ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tizveni100 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de tislelizumab.

Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de tislelizumab.

Tislelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado variante de la inmunoglobulina G4 (IgG4) Fc modificado mediante ingeniería genética producido en células de ovario de hámster chino.

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 0,069 mmol (o 1,6 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)

Solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarillenta.

La solución tiene un pH aproximado de 6,5 y una osmolalidad de aproximadamente entre 270 y 330 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Tizveni en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso cuyo tumor exprese PD-L1 en ≥50 % de las células tumorales, sin mutaciones positivas de EGFR o de ALK, y que tengan:

- CPNM localmente avanzado y que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o
- CPNM metastásico.

Tizveni en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico escamoso que tengan:

- CPNM localmente avanzado y que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o
- CPNM metastásico.

Medicamento con autorización anulada

Tizveni en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico después de tratamiento previo basado en platino. Los pacientes con CPNM con EGFR mutado o ALK positivo deben haber recibido también terapias dirigidas antes de recibir tislelizumab.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Tizveni debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Es necesario evaluar a los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso para un tratamiento basado en la expresión de PD-L1 en las células tumorales confirmada mediante una prueba con un producto sanitario para diagnóstico in vitro certificado (ver sección 5.1).

Posología

Tizveni en monoterapia
La dosis recomendada de Tizveni es de 200 mg administrados por perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tizveni en tratamiento combinado
La dosis recomendada de Tizveni es de 200 mg administrados por perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas, en combinación con quimioterapia.

Cuando Tizveni y la quimioterapia se administran el mismo día, Tizveni debe administrarse antes de la quimioterapia. Es necesario consultar la posología en la ficha técnica/resumen de las características del producto (FT/RCP), así como las recomendaciones sobre el uso de corticosteroides como medicación previa para prevenir las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

Duración del tratamiento
Los pacientes deben recibir tratamiento con Tizveni hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Retraso o suspensión de la dosis (ver también la sección 4.4)
No se recomiendan reducciones de dosis de Tizveni en monoterapia o en combinación. Se debe retirar o suspender el tratamiento con Tizveni tal como se describe en la Tabla 1.

En la sección 4.4 se describen las directrices detalladas para el manejo de reacciones adversas inmunorrelacionadas.

Tabla 1 Modificaciones recomendadas para el tratamiento con Tizveni

Reacciones adversas inmunorrelacionadas	Gravedad[1]	Modificación del tratamiento con Tizveni
Neumonitis	Grado 2	Suspender[2,3]
	Grado 2 recurrente; grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente[3]
Hepatitis	ALT o AST >3 a 8 x LSN o bilirrubina total >1,5 a 3 x LSN	Suspender[2,3]
	ALT o AST >8 x LSN o bilirrubina total >3 x LSN	Interrumpir de forma permanente[3]
Erupción	Grado 3	Suspender[2,3]
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente[3]

Medicamento con autorización anulada

Reacciones adversas cutáneas graves (RACGs)	Sospecha de RACGs, incluyendo SSJ o NET	Suspender[2,3] En caso de sospecha de SSJ o NET, no reiniciar a menos que se haya descartado SSJ/NET en consulta con el especialista adecuado.
	RACGs confirmada, incluyendo SSJ o NET	Interrumpir de forma permanente
Colitis	Grado 2 o 3	Suspender[2,3]
	Grado 3 recurrente; grado 4	Interrumpir de forma permanente[3]
Miositis/rabdomiólisis	Grado 2 o 3	Suspender[2,3]
	Grado 3 recurrente; grado 4	Interrumpir de forma permanente[3]
Hipotiroidismo	Grado 2, 3 o 4	El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de sustitución sin interrumpir el tratamiento.
Hipertiroidismo	Grado 3 o 4	Suspender[2] Para grado 3 o 4 que ha mejorado a grado ≤2 y está controlado con tratamiento antitiroideo, se puede considerar la continuación de Tizveni, si está indicado, después de la reducción gradual de corticosteroides. De lo contrario, se debe suspender el tratamiento.
Insuficiencia suprarrenal	Grado 2	Considerar la retirada del tratamiento hasta que se controle con THS.
	Grado 3 o 4	Suspender[2] Para grado 3 o 4 que ha mejorado a grado ≤2 y está controlado con THS, se puede considerar la continuación de Tizveni después de la reducción gradual de corticosteroides, si está indicado. De lo contrario, se debe suspender el tratamiento.[3]
Hipofisitis	Grado 2	Considerar la suspensión del tratamiento hasta que se controle con THS.
	Grado 3 o 4	Suspender[2,3] Para grado 3 o 4 que ha mejorado a grado ≤2 y está controlado con THS se puede considerar, si está indicado, la continuación de Tizveni después de la reducción gradual de corticosteroides. De lo contrario, se debe suspender el tratamiento.[3]
Diabetes mellitus tipo 1	Diabetes mellitus tipo 1 asociada con hiperglucemia de grado ≥3 (glucosa >250 mg/dl o >13.9 mmol/l) o asociada con cetoacidosis	Suspender Para grado 3 o 4 que ha mejorado a grado ≤2 con tratamiento con insulina se puede considerar, si está indicado, la continuación de Tizveni una vez alcanzado el control metabólico. De lo contrario, se debe suspender el tratamiento.[3]
Nefritis con insuficiencia renal	Grado 2 (creatinina >1,5 a 3 x valor inicial o >1,5 a 3 x LSN)	Suspender[2,3]
	Grado 3 (creatinina >3 x valor inicial o >3 a 6 x LSN) o grado 4 (creatinina >6 x LSN)	Interrumpir de forma permanente[3]

Medicamento con autorización anulada

Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Interrumpir de forma permanente[3]
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender[2,3]
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente[3]
Pancreatitis	Pancreatitis de grado 3 o aumentos de amilasa o lipasa plasmáticas de grado 3 o 4 (>2 x LSN)	Suspender[2,3]
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente[3]
Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas	Grado 3	Suspender[2,3]
	Grado 3 recurrente; grado 4	Interrumpir de forma permanente[3]
Otras reacciones adversas al fármaco		
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1	Considerar la medicación previa como profilaxis de las reacciones de la perfusión subsiguiente. Reducir la tasa de perfusión un 50%.
	Grado 2	Interrumpir la perfusión. Reanudar la perfusión si se ha resuelto o ha disminuido a grado 1, y reducir la tasa de perfusión un 50%.
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, THS= terapia hormonal de sustitución, SSJ = síndrome de Stevens-Johnson, NET = necrólisis epidérmica tóxica, LSN = límite superior de normalidad

[1] Grados de toxicidad según el "Common Terminology Criteria for Adverse Events" del National Cancer Institute Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). El grado de hipofisitis según NCI-CTCAE v5.0.

[2] Reanudar en pacientes con resolución completa o parcial (grado 0 a 1) después de la reducción gradual de corticosteroides durante al menos 1 mes. Interrumpir de forma permanente si no existe una resolución completa o parcial tras 12 semanas después de iniciar los corticosteroides o incapacidad de reducir prednisona a ≤10 mg/día (o equivalente) en el trascurso de las 12 semanas de iniciar los corticosteroides.

[3] Se recomienda una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido por una reducción de dosis a ≤10 mg/día (o equivalente) durante al menos 1 mes, excepto para neumonitis, en que se recomienda la dosis inicial de entre 2 y 4 mg/kg/día.

<u>*Poblaciones especiales*</u>

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tizveni en pacientes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis para pacientes de ≥65 años de edad (ver sección 4.8).

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para realizar recomendaciones de dosis en esta población (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Los datos en pacientes con insuficiencia hepática grave son demasiado limitados para realizar recomendaciones de dosis en esta población (ver sección 5.2).

<u>Forma de administración</u>

Tizveni es sólo para vía intravenosa. Se debe administrar como una perfusión y no como una perfusión intravenosa rápida o inyección única en bolo. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Medicamento con autorización anulada

La primera perfusión se debe administrar durante 60 minutos. Si es bien tolerada, las siguientes perfusiones se pueden administrar en 30 minutos. La perfusión se debe administrar mediante una vía intravenosa que contenga un filtro estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas, de 0,2 o 0,22 micras, en la vía o como filtro adicional.

No se deben mezclar otros medicamentos ni administrar de forma conjunta a través de la misma vía de perfusión.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Tarjeta de información para el Paciente

Los pacientes tratados con Tizveni deben recibir la Tarjeta del Paciente para informarse acerca de los riesgos de reacciones adversas inmunorrelacionadas durante el tratamiento con Tizveni (ver también el Prospecto para el Paciente).

El médico prescriptor debe comentar con el paciente los riesgos de reacciones adversas inmunorrelacionadas durante el tratamiento con Tizveni.

Reacciones adversas inmunorrelacionadas

Durante el tratamiento con tislelizumab se han notificado reacciones adversas inmunorrelacionadas, incluyendo casos mortales (ver sección 4.8). La mayoría de estos acontecimientos mejoraron con la interrupción de tislelizumab, la administración de corticosteroides y/o tratamientos de soporte. También se han notificado reacciones adversas inmunorrelacionadas después la última dosis de tislelizumab. Pueden presentarse simultáneamente reacciones adversas inmunorrelacionadas que afectan a más de un sistema orgánico.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunorrelacionadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas, incluyendo la infección. En función de la gravedad de la reacción adversa, se debe suspender tislelizumab y se deben administrar corticosteroides (ver sección 4.2). En base a los datos limitados obtenidos de los estudios clínicos, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes en los que las reacciones adversas inmunorrelacionadas no se controlan con el uso de corticosteroides (ver secciones 4.2 y 4.8). Tras la mejoría a grado ≤1, se debe iniciar la reducción gradual de dosis de corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes.

Neumonitis inmunorrelacionada
Se ha notificado neumonitis inmunorrelacionada en pacientes que recibieron tislelizumab, incluyendo casos mortales. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de neumonitis en los pacientes. Se debe evaluar a los pacientes en los que se sospecha neumonitis con imágenes radiográficas y descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

Se debe tratar a los pacientes con neumonitis inmunorrelacionadas según las modificaciones del tratamiento recomendadas en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Medicamento con autorización anulada

Hepatitis inmunorrelacionada
Se ha notificado hepatitis inmunorrelacionada en pacientes tratados con tislelizumab, incluyendo casos mortales. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de hepatitis y cambios en la función hepática en los pacientes. Se debe controlar la función hepática al inicio y periódicamente durante el tratamiento.

Se debe tratar a los pacientes con hepatitis inmunorrelacionadas según las modificaciones del tratamiento recomendadas en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Reacciones cutáneas inmunorrelacionadas
Se ha notificado erupción cutánea o dermatitis inmunorrelacionada en pacientes tratados con tislelizumab. Se debe controlar a los pacientes para sospechas de reacciones cutáneas y se deben excluir otras causas. Según la gravedad de las reacciones adversas cutáneas, se debe suspender tislelizumab o interrumpirlo de forma permanente según está recomendado en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACGs) en pacientes tratados con tislelizumab. Se debe controlar la aparición de signos o síntomas de RACGs en los pacientes (p.ej., un pródromo de fiebre, síntomas gripales, lesiones mucosas o erupción cutánea progresiva) y se deben excluir otras causas. En caso de sospecha de RACGs (incluyendo eritema multiforme [EM] grave, SSJ o NET), se debe suspender tislelizumab y se debe derivar el paciente al especialista para su valoración y tratamiento. Si se confirma que es una RACG, incluyendo SSJ o NET, se debe interrumpir tislelizumab de forma permanente (ver sección 4.2).

