într-o seringă și se transferă într-o pungă de perfuzie intravenoasă care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă pentru a prepara o soluție diluată cu o concentrație finală cuprinsă între 2 și 5 mg/ml. Se amestecă soluția diluată prin răsturnare ușoară pentru a se evita spumarea sau forfecarea excesivă a soluției.

Administrare

- Se administrează soluția diluată de Tizveni prin perfuzare printr-o linie de administrare intravenoasă cu un filtru inclus sau adăugat steril, apirogen, cu un nivel scăzut de legare a proteinelor, de 0,2 microni sau 0,22 microni, cu o suprafață de aproximativ 10 cm².
- Prima perfuzie trebuie administrată timp de 60 minute. Dacă este bine tolerată, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 minute.
- Nu trebuie administrate alte medicamente concomitent prin aceeași linie de perfuzie.
- Tizveni nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau injecție unică în bolus.
- Tizveni nu conține conservant. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate timp de 24 ore la 2°C până la 8°C. Cele 24 ore includ păstrarea soluției diluate în condiții de refrigerare (2°C până la 8°C) timp de maximum 20 ore, timpul necesar pentru ca soluția să ajungă la temperatura camerei (25°C sau sub această valoare) și timpul necesar pentru finalizarea perfuzării în decurs de 4 ore. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de diluție exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.
- Soluția diluată nu trebuie congelată.
- Se elimină orice porțiune neutilizată rămasă în flacon.
- Linia intravenoasă trebuie spălată la sfârșitul perfuziei.
- Flacoanele de Tizveni sunt de unică folosință.