Colitis inmunorrelacionada
Se ha notificado colitis inmunorrelacionada, frecuentemente asociada a diarrea, en pacientes tratados con tislelizumab. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de colitis en los pacientes. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

Los pacientes con colitis inmunorrelacionada se deben tratar según las modificaciones del tratamiento recomendadas en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Endocrinopatías inmunorrelacionadas
Se han notificado endocrinopatías inmunorrelacionadas, incluyendo alteraciones tiroideas, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus tipo 1 en pacientes tratados con tislelizumab. Estos pueden requerir tratamiento de soporte, dependiendo de la alteración endocrina específica. Puede ser necesario el tratamiento a largo plazo con terapia hormonal sustitutiva (THS) en casos de endocrinopatías inmunorrelacionadas.

Los pacientes con endocrinopatías inmunorrelacionadas se deben tratar según las modificaciones del tratamiento recomendadas en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Alteraciones tiroideas
Se han notificado alteraciones tiroideas, incluyendo tiroiditis, hipotiroidismo e hipertiroidismo, en pacientes tratados con tislelizumab. Se debe controlar a los pacientes (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado en base a la evaluación clínica) para detectar cambios en la función tiroidea y signos y síntomas de alteraciones tiroideas. El hipotiroidismo se puede manejar con THS sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede tratar sintomáticamente (ver sección 4.2).

Insuficiencia suprarrenal
Se ha notificado insuficiencia suprarrenal en pacientes tratados con tislelizumab. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal en los pacientes. Se debe considerar el control de la función suprarrenal y de los niveles hormonales. Se deben administrar corticosteroides y THS según esté clínicamente indicado (ver sección 4.2).

Medicamento con autorización anulada

Hipofisitis
Se ha notificado hipofisitis en pacientes tratados con tislelizumab. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de hipofisitis/hipopituitarismo en los pacientes. Se debe considerar el control de la función hipofisaria y de los niveles hormonales. Se debe administrar corticosteroides y THS según esté clínicamente indicado (ver sección 4.2).

Diabetes mellitus tipo 1
Se ha notificado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes tratados con tislelizumab. Se debe controlar la aparición de hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes en los pacientes. Se debe administrar insulina para la diabetes tipo 1. En pacientes con hiperglucemia grave o cetoacidosis (grado ≥3), se debe suspender tislelizumab y se debe administrar tratamiento antihiperglucémico (ver sección 4.2). Se puede reiniciar el tratamiento con tislelizumab cuando se alcance el control metabólico.

Nefritis con alteración renal inmunorrelacionada
Se han notificado casos de nefritis inmunorrelacionada con alteración renal en pacientes tratados con tislelizumab. Se debe controlar los cambios en la función renal (aumento de creatinina sérica) en los pacientes, y se deben excluir otras posibles causas de alteración renal.

Los pacientes con nefritis con alteración renal inmunorrelacionada se deben tratar según las modificaciones del tratamiento recomendadas en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas
Se notificaron otras reacciones adversas inmunorrelacionadas clínicamente importantes con tislelizumab: miositis, miocarditis, artritis, polimialgia reumática, pericarditis y síndrome de Guillain-Barré (ver sección 4.8).

Los pacientes con otras reacciones adversas inmunorrelacionadas se deben tratar según las modificaciones de tratamiento recomendadas en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Rechazo de trasplante de órgano sólido
En la experiencia poscomercialización se ha notificado rechazo de trasplante de órgano sólido en pacientes tratados con inhibidores de PD-1. El tratamiento con tislelizumab puede aumentar el riesgo de rechazo de trasplante de órgano sólido en los pacientes receptores. En estos pacientes, se debe considerar el beneficio del tratamiento frente al riesgo de un posible rechazo de órgano.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones graves relacionadas con la perfusión (grado 3 o superior) en pacientes tratados con tislelizumab (ver sección 4.8). Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión en los pacientes.

Las reacciones relacionadas con la perfusión se deben manejar tal como se recomienda en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Medicamento con autorización anulada

Pacientes excluidos de los ensayos clínicos

Los pacientes que se encontraban en alguna de estas situaciones se excluyeron de los ensayos clínicos: puntuación inicial de ECOG mayor o igual a 2; metástasis cerebral o leptomeníngea activa; enfermedad autoinmune activa o antecedentes de enfermedad autoinmune que puede reaparecer; cualquier condición que requiera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg/día de prednisona o equivalente) o con otros inmunosupresores en los 14 días anteriores al tratamiento del estudio; VIH activo o no tratado; portadores de hepatitis B o hepatitis C no tratados; antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial; administración de una vacuna viva en los 14 días anteriores al tratamiento del estudio; infección que requiere tratamiento sistémico en los 14 días anteriores al tratamiento del estudio; antecedentes de hipersensibilidad grave a otro anticuerpo monoclonal. En ausencia de datos, tislelizumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar cuidadosamente el potencial beneficio/riesgo a nivel individual.

Pacientes con dieta de control de sodio

Cada ml de este medicamento contiene 0,069 mmol (o 1,6 mg) de sodio. Este medicamento contiene 16 mg de sodio por vial de 10 ml, equivalente a 0,8 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tislelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se elimina de la circulación mediante catabolismo. No se han realizado estudios de interacción farmacocinética formales. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan mediante enzimas del citocromo P450 (CYP) o por otros enzimas metabolizadores de fármacos, no se espera que una inhibición o inducción de estos enzimas por medicamentos administrados conjuntamente afecte a la farmacocinética de tislelizumab.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores al inicio, antes de empezar el tratamiento con tislelizumab, excepto para dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos (10 mg/día de prednisona o equivalente), debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia. Sin embargo, después de iniciar el tratamiento con tislelizumab se pueden utilizar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores para tratar las reacciones adversas inmunorrelacionadas (ver sección 4.4). Los corticosteroides también se pueden utilizar como medicación previa al uso de tislelizumab en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para aliviar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

No se debe utilizar tislelizumab en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos, a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con tislelizumab. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (métodos con menos de 1% de tasa de embarazo) durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de tislelizumab.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de tislelizumab en mujeres embarazadas. En base a su mecanismo de acción, tislelizumab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

No se han realizado estudios de reproducción animal con tislelizumab. Sin embargo, en modelos murinos de embarazo se ha observado que el bloqueo de la señalización de PD-1/PD-L1 altera la tolerancia al feto y supone un aumento de pérdidas fetales.

Medicamento con autorización anulada

Es conocido que las IgG4 (inmunoglobulinas) humanas atraviesan la barrera placentaria. Por tanto, tislelizumab, al ser una variante de IgG4, tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Se debe advertir a las mujeres sobre el potencial riesgo para el feto.

No debe utilizarse Tislelizumab durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con tislelizumab.

Lactancia

Se desconoce si tislelizumab se excreta en la leche materna. También se desconocen los efectos sobre los recién nacidos/niños lactantes y sobre la producción de leche.

Dado el potencial de aparición de reacciones adversas graves de Tizveni en recién nacidos/niños lactantes, se debe advertir a las mujeres de que no den lactancia materna durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Tizveni.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos de los posibles efectos de tislelizumab sobre la fertilidad. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo con tislelizumab. En base a un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 3 meses, no se observaron efectos notables en los órganos reproductivos de machos y hembras en monos cynomolgus cuando tislelizumab se administró a dosis de 3, 10 o 30 mg/kg cada 2 semanas durante 13 meses (administración de 7 dosis) (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tizveni sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. En algunos pacientes, se ha notificado fatiga después de la administración de tislelizumab (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de tislelizumab en monoterapia está basada en los datos agrupados de 1 534 pacientes con diversos tipos de tumor que recibieron 200 mg de tislelizumab cada 3 semanas. La reacción adversa más frecuente fueron anemia (29,2 %), fatiga (22,9 %) y aspartato aminotransferasa elevada (20,9 %). Las reacciones adversas de grado 3/4 más frecuentes fueron anemia (5,0 %), neumonía (4,2 %), hiponatremia (2,7 %), aspartato aminotransferasa elevada (2,6 %), bilirrubina en sangre elevada (2,0 %) y fatiga (2,0 %). El 1,2 % de los pacientes presentaron reacciones adversas que causaron la muerte. Las reacciones adversas que causaron la muerte fueron neumonía (0,78 %), hepatitis (0,13 %), neumonitis (0,07 %), disnea (0,07 %), disminución del apetito (0,07 %) y trombocitopenia (0,07 %). De los 1 534 pacientes, el 40,1 % estuvieron expuestos a tislelizumab durante más de 6 meses, y el 22,2 % estuvieron expuestos durante más de 12 meses.

La seguridad de tislelizumab administrado en combinación con quimioterapia está basada en datos de 497 pacientes con CPNM. Las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia (88,3 %), neutropenia (86,5 %), trombocitopenia (67,0 %), alanina aminotransferasa elevada (46,1%), fatiga (43,1%), aspartato aminotransferasa elevada (42,3%), náuseas (41,4 %), disminución del apetito (40,6 %) y erupción (26,4%). Las reacciones adversas de grado 3/4 más frecuentes fueron neutropenia (58,6 %), trombocitopenia (18,3 %), anemia (15,7 %), neumonía (5,0 %), neumonitis (3,4%), alanina aminotransferasa elevada (3,2%), linfopenia (2,8 %), erupción (2,6%) y fatiga (2,2%). El 1,6 % de los pacientes experimentaron reacciones adversas que causaron la muerte. Las reacciones adversas que causaron la muerte fueron neumonitis (0,60 %), disnea (0,40 %), miocarditis (0,4%), neumonía (0,20 %) e hipopotasemia (0,20 %). De los 497 pacientes, el 65,8% estuvieron expuestos a tislelizumab durante más de 6 meses, y el 37,8% estuvieron expuestos durante más de 12 meses.

Medicamento con autorización anulada

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas notificadas a partir de los datos agrupados de pacientes tratados con Tizveni en monoterapia (n = 1 534) y en combinación con quimioterapia (n = 497). Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con la reacción más frecuente primero. La correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa es: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Reacciones adversas con Tizveni en monoterapia (N=1534) y en combinación con quimioterapia (n = 497)

	Tislelizumab en monoterapia N = 1534	**Tislelizumab más quimioterapia N = 497**
Reacciones adversas	**Categoría de frecuencia (Todos los grados)**	**Categoría de frecuencia (Todos los grados)**
Infecciones e infestaciones		
Neumonía[1]	Frecuentes*	Muy frecuentes*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia[2]	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trombocitopenia[3]	Frecuentes*	Muy frecuentes
Neutropenia[4]	Frecuentes	Muy frecuentes
Linfopenia[5]	Frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo[6]	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Hipertiroidismo[7]	Frecuentes	Muy frecuentes
Tiroiditis[8]	Frecuentes	Poco frecuentes
Insuficiencia suprarrenal[9]	Poco frecuentes	-
Hipofisitis[10]	Raras	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hiperglucemia[6]	Frecuentes	Muy frecuentes
Hiponatremia[12]	Frecuentes	Muy frecuentes
Hipopotasemia[13]	Frecuentes	Muy frecuentes*
Diabetes mellitus[14]	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso		
Síndrome de Guillain-Barré	-	Poco frecuentes
Trastornos oculares		
Uveítis[15]	Poco frecuentes	-
Trastornos cardiacos		
Miocarditis[16]	Poco frecuentes	Frecuentes*
Pericarditis	Raras	-
Trastornos vasculares		
Hipertensión[17]	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Disnea	Frecuentes*	Muy frecuentes*
Neumonitis[18]	Frecuentes*	Muy frecuentes*
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	Frecuentes	Muy frecuentes
Diarrea[19]	Frecuentes	Muy frecuentes
Estomatitis[20]	Frecuentes	Frecuentes

Medicamento con autorización anulada

Pancreatitis[21]	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Colitis[22]	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares		
Hepatitis[23]	Frecuentes*	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción[24]	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Prurito	Muy frecuentes	Frecuentes
Reacciones cutáneas graves[25]	Raras	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Frecuentes	Muy frecuentes
Mialgia	Frecuentes	Frecuentes
Miositis[26]	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Artritis[27]	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios		
Nefritis[28]	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga[29]	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Disminución del apetito	Muy frecuentes*	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias		
Aumento de aspartato aminotransferasa	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Aumento de alanina aminotransferasa	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Aumento de bilirrubina en sangre[30]	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	Frecuentes	Muy frecuentes
Aumento de creatinina en sangre	Frecuentes	Muy frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Reacción relacionada con la perfusión[31]	Poco frecuentes	Frecuentes

Medicamento con autorización anulada

[1] Neumonía incluye los términos preferentes (TPs) de neumonía, infección de las vías respiratorias bajas, infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, neumonía bacteriana, neumonía fúngica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
[2] Anemia incluye los TPs de anemia y disminución de la hemoglobina.
[3] Trombocitopenia incluye los TPs de trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas.
[4] Neutropenia incluye los TPs de neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.
[5] Linfopenia incluye los TPs de linfopenia, disminución del recuento de linfocitos y disminución del porcentaje de linfocitos.
[6] Hipotiroidismo incluye los términos preferentes (TPs) de hipotiroidismo, disminución de la tiroxina libre, disminución de la triyodotironina libre, disminución de la triyodotironina, hipotiroidismo primario y disminución de tiroxina.
[7] Hipertiroidismo incluye los TPs de hipertiroidismo, disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, aumento de la triyodotironina libre, aumento de la tiroxina libre, aumento de la tiroxina y aumento de la triyodotironina.
[8] Tiroiditis incluye los TPs de tiroiditis, tiroiditis autoinmune y tiroiditis subaguda.
[9] Insuficiencia suprarrenal incluye TPs de insuficiencia suprarrenal e insuficiencia adrenocortical secundaria.
[10] Hipofisitis incluye los TPs de hipofisitis e hipopituitarismo.
[11] Hiperglucemia incluye TPs de hiperglucemia y aumento de glucosa en sangre.
[12] Hiponatremia incluye los TPs de hiponatremia y disminución del sodio en sangre.
[13] Hipopotasemia incluye los TPs de hipopotasemia y disminución del potasio en sangre.
[14] Diabetes mellitus incluye los TPs de diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética y diabetes autoinmune latente en adultos.
[15] Uveítis incluye los TPs de uveítis e iritis.
[16] Miocarditis incluye los TPs de miocarditis, miocarditis inmunomediada y miocarditis autoinmune.
[17] Hipertensión incluye los TPs de hipertensión, aumento de la presión arterial e hipertensión esencial.
[18] Neumonitis incluye los TPs de neumonitis, enfermedad pulmonar inmunomediada, enfermedad pulmonar intersticial y neumonía organizada.
[19] Diarrea incluye los TPs de diarrea y movimientos intestinales frecuentes.
[20] Estomatitis incluye TPs de estomatitis, úlceras en la boca y úlcera aftosa.
[21] Pancreatitis incluye los TPs de aumento de amilasa, aumento de lipasa y pancreatitis aguda.
[22] Colitis incluye los TPs de colitis y enterocolitis inmunomediada.
[23] Hepatitis incluye los TPs de hepatitis, alteración de la función hepática, hepatitis inmunomediada, daño hepático y hepatitis autoinmune.
[24] Erupción incluye los TPs de erupción, erupción maculopapular, eccema, erupción eritematosa, dermatitis, dermatitis alérgica, erupción papular, urticaria, eritema, exfoliación de la piel, erupción por fármaco, erupción macular, psoriasis, erupción pustular, dermatitis acneiforme, erupción prurítica, queratosis liquenoide, dermatitis de mano, dermatitis inmunomediada, erupción folicular, dermatosis neutrofílica febril aguda, eritema nodoso y penfigoide.
[25] Reacción cutánea grave incluye eritema multiforme.
[26] Miositis incluye los TPs de miositis y miositis inmunomediada.
[27] Artritis incluye los TPs de artritis y artritis inmunomediada.
[29] Nefritis incluye TPs de nefritis, glomeruloesclerosis focal y segmentaria y nefritis inmunomediada.
[29] Fatiga incluye los TPs de fatiga, astenia, malestar y letargia.
[30] Aumento de bilirrubina en sangre incluye los TPs de aumento de bilirrubina en sangre, aumento de bilirrubina conjugada, aumento de bilirrubina no conjugada en sangre e hiperbilirrubinemia.
[31] Reacción relacionada con la perfusión incluye los TPs de reacción relacionada con la perfusión y reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión.
[*] incluyendo casos mortales

Medicamento con autorización anulada

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos que se presentan a continuación reflejan la información de reacciones adversas al fármaco significativas para tislelizumab en monoterapia en ensayos clínicos. Los detalles para las reacciones adversas significativas de tislelizumab cuando se administra en combinación con quimioterapia se presentan si se observaron diferencias clínicamente relevantes respecto a tislelizumab en monoterapia.

Neumonitis inmunorrelacionada
En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observaron casos de neumonitis inmunorrelacionada en un 4,3 % de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,3%), grado 2 (2,0 %), grado 3 (1,5%), grado 4 (0,3%) y grado 5 (0,2%).

La mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 3,2 meses (intervalo: 1,0 día a 16,5 meses), y la mediana de la duración desde la aparición hasta la resolución fue de 6,1 meses (intervalo: 1,0+ día a 22,8+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. Se suspendió el tratamiento con tislelizumab de forma permanente en un 1,8% de los pacientes y se interrumpió en un 1,8 % de los pacientes. La neumonitis se resolvió en un 45,5 % de los pacientes.

En los pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, la neumonitis fue más frecuente en los pacientes con antecedentes de radiación torácica previa (6,3 %) que en quienes no recibieron radiación torácica previa (2,8 %).

Se observó neumonitis en el 9,1 % de los pacientes con CPNM tratados con tislelizumab en combinación con quimioterapia. En los pacientes con CPNM tratados tislelizumab en monoterapia, se produjo neumonitis en el 6,0 % de los casos.

Hepatitis inmunorrelacionada
En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observaron casos de hepatitis inmunorrelacionada en el 1,7 % de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,1%), grado 2 (0,5 %), grado 3 (0,9 %), grado 4 (0,1%) y grado 5 (0,1%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 31,0 días (intervalo: 8,0 días a 13,1 meses), y la mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 2,0 meses (intervalo: 1,0 día a 37,9+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 0,4 % de los pacientes y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 1,0 % de los pacientes por hepatitis inmunorrelacionada. La hepatitis se resolvió en el 50,0 % de los pacientes.

Reacciones adversas inmunorrelacionadas
En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observaron reacciones adversas inmunorrelacionadas en la piel en un 1,8 % de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,4%), grado 2 (0,8 %), grado 3 (0,3 %) y grado 4 (0,3 %).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 2,5 meses (intervalo: 7,0 días a 11,6 meses). La mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 11,2 meses (intervalo: 4,0 días a 34,0+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 0,3% de los pacientes, y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,5 % de los pacientes. Las reacciones adversas cutáneas se resolvieron en el 51,9 % de los pacientes.

Colitis inmunorrelacionada
En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observó colitis inmunorrelacionada en un 0,7 % de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 2 (0,6%) y grado 3 (0,1 %).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 6,0 meses (intervalo: 12,0 días a 14,4 meses), y la mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 28,0 días (intervalo: 9,0 días a 3,6+ meses). No se suspendió tislelizumab de forma permanente en ninguno de los pacientes y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,6% de los pacientes. La colitis se resolvió en el 81,8 % de los pacientes.

Miositis/rabdomiólisis inmunorrelacionada
En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observó miositis/rabdomiólisis inmunorrelacionada en un 0,9 % de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,2%), grado 2 (0,3%), grado 3 (0,3%) y grado 4 (0,1%).

Medicamento con autorización anulada

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 1,8 meses (intervalo: 15,0 días a 17,6 meses), y la mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 2,1 meses (intervalo: 5,0 días a 11,2+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 0,2% de los pacientes y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,7 % de los pacientes. La miositis/rabdomiólisis se resolvió en el 57,1 % de los pacientes.

Endocrinopatías inmunorrelacionadas
Alteraciones tiroideas
Hipotiroidismo:
En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observó hipotiroidismo en un 7,6 % de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (1,4 %), grado 2 (6,1 %) y grado 4 (0,1%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 3,7 meses (intervalo: 0 días a 16,6 meses). La mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 15,2 meses (intervalo: 12,0 días a 28,6+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. No se suspendió tislelizumab de forma permanente en ningún paciente y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,4 % de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 31,9 % de los pacientes.

Hipertiroidismo:
En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observó hipertiroidismo en un 0,3 % de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,1%) y grado 2 (0,3 %).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 31,0 días (intervalo: 19,0 días a 14,5 meses). La mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 1,4 meses (intervalo: 22,0 días a 4,0+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 0,1% de los pacientes y el tratamiento con tislelizumab no se interrumpió en ninguno de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 80,0 % de los pacientes.

Tiroiditis:
En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observaron casos de tiroiditis en un 0,8 % de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,2%) y grado 2 (0,6 %).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 2,0 meses (intervalo: 20,0 días a 20,6 meses). La mediana de duración desde la aparición hasta la resolución no se pudo evaluar según los datos disponibles (intervalo: 22,0 días a 23,1+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. No se suspendió tislelizumab de forma permanente en ningún paciente y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,1% de los pacientes. La tiroiditis se resolvió en el 16,7 % de los pacientes.

Insuficiencia suprarrenal
En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observó insuficiencia suprarrenal en un 0,3% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 2 (0,1 %), grado 3 (0,1%) y grado 4 (0,1%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 3,1 meses (intervalo: 1,3 meses a 11,6 meses). La mediana de duración desde la aparición hasta la resolución no se pudo evaluar en base a los datos disponibles (intervalo: 1 mes a 6,5+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. No se suspendió tislelizumab de forma permanente en ningún paciente y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,2 % de los pacientes. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 25,0 % de los pacientes.

Hipofisitis
En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observaron casos de hipopituitarismo (grado 2) en un 0,1% de los pacientes.

Medicamento con autorización anulada

Diabetes mellitus de tipo 1
En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observó diabetes mellitus de tipo 1 en un 0,4% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,1%) y grado 3 (0,3%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 2,5 meses (intervalo: 33 días a 13,8 meses). La mediana de duración desde la aparición hasta la resolución no se pudo evaluar según los datos disponibles (intervalo: 4,0 días a 19,9+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 0,1 % de los pacientes y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,1% de los pacientes. La diabetes mellitus de tipo 1 se resolvió en el 16,7 % de los pacientes.

Nefritis y alteración renal inmunorrelacionada
En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observó nefritis y alteración renal en un 0,7 % de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 2 (0,3 %), grado 3 (0,2%) grado 4 (0,1%) y grado 5 (0,1%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 1,2 meses (intervalo: 3,0 días a 5,7 meses). La mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 1,9 meses (intervalo: 3,0+ días a 16,2+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 0,3 % de los pacientes y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,3 % de los pacientes. La nefritis inmunorrelacionada y la alteración renal se resolvieron en el 50,0 % de los pacientes.

Miocarditis inmunorrelacionada
En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observaron casos de miocarditis inmunorrelacionada en un 0,5 % de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,1%), grado 2 (0,1%), grado 3 (0,2%) y grado 4 (0,1%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 1,6 meses (intervalo: 14,0 días a 6,1 meses), y la mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 5,1 meses (intervalo: 4,0 días a 7,6 meses). Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 0,3% de los pacientes y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,2% de los pacientes. La miocarditis se resolvió en el 57,1 % de los pacientes.

Se produjo miocarditis en el 1,4 % de los pacientes tratados con tislelizumab en combinación con quimioterapia, incluyendo de grado 5 (0,4 %).

Reacciones relacionadas con la perfusión
En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observaron reacciones relacionadas con la perfusión en un 3,5 % de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 3 (0,3%). Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 1,0 % de los pacientes y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,5 % de los pacientes.

Anomalías en los valores de laboratorio
En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, la proporción de pacientes que presentaron un cambio a resultados anómalos de laboratorio respecto al inicio de grado 3 o 4 fue el siguiente: 0,1% aumento de hemoglobina, 4,4 % disminución de hemoglobina, 0,9 % disminución de leucocitos, 8,5% disminución de linfocitos, 0,07 % para aumento de linfocitos, 1,7 % disminución de neutrófilos, 1,1 % disminución de plaquetas, 2,0 % aumento de alanina aminotransferasa, 0,4 % disminución de albúmina, 2,3 % aumento de fosfatasa alcalina, 3,2 % aumento de aspartato aminotransferasa, 2,2 % aumento de bilirrubina, 2,0% aumento de creatinina quinasa, 0,9 % aumento de creatina, 0,9 % aumento de potasio, 2,2 % disminución de potasio, 0,1% aumento de sodio, 5,7 % disminución de sodio.

Medicamento con autorización anulada

En pacientes tratados con tislelizumab en combinación con quimioterapia, la proporción de pacientes que presentaron un cambio a resultados anómalos de laboratorio respecto al inicio, de grado 3 o 4 fue el siguiente: 14,2 % disminución de hemoglobina, 17,3 % disminución de leucocitos, 41,2 % disminución de neutrófilos, 4,6 % disminución de plaquetas, 3,1 % aumento de alanina aminotransferasa, 0,9 % aumento de fosfatasa alcalina, 3,4 % aumento de aspartato aminotransferasa, 0,6 % aumento de bilirrubina, 1,6 % aumento de creatina quinasa, 2,5 % aumento de creatinina, 2,8 % aumento de potasio, 10,2 % disminución de potasio, 0,6 % aumento de sodio, 18,9 % disminución de sodio.

Inmunogenicidad
De los 1.916 pacientes en los que se pudo evaluar los anticuerpos antifármaco (AAF), tratados a la dosis recomendada de 200 mg una vez cada 3 semanas, el 18,3% de los pacientes tuvieron resultados positivos de AAF debido al tratamiento, y se detectaron anticuerpos neutralizantes (AcN) en un 0,9% de los pacientes. Un análisis farmacocinético de población mostró que la presencia de AAF fue una covariable del aclaramiento estadísticamente significativa; sin embargo, la presencia de AAF contra tislelizumab parece no tener un impacto clínicamente relevante sobre la farmacocinética o la eficacia.

En los pacientes evaluables para los AAF, se han observado las tasas siguientes de acontecimientos adversos (AA) en la población con AAF positivos, en comparación con la población con AAF negativos, respectivamente: AA de grado ≥3, 50,9 % frente a 39,3 %; acontecimientos adversos graves (AAG), 37,1 % frente a 29,7 %; AA causantes de la suspensión del tratamiento, 10,8 % frente a 10,2 % (con la monoterapia); AA de grado ≥3, 85,6 % frente a 78,2 %; AAG, 45,9 % frente a 38,2 %; AA causantes de la suspensión del tratamiento, 13,5 % frente a 13,3 % (con el tratamiento combinado). Los pacientes con AAF surgidos durante el tratamiento tendían a presentar una salud general y unas características de la enfermedad peores al inicio, lo que puede confundir la interpretación del análisis de la seguridad. Los datos disponibles no permiten extraer conclusiones sólidas en cuanto a los posibles patrones de las reacciones adversas al fármaco.

Pacientes de edad avanzada
No se observaron diferencias generales respecto a la seguridad con tislelizumab en monoterapia entre pacientes de <65 años de edad y pacientes entre 65 y 74 años. Los datos de pacientes de 75 años y mayores son demasiado limitados para extraer conclusiones en esta población.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se dispone de información acerca de sobredosis con tislelizumab. En caso de sobredosis, se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas al fármaco, y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

Medicamento con autorización anulada

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpos-fármacos, código ATC: L01FF09

Mecanismo de acción

Tislelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado variante de tipo G4 (IgG4) frente a PD-1, que se une al dominio extracelular de PD-1 humano. Bloquea de forma competitiva la unión de PD-L1 y PD-L2, inhibiendo la señalización negativa mediada por PD-1 y aumentando la actividad funcional en células T, en ensayos celulares *in vitro*.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de pulmón no microcítico
Tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso: BGB-A317-304
BGB-A317-304 fue un estudio fase III, abierto, aleatorizado, multicéntrico para investigar la eficacia y seguridad de tislelizumab en combinación con platino-pemetrexed frente a platino-pemetrexed solos, como tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso localmente avanzado, que no habían recibido quimioterapia previa, que no eran candidatos a resección quirúrgica o a quimiorradiación basada en platino, o de pacientes con CPNM no escamoso metastásico.

El estudio excluyó a pacientes con metástasis cerebrales o leptomeningeas activas, mutaciones conocidas en EGFR o translocaciones de ALK sensibles a tratamientos dirigidos con inhibidores disponibles, enfermedad autoinmune activa, o cualquier enfermedad que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros tratamientos inmunosupresores.

Se aleatorizaron un total de 334 pacientes (2:1) para recibir 200 mg de tislelizumab combinado con 500 mg/m^2 de pemetrexed y 5 mg/ml/min AUC de carboplatino o 75 mg/m^2 de cisplatino (grupo T+PP, n = 223) o 500 mg/m^2 de pemetrexed y 5 mg/ml/min AUC de carboplatino o 75 mg/m^2 de cisplatino (grupo PP, n = 111). La elección del platino (cisplatino o carboplatino) fue decisión del investigador.

Se administró el tratamiento en ciclos de 3 semanas. Tras la administración de 4, 5 o 6 ciclos de quimioterapia o tislelizumab combinado con quimioterapia a elección del investigador, los pacientes en el grupo T+PP recibieron 200 mg de tislelizumab junto con 500 mg/m^2 de pemetrexed en un ciclo de 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable: los pacientes en el grupo PP recibieron sólo 500 mg/m^2 de pemetrexed hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable, y aquellos con progresión de la enfermedad confirmada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) tuvieron la opción de cruzar al tratamiento con tislelizumab en monoterapia en ciclos de 3 semanas.

Se estratificó la aleatorización por expresión de PD-L1 en células tumorales (CT) (<1% frente a 1% a 49% frente a ≥50%) y estadio de la enfermedad (IIIB frente a IV), según la clasificación del "American Joint Committee on Cancer (AJCC)", 7ª edición del Manual de Estadios de Cáncer. Se evaluó la expresión de PD-L1 en un laboratorio central utilizando el test Ventana PD-L1 (SP263) que identificó la tinción de PD-L1 en las células tumorales. Se realizaron evaluaciones del tumor cada 6 semanas durante los primeros 6 meses, posteriormente cada 9 semanas durante los segundos 6 meses, y después cada 12 semanas.

Medicamento con autorización anulada

Las características basales de los pacientes del estudio BGB-A317-304 fueron: mediana de edad de 61 años (intervalo: 25 a 75), 29 % a partir de 65 años de edad; 74 % hombres; 100% asiáticos (todos incluidos en China); 23,4 % con estado funcional ECOG 0 y 76,6 % con ECOG 1; 18,3 % con estadio IIIB de la enfermedad; 26,6 % con estado de reordenamiento de ALK desconocido y 73,4 % con reordenamiento de ALK negativo; 36,2 % no habían sido nunca fumadores; 5,4 % con metástasis cerebrales. Estaban equilibradas las características de edad, sexo, estado funcional ECOG, estadio de la enfermedad, situación de fumador, puntuación de PD-L1 en TC y tratamientos anticancerosos previos entre los grupos de tratamiento.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) por RECIST v1.1 evaluada por un CRI en un análisis de intención de tratar (ITT). Las variables secundarias de eficacia incluyeron supervivencia global (SG), tasa de respuesta objetiva (TRO), y duración de la respuesta (DdR) según el CRI y según el investigador.

El estudio alcanzó su variable primaria en el análisis intermedio (fecha de corte 23-Ene-2020 y una mediana de duración de seguimiento del estudio de 9,8 meses), presentando una mejoría estadísticamente significativa en SLP con T+PP, comparado con PP. El hazard ratio estratificado fue de 0,65 (IC 95%: 0,47, 0,91; p = 0,0054), con una mediana de SLP de 9,7 meses con T+PP y 7,6 meses con PP.

Los resultados de eficacia del análisis final (fecha de corte 26-Oct-2020 y una mediana de duración de seguimiento del estudio de 16,1 meses) coincidieron con los del análisis intermedio.

De los 334 pacientes del estudio BGB-A317-304, 110 (33 %) pacientes tenían expresión de PD-L1 ≥50 %. De estos, 74 pacientes estaban en el grupo de tislelizumab y quimioterapia y 36 pacientes, en el grupo de placebo y quimioterapia. Los resultados de eficacia de los pacientes con expresión de PD-L1 en las células tumorales ≥50 % del análisis final se muestran en la Tabla 3 y la curva de Kaplan-Meier de la SLP y la SP se presenta en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

Tabla 3 Resultado de eficacia en BGB-A317-304 por el CRI en los pacientes con expresión de PD-L1 ≥50 %

Variable	Tislelizumab + Pemetrexed + Platino (N = 74)	Pemetrexed + Platino (N = 36)
SLP		
Acontecimientos, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	14,6 (11,5, NE)	4,6 (3,5, 9,7)
Hazard ratio estratificado[a] (IC 95%)	0,31 (0,18, 0,55)	
SG		
Muertes, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Mediana de SG (meses) (IC 95%)	NE (NE, NE)	13,1 (5,6, NE)
Hazard ratio estratificado[a] (IC 95%)	0,39 (0,22, 0,71)	
Mejor respuesta global, n (%)[c]		
TRO[b], n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
IC 95%[c]	(58,5, 80,3)	(16,3, 48,1)
RC, n(%)	7 (9,5)	0 (0,0)
RP, n(%)	45 (60,8)	11 (30,6)
DdR[b]		
Mediana de DdR (meses) (IC 95%)	NE (13,2, NE)	8,5 (3,3, NE)

Medicamento con autorización anulada

SLP = supervivencia libre de progresión; IC = intervalo de confianza; SG = supervivencia global; TRO = tasa de respuesta objetiva; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; DdR = duración de respuesta; NE = no estimable.
Las medianas se estimaron por el método de Kaplan-Meier con ICs 95% estimados utilizando el método de Brookmeyer y Crowley.

[a] Hazard ratio se estimó por un modelo Cox estratificado con el grupo pemetrexed+platino como grupo de referencia y se estratificó según el estadio de la enfermedad (IIIB frente a IV).

[b] La SLP se basó en la evaluación del CRI y la TRO/DdR se basó en la respuesta confirmada por el CRI.

[c] IC 95% se calculó utilizando el método Clopper-Pearson.

Figura 1 Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP en los pacientes de BGB-A317-304 con PD-L1 ≥50 %

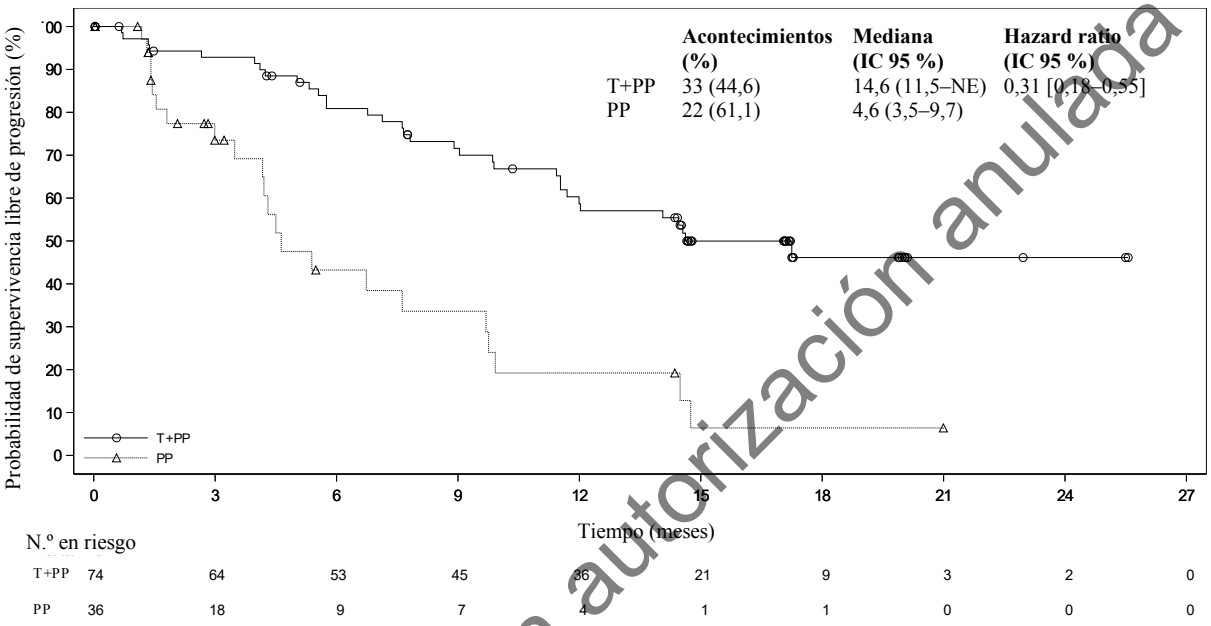
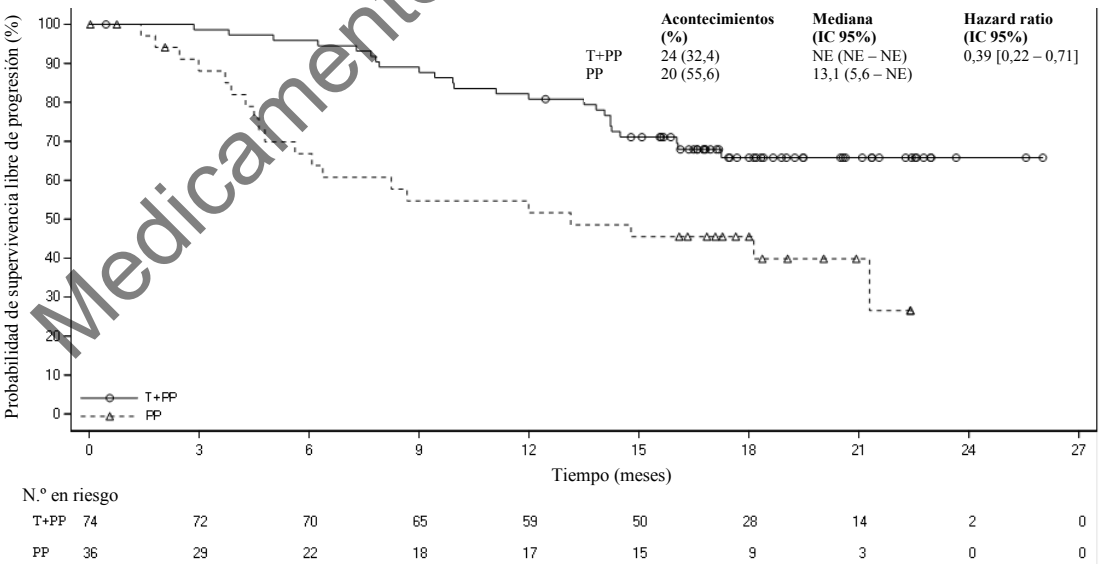


Figura 2 Gráfico de Kaplan-Meier de la SG en los pacientes de BGB-A317-304 con PD-L1 ≥50 %



Medicamento con autorización anulada

Tratamiento de primera línea de CPNM escamoso: BGB-A317-307
BGB-A317-307 fue un estudio fase III, abierto, aleatorizado, multicéntrico para comparar la eficacia y seguridad de tislelizumab en combinación con paclitaxel más carboplatino o nab-paclitaxel más carboplatino con la de paclitaxel más carboplatino solos, como tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM escamoso localmente avanzado, que no habían recibido quimioterapia previa, que no eran candidatos a resección quirúrgica o a quimiorradiación basada en platino, o de pacientes con CPNM escamoso metastásico.

El estudio excluyó a pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas activas, mutaciones conocidas en EGFR o translocaciones de ALK sensibles a tratamientos dirigidos con inhibidores disponibles, enfermedad autoinmune activa, o cualquier enfermedad que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros tratamientos inmunosupresores.

Se aleatorizaron un total de 360 pacientes (1:1:1) para recibir 200 mg de tislelizumab combinado con 175 mg/m^2 de paclitaxel y 5 mg/ml/min AUC de carboplatino (grupo T+PC, n = 120), o 200 mg tislelizumab combinado con 100 mg/m^2 de nab-paclitaxel y 5 mg/ml/min AUC de carboplatino (grupo T+nPC, n = 119), o 175 mg/m^2 de paclitaxel y 5 mg/ml/min AUC de carboplatino (grupo PC, n = 121).

Se administró el tratamiento en ciclos de 3 semanas, hasta que el paciente completó la administración de 4 a 6 ciclos de quimioterapia o tislelizumab combinado con quimioterapia a elección del investigador. Los pacientes en los grupos T+nPC y T+PC recibieron tislelizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes en el grupo PC con progresión de la enfermedad tuvieron la opción de cruzar para recibir tislelizumab en monoterapia en ciclos de 3 semanas.

Se estratificó la aleatorización por expresión de PD-L1 en células tumorales (CT) (<1% frente a 1% a 49% frente a ≥50%) y el estadio del tumor (IIIB frente IV), según la clasificación del "American Joint Committee on Cancer (AJCC)", 7ª edición del Manual de Estadios de Cáncer. Se evaluó la expresión de PD-L1 en un laboratorio central utilizando el test Ventana PD-L1 (SP263) que identificó la tinción de PD-L1 en las células tumorales. Se realizaron evaluaciones del tumor cada 6 semanas durante los primeros 6 meses, posteriormente cada 9 semanas durante el resto del primer año, y después cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad.

Las características basales de la población del estudio fueron: mediana de edad 62,0 años (intervalo: 34 a 74), 35,3% de 65 o más años de edad; 91,7% hombres; 100% asiáticos (todos incluidos en China), 23,6% con estado funcional ECOG 0 y 76,4% con ECOG 1; 33,9% diagnosticados con estadio IIIB y 66,1% con estadio IV al inicio; 16,4% no habían sido nunca fumadores; 38,3% con expresión de PD-L1 en CT de <1%, 25,3% con expresión de PD-L1 en CT ≥1% y ≤49%, 34,7% con expresión de PD-L1 en CT ≥50%. Estaban equilibradas las características de edad, sexo, estado funcional ECOG, estadio de la enfermedad, situación de fumador, expresión de PD-L1 en CT y tratamientos anticancerosos previos entre los grupos de tratamiento.

La variable de eficacia primaria fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según la valoración del CRI por RECIST v1.1 en el análisis ITT que se realizó para analizar secuencialmente en los grupos T+PC frente a PC y los grupos T+nPC frente a PC. Las variables de eficacia secundaria incluyeron supervivencia global (SG), tasa de respuesta objetiva (TRO) y duración de la respuesta (DdR) según el CRI y según el investigador.

Medicamento con autorización anulada

El estudio alcanzó la variable primaria en el análisis intermedio (fecha de corte 06-Dic-2019 y una mediana de duración de seguimiento del estudio de 8,4 meses), presentando mejorías estadísticamente significativas en SLP con tislelizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino (grupo T+PC) y tislelizumab en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino (grupo T+nPC) comparado con paclitaxel y carboplatino solos (grupo PC). El HR estratificado (grupo T+PC frente a grupo PC) fue de 0,48 (IC 95 %: 0,34, 0,69; p < 0,0001). El HR estratificado (grupo T+nPC frente a grupo PC) fue de 0,45 (IC 95 %: 0,32, 0,64; p < 0,0001). La mediana de la SLP fue de 7,6 meses en el grupo T+PC, de 7,6 meses en el grupo T+nPC y de 5,4 meses en el grupo PC.

El análisis final (fecha de corte 30-Sep-2020 y una mediana de duración del seguimiento del estudio de 16,7 meses) reveló resultados coincidentes con los del análisis intermedio.

En la Tabla 4, la Figura 3 y la Figura 4 se presentan los resultados de eficacia para el análisis final.

Tabla 4 Resultados de eficacia en BGB-A317-307

Variable	Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatino (n = 120)	Tislelizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatino (n = 119)	Paclitaxel + Carboplatino (n = 121)
SLP			
Acontecimientos, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	7,7 (6,7, 10,4)	9,6 (7,4, 10,8)	5,5 (4,2, 5,6)
Hazard ratio estratificado[a] (IC 95%)	0,45 (0,33, 0,62)	0,43 (0,31, 0,60)	-
SG			
Muertes, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Mediana de SG (meses) (IC 95%)	22,8 (19,1, NE)	NE (18,6, NE)	20,2 (16,0, NE)
Hazard ratio estratificado (IC 95%)	0,68 (0,45, 1,01)	0,75 (0,50, 1,12)	-
TRO[b]			
TRO, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
IC 95%	(52,4, 70,4)	(52,8, 70,9)	(28,6, 46,4)
RC, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
RP, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
DdR[b]			
Mediana de DdR (meses) (IC 95%)	13,2 (7,85, 18,79)	10,4 (8,34, 17,15)	4,8 (4,04, 5,72)

SLP = supervivencia libre de progresión; IC = intervalo de confianza; SG = supervivencia global; TRG = tasa de respuesta objetiva; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; DdR = duración de respuesta; NE = no estimable.

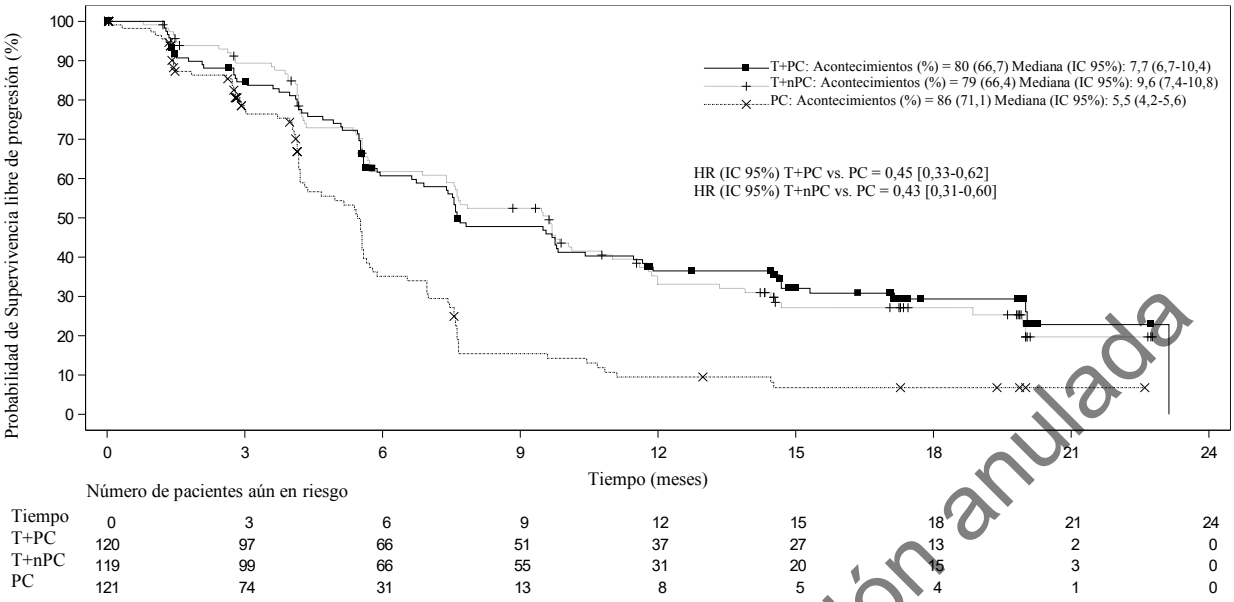
[a] Estratificado por factores de estratificación: estadio de la enfermedad (IIIB frente a IV) y expresión PD-L1 en células tumorales (≥50% CT frente a 1% a 49% CT frente a <1% CT).

[b] La SLP se basó en la evaluación del CRI y la TRO/DdR se basó en la respuesta confirmada por el CRI

Medicamento con autorización anulada

Figura 3 Gráfica de Kaplan-Meier de SLP en BGB-A317-307 por CRI

Grupo T+PC frente a grupo T+nPC frente a grupo PC



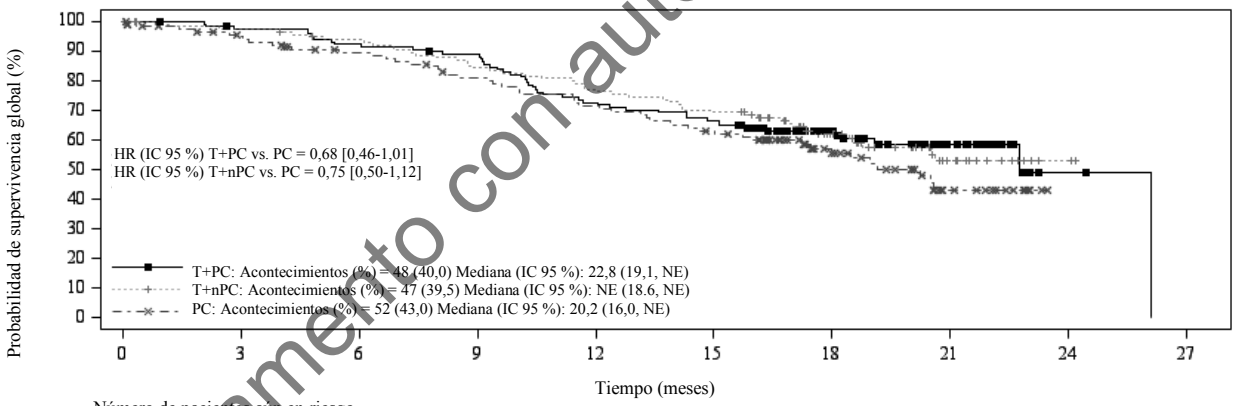
Número de pacientes aún en riesgo

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

IC = Intervalo de confianza; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatino; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatino; PC = paclitaxel+carboplatino.

Figura 4 Gráfica de Kaplan-Meier de SG en BGB-A317-307

Grupo T+PC frente a grupo T+nPC frente a grupo PC



Número de pacientes aún en riesgo

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

IC = Intervalo de confianza; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatino; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatino; PC = paclitaxel+carboplatino; NE = no estimable.

Los análisis por subgrupos demostraron un efecto del tratamiento consistente en la SLP entre los subgrupos demográficos y pronósticos más importantes, incluyendo expresión de PD-L1 <1 %, 1 a 49 % y ≥50 % y estadios de la enfermedad IIIB y IV:

- para T+PC, con un HR de SLP de 0,57 (IC 95 %, HR = 0,34, 0,94,) para PD-L1 <1 %, 0,40 (IC 95 %, HR = 0,21, 0,76) para 1 a 49 % y 0,44 (IC 95 %, HR = 0,26, 0,75) para ≥50 %
- para T+nPC, con un HR de SLP de 0,65 (IC 95 %, HR = 0,40, 1,06) para PD-L1 <1 %, 0,40 (IC 95 %, HR = 0,22, 0,74) para 1 a 49 % y 0,33 (IC 95 %, HR = 018, 0,59) para ≥50 %

Medicamento con autorización anulada

Tratamiento de segunda línea de CPNM: BGB-A317-303
BGB-A317-303 fue un estudio fase III abierto, aleatorizado, multicéntrico para investigar la eficacia y seguridad de tislelizumab comparado con docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico (escamoso o no escamoso), que presentaban progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento basado en platino.

El estudio excluyó a pacientes con mutación conocida en EGFR o translocación de ALK, tratamiento previo con un inhibidor de PD-(L)1, o un inhibidor de CTLA-4, enfermedad autoinmune activa, o cualquier enfermedad que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros tratamientos inmunosupresores.

Se aleatorizaron un total de 805 pacientes con la proporción (2:1) para recibir 200 mg de tislelizumab por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 535) o 75 mg/m^2 de docetaxel por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 270). Se estratificó la aleatorización por histología (escamoso frente a no escamoso), línea de tratamiento (segunda línea frente a tercera línea), y expresión de PD-L1 en células tumorales (CT) (≥25% frente a <25%). La administración de docetaxel y tislelizumab continuó hasta progresión de la enfermedad, valorada por el investigador según RECIST v1.1, o bien hasta toxicidad no aceptable. Se evaluó la expresión de PD-L1 en un laboratorio central utilizando el test Ventana PD-L1 (SP263) que identificó la tinción de PD-L1 en las células tumorales. Se realizaron evaluaciones del tumor cada 9 semanas durante las 52 semanas después de la aleatorización y posteriormente cada 12 semanas. Se hizo seguimiento de la supervivencia cada 3 meses después de la finalización del tratamiento del estudio.

Las características basales de la población del estudio fueron: mediana de edad 61 años (intervalo: 28 a 88), 32,4% de 65 o más años de edad, 3,2% de 75 o más años de edad; 77,3% hombres; 17,0% de raza blanca y 79,9% asiáticos; 20,6% con estado funcional ECOG 0 y 79,4% con ECOG 1; 85,5% con enfermedad metastásica; 30,3% no habían sido nunca fumadores; 46,0% con histología escamosa y 54,0 % con histología no escamosa; 65,8% con estado de EGFR wild-type y 34% con estado de EGFR desconocido; 46,1% con estado de ALK wild-type y 53,9% con estado de ALK desconocido; 7,1% con metástasis cerebrales previamente tratadas.

El 57,0% de los pacientes presentaban una expresión de PD-L1 en CT de <25% y el 42,5% tenían una expresión de PD-L1 en CT de ≥25%. Todos los pacientes habían recibido un tratamiento previo con un régimen de doblete de platino: el 84,7% de los pacientes recibieron un tratamiento previo, el 15,3% habían recibido dos tratamientos previos.

Las variables de eficacia primarias dobles eran SG en los análisis de ITT y de expresión de PD-L1 en TC ≥25%.Las variables de eficacia adicionales incluyeron SLP, TRO y DdR, evaluadas por el investigador.

El estudio BGB-A317-303 alcanzó ambas variables primarias dobles de SG en el análisis de ITT y expresión de PD-L1 ≥25%. En el análisis intermedio preespecificado (fecha de corte 10-Ago-2020 con una mediana de duración de seguimiento de 11,7 meses), se observó una mejoría estadísticamente significativa en SG en la población ITT. Los resultados fueron favorables al grupo de tislelizumab (HR = 0,64; IC 95%: 0,53, 0,78; p < 0,0001). La mediana de SG fue de 17,2 meses en el grupo de tislelizumab y de 11,9 meses en el grupo de docetaxel. En el análisis final (fecha de corte de los datos de 15-jul-2021, con una mediana de duración de seguimiento de 14,2 meses,), se observó una mejora estadísticamente significativa en la SG en el grupo de análisis de PD-L1 ≥25 % a favor del grupo de tislelizumab (HR estratificado = 0,53; IC 95 %: 0,41, 0,70; p < 0,0001) con una mediana de SG de 19,3 meses en el grupo de tislelizumab y de 11,5 meses en el grupo de docetaxel.

El análisis final (fecha de corte 15-Jul-2021 y una mediana de duración de seguimiento de 14,2 meses) mostró resultados de eficacia consistentes en la población ITT, comparado con el análisis intermedio.

En la Tabla 5 y la Figura 5 se resumen los resultados de eficacia para BGB-A317-303 (datos del análisis ITT) en el análisis final.

Medicamento con autorización anulada

Tabla 5 Resultados de eficacia en BGB-A317-303

Variable	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxel (n = 270)
SG		
Muertes, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Mediana de SG (meses) (IC 95%)	16,9 (15,24, 19,09)	11,9 (9,63, 13,54)
Hazard ratio (IC 95%)[a, b]	0,66 (0,56, 0,79)	
SLP		
Acontecimientos, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	4,2 (3,88, 5,52)	2,6 (2,17, 3,78)
Hazard ratio[a] (IC 95%)	0,63 (0,53, 0,75)	
TRO (%) (IC 95%)[c]	20,9 (17,56, 24,63)	3,7 (1,79, 6,71)
Mejor respuesta global[c]		
RC (%)	1,7	0,4
RP (%)	19,3	3,3
DdR[c]		
Mediana de DdR (meses) (IC 95%)	14,7 (10,55, 21,78)	6,2 (4,11, 8,31)

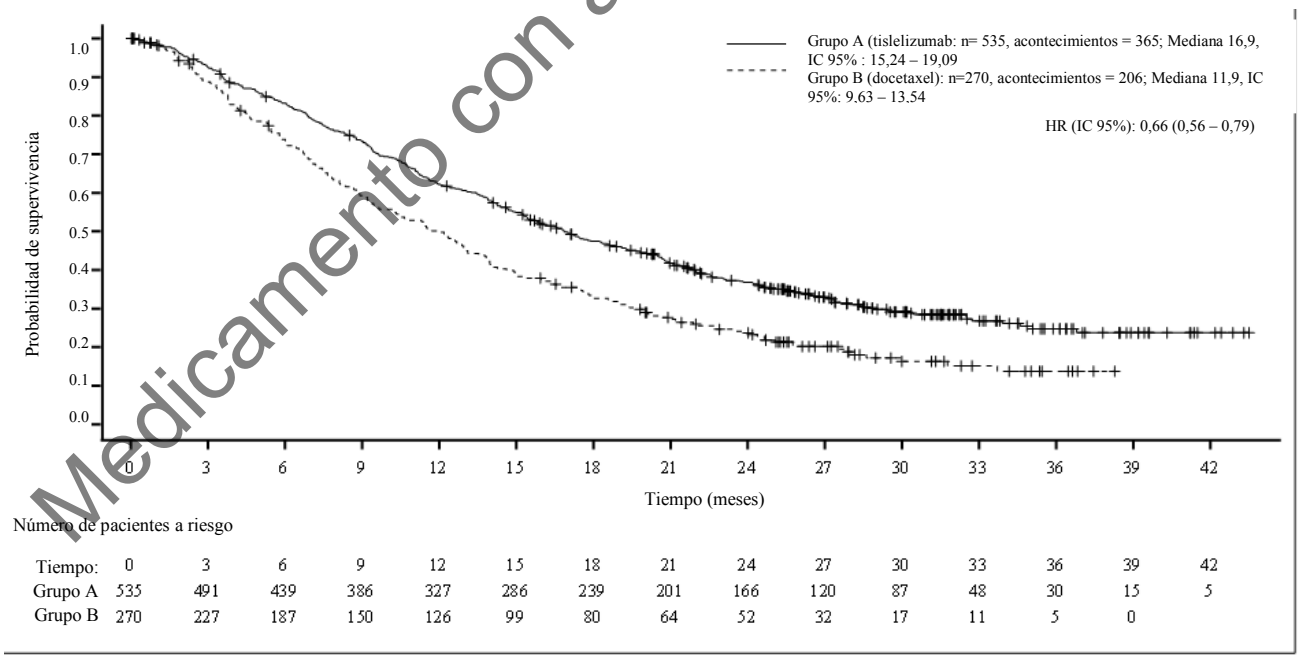
SG = supervivencia global; IC = intervalo de confianza; SLP = supervivencia libre de progresión; TRO = tasa de respuesta objetiva; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; DdR = duración de respuesta.
Las medianas se estimaron por el método Kaplan-Meier con IC 95% estimados utilizando el método de Brookmeyer y Crowley.

[a] Hazard ratio se estimó por un modelo Cox estratificado con el grupo de docetaxel como grupo de referencia.

[b] Estratificado por factores de estratificación: histología (escamoso frente a no escamoso), líneas de tratamiento (segunda frente a tercera), y expresión de PD-L1 en células tumorales (≥25% de expresión de PD-L1 frente a <25%).

[c] Confirmado por el investigador.

Figura 5 Gráfico de Kaplan-Meier de SG en BGB-A317-303 (Datos del análisis ITT)



Los análisis de subgrupos preespecificados demostraron un efecto consistente del tratamiento en SG en favor de tislelizumab en los subgrupos demográficos y pronósticos más importantes.

La Tabla 6 resume los resultados de eficacia de SG por expresión de PD-L1 en análisis de subgrupos preespecificados.

Medicamento con autorización anulada

Tabla 6 Resultados de eficacia de SG por expresión de PD-L1 (<25 % TC, ≥25 % TC) en BGB-A317-303

	Grupo de tislelizumab	**Grupo de docetaxel**
	n = 535	**n = 270**
Expresión de PD-L1 en <25 %, n	307	152
Acontecimientos, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Mediana SG (meses) (IC 95 %)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Hazard ratio [a] (IC 95 %)	0,79 (0,64, 0,99)	
Expresión de PD-L1 en ≥25 % de las células tumorales, n	227	115
Acontecimientos, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Mediana SG (meses) (IC 95 %)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2, 13,5)
Hazard ratio [a] (IC 95 %)	0,54 (0,41, 0,71)	
[a] El hazard ratio y su IC 95 % se calcularon a partir de un modelo de Cox no estratificado.		

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados con tislelizumab en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de neoplasias malignas (excepto del sistema nervioso central, hematopoiético y tejido linfoide) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética (PK) de tislelizumab para el tratamiento de Tizveni en monoterapia y en combinación con quimioterapia.

La PK de tislelizumab se caracterizó utilizando un análisis PK de población con datos de 2.596 pacientes con procesos malignos avanzados que recibieron tislelizumab a dosis de 0,5 a 10 mg/kg cada 2 semanas, 2,0 y 5,0 mg/kg cada 3 semanas, y 200 mg cada 3 semanas.

El tiempo para alcanzar el 90% del estado estacionario es aproximadamente de 84 días (12 semanas) después de dosis de 200 mg cada 3 semanas, y la tasa de acumulación de la exposición a tislelizumab en el estado estacionario es de aproximadamente 2 veces.

Absorción

Tislelizumab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, es biodisponible de forma inmediata y completa.

Distribución

Un análisis farmacocinético de población indica que el volumen de distribución en el estado estacionario es de 6,42 l, que es típico de anticuerpos monoclonales con distribución limitada.

Biotransformación

Se espera que tislelizumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos por vía catabólica.

Eliminación

En base a un análisis PK de población, el aclaramiento de tislelizumab fue de 0,153 l/día con una variabilidad interindividual de 26,3% y la media geométrica de la semivida terminal fue aproximadamente de 23,8 días, con un coeficiente de variación (CV) de 31%.

Medicamento con autorización anulada

Linealidad/No linealidad
Se observó que la PK de tislelizumab era lineal y que la exposición era proporcional a la dosis, a pautas de dosis de 0,5 mg/kg a 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas (incluyendo 200 mg cada 3 semanas).

Poblaciones especiales

Se evaluaron los efectos de varias covariantes de PK de tislelizumab en análisis PK de población. Los siguientes factores no tuvieron efecto clínicamente relevante sobre la exposición de tislelizumab: edad (intervalo 18 a 90 años), peso (intervalo de 32 a130 kg), género, raza (blanca, asiática y otras), insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [CL_{Cr}] ≥30 ml/min), insuficiencia hepática leve a moderada (bilirrubina total ≤3 veces LSN y cualquier valor de AST), y carga tumoral.

Insuficiencia renal
No se han realizado estudios específicos de tislelizumab en pacientes con insuficiencia renal. En el análisis PK de población de tislelizumab no se encontraron diferencias clínicamente relevantes en el aclaramiento de tislelizumab entre pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{Cr} 60 a 89 ml/min, n=1.046) o insuficiencia renal moderada (CL_{Cr} 30 a 59 ml/min, n = 320) y pacientes con función renal normal (CL_{Cr} ≥90 ml/min, n=1.223). La insuficiencia renal leve y moderada no tuvo ningún efecto sobre la exposición de tislelizumab (ver sección 4.2). En base al número limitado de pacientes con insuficiencia renal grave (n = 5), no es concluyente el efecto de la insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética de tislelizumab.

Insuficiencia hepática
No se han realizado estudios específicos de tislelizumab en pacientes con insuficiencia hepática. En el análisis PK de población de tislelizumab, no se encontraron diferencias clínicamente relevantes en el aclaramiento de tislelizumab entre pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina ≤ LSN y AST >LSN o bilirrubina >1,0 a 1,5 x LSN y cualquier valor de AST, n = 396) o insuficiencia hepática moderada (bilirrubina >1,5 a 3 x LSN y cualquier valor de AST; n = 12), comparado con pacientes con función hepática normal (bilirrubina ≤ LSN y AST ≤ LSN, n = 2 182) (ver sección 4.2). En base al número limitado de pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina >3 x LSN y cualquier valor de AST, n = 2), se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de tislelizumab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios toxicológicos a dosis repetida en monos cynomolgus con una administración intravenosa a las dosis de 3, 10, 30 o 60 mg/kg cada 2 semanas durante 13 semanas (7 administraciones de dosis), no se observaron toxicidades aparentes relacionadas con el tratamiento o cambios histopatológicos a dosis de hasta 30 mg/kg cada 2 semanas, que suponen de 4,3 a 6,6 veces la mayor exposición observada en humanos con la dosis clínica de 200 mg.

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva o del desarrollo o estudios de fertilidad en animales con tislelizumab.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico o genotóxico de tislelizumab.

Medicamento con autorización anulada

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato de sodio dihidrato
Ácido cítrico monohidrato
L-histidina clorhidrato monohidrato
L-histidina
Trehalosa dihidrato
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años.

Después de abrir

Una vez abierto, el medicamento se debe diluir y perfundir inmediatamente (ver sección 6.6 para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración).

Después de la preparación de la solución para perfusión

Tizveni no contiene conservantes. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 2°C - 8°C. Las 24 horas incluyen el almacenamiento de la solución diluida en nevera (2°C a 8°C) durante no más de 20 horas, el tiempo necesario para volver a la temperatura ambiente (25º o inferior) y el tiempo para completar la perfusión en 4 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento y las condiciones en uso son responsabilidad del usuario. La solución diluida no se debe congelar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en la caja original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 ml de Tizveni concentrado se suministra en un vial de vidrio Tipo 1 transparente, con un tapón de clorobutilo gris con recubrimiento FluroTec y tapón de sellado con un cierre de tipo extraíble.

Medicamento con autorización anulada

Tizveni está disponible en envases unitarios que contienen 1 vial y envases múltiples que contienen 2 viales (2 envases de 1).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución diluida para perfusión la debe preparar un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

Preparación de la solución para perfusión

- Se necesitan dos viales de Tizveni para cada dosis.
- Retirar los viales de la nevera, con cuidado de no agitarlos.
- Inspeccionar cada vial visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. El concentrado es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarillenta. No utilizar el vial si la solución es turbia, o si se observan partículas visibles o decoloración.
- Invertir los viales suavemente sin agitar. Extraer la solución de los dos viales (un total de 200 mg en 20 ml) en una jeringa y transferirla a una bolsa de perfusión intravenosa que contenga una solución para perfusión de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para preparar una solución diluida con una concentración final de 2 a 5 mg/ml. Mezclar la solución diluida mediante una inversión suave para evitar la formación de espuma o excesivo corte de la solución.

Administración

- Administrar la solución de Tizveni diluida mediante una perfusión por una vía de administración intravenosa con un filtro estéril, no pirogénico, de 0,2 micras de baja unión a proteínas, o 0,22 micras en línea o un filtro adicional con un área de superficie de aproximadamente 10 cm².
- La primera perfusión se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien, las perfusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.
- No se deben administrar otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- Tizveni no se debe administrar como una perfusión rápida o como una inyección única en bolo.
- La vía intravenosa se debe enjuagar al final de la perfusión.
- Debe desecharse la parte no utilizada que quede en el vial.
- Los viales de Tizveni son para un solo uso.

Eliminación

Cualquier medicamento no utilizado o material desechado se debe eliminar de acuerdo a los requisitos locales.

Medicamento con autorización anulada

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1797/001-002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLES(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLES(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencias de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en el plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Medicamento con autorización anulada

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Tizveni en cada Estado Miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato de la Tarjeta del Paciente, incluyendo las vías de comunicación, modalidades de distribución, y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

La Tarjeta del Paciente está destinada a aumentar el conocimiento de los pacientes sobre los signos y síntomas relevantes para la identificación/reconocimiento temprano de las RAs inmunorrelacionadas potenciales e instarlos a buscar atención médica. Además, contiene las indicaciones para introducir los datos de contacto del médico y para avisar a otros médicos de que el paciente está recibiendo tratamiento con Tizveni. La Tarjeta del Paciente está concebida para que el paciente la lleve consigo en todo momento y se la muestre a cualquier profesional sanitario que pueda ayudarle.

El TAC debe asegurar que en cada Estado Miembro donde se comercializa Tizveni, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que se espera que prescriban y utilicen Tizveni tengan acceso o se les suministre la Tarjeta del Paciente distribuida a través del profesional sanitario.

La Tarjeta del Paciente debe contener los siguientes elementos clave:

- Descripción de los principales signos o síntomas de las RAs inmunorrelacionadas (neumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopatías, reacciones adversas cutáneas inmunomediadas, nefritis y otras RAs inmunorrelacionadas) y la importancia de notificarlas a su médico inmediatamente si aparecen los síntomas.
- La importancia de no intentar automedicarse para ningún síntoma sin consultarlo primero con su profesional sanitario.
- La importancia de llevar la Tarjeta del Paciente en todo momento y mostrarla en todas las visitas médicas a los profesionales sanitarios que no sean el prescriptor del medicamento (p.ej. profesionales sanitarios de urgencias).
- Un mensaje de advertencia para informar a los profesionales sanitarios que traten al paciente en cualquier momento, incluyendo en casos de emergencia, que el paciente está recibiendo tratamiento con Tizveni.
- Un recordatorio de que todas las reacciones adversas al fármaco (RAF) conocidas o sospechadas también pueden notificarse a las autoridades sanitarias locales.
- Los datos de contacto del médico que le ha prescrito Tizveni.

La Tarjeta del Paciente recuerda a los pacientes los síntomas clave que necesitan notificar inmediatamente al médico.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tizveni 100 mg concentrado para solución para perfusión
tislelizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 10 ml contiene 100 mg de tislelizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico monohidrato, L-histidina clorhidrato monohidrato, L-histidina, trehalosa dihidrato, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial
100 mg/10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para administración intravenosa después de la dilución.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Medicamento con autorización anulada

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1797/001 1 vial

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (INCLUYENDO LA BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tizveni 100 mg concentrado para solución para perfusión
tislelizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 10 ml contiene 100 mg de tislelizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico monohidrato, L-histidina clorhidrato monohidrato, L-histidina, trehalosa dihidrato, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables. Ver el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

Envase múltiple: 2 viales (2 x 1)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para administración intravenosa después de la dilución.
Para un único uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Medicamento con autorización anulada

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

1/24/1797/002 2 viales (2 x 1)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA DE ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tizveni 100 mg concentrado para solución para perfusión
tislelizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 10 ml contiene 100 mg de tislelizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico monohidrato, L-histidina clorhidrato monohidrato, L-histidina, trehalosa dihidrato, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables. Ver el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para administración intravenosa después de la dilución.
Para un único uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Medicamento con autorización anulada

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1797/002 2 viales (2 x 1)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tizveni 100 mg concentrado estéril
tislelizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 10 ml vial contiene 100 mg de tislelizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico monohidrato, L-histidina clorhidrato monohidrato, L-histidina, trehalosa dihidrato, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables. Ver el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

100 mg/10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía IV después de dilución
Único uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Medicamento con autorización anulada

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Beigene Ireland Limited

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1797/001	1 vial
EU/1/24/1797/002	2 viales (2 x 1)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMATCIÓN EN BRAILLE

Se acepta justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el paciente

Tizveni 100 mg concentrado para solución para perfusión
tislelizumab

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos de pudiera tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Es importante que conserve la Tarjeta del Paciente durante el tratamiento.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tizveni y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Tizveni
3. Cómo se administra Tizveni
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tizveni
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tizveni y para qué se utiliza

Tizveni es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo tislelizumab. Es un anticuerpo monoclonal, un tipo de proteína que está diseñada para reconocer y unirse a una diana específica en el cuerpo llamada receptor de muerte programada 1 (PD-1) que se encuentra en la superficie de los linfocitos T y B (unos tipos de glóbulos blancos que forman parte del sistema inmune, las defensas naturales del organismo). Cuando las células cancerosas activan el PD-1, este puede interrumpir la actividad de los linfocitos T. Al bloquear el PD-1, Tizveni impide que inactive los linfocitos T, lo que ayuda a su sistema inmune a luchar contra el cáncer.

Tizveni se utiliza en adultos para tratar:
- el cáncer de pulmón no microcítico que se ha expandido a otras partes del cuerpo y que no se ha tratado con quimioterapia y no puede extirparse con cirugía. Cuando se utiliza para tratar este tipo de cáncer, Tizveni se administra en combinación con quimioterapia.
- el cáncer de pulmón no microcítico que se ha expandido a otras partes del cuerpo y que ya se ha tratado con quimioterapia. Cuando se utiliza para tratar este tipo de cáncer, Tizveni se administra solo.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona Tizveni o porqué se le ha prescrito este medicamento, consulte con su médico.

Tizveni se puede administrar en combinación con otros medicamentos para tratar el cáncer. Es importante que también lea el prospecto para el paciente de estos otros medicamentos. Si tiene alguna pregunta sobre estos medicamentos, consulte con su médico.

Medicamento con autorización anulada

2. Qué necesita saber antes de que le administren Tizveni

No se le debe administrar Tizveni
- si es alérgico a tislelizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Consulte a su médico si no está seguro.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de que le administren Tizveni si tiene o ha tenido:
- enfermedad autoimmune (una enfermedad en la que el cuerpo ataca a las células normales de su propio sistema de defensa)
- inflamación del hígado (hepatitis) u otros problemas en el hígado
- inflamación del riñón (nefritis)
- neumonía o inflamación del pulmón (neumonitis)
- inflamación del intestino grueso (colitis)
- erupción grave
- problemas en las glándulas que producen hormonas (incluyendo las glándulas suprarrenales, pituitaria y tiroidea)
- diabetes mellitus de tipo 1
- trasplante de órgano sólido
- reacción relacionada con la perfusión

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, o si no está seguro, consulte con su médico antes de que le administren Tizveni.

<u>Efectos adversos graves</u>
Tizveni puede tener efectos adversos graves, que a veces pueden llegar a ser potencialmente mortales y provocar la muerte. Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos efectos adversos graves durante el tratamiento con Tizveni:
- inflamación del hígado (hepatitis)
- inflamación del riñón (nefritis)
- inflamación del pulmón (neumonitis)
- inflamación del intestino grueso (colitis)
- reacciones graves de la piel: los síntomas pueden incluir fiebre, síntomas gripales, erupción, picor, ampollas en la piel o úlceras en la boca o en otras superficies húmedas
- problemas con las glándulas que producen hormonas (especialmente glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea): los síntomas pueden incluir aumento en la frecuencia cardiaca, cansancio extremo, aumento de peso o pérdida de peso, mareo o desvanecimiento, pérdida de pelo, sensación de resfriado, estreñimiento, dolor de cabeza que no desaparece o que no es habitual
- diabetes mellitus de tipo 1
- reacción relacionada con la perfusión
- inflamación de los músculos (miositis)
- inflamación del músculo del corazón (miocarditis)
- inflamación de la membrana alrededor del corazón (pericarditis)
- inflamación de las articulaciones (artritis)
- trastorno inflamatorio que causa dolor y entumecimiento, especialmente en los hombros y las caderas (polimialgia reumática): los síntomas pueden incluir dolor en los hombros, cuello, parte superior de los brazos, nalgas, cadera o muslos, rigidez en las áreas afectadas, dolor o entumecimiento en las muñecas, codos o rodillas
- inflamación de los nervios: los síntomas pueden incluir dolor, debilidad y parálisis en las extremidades (síndrome de Guillain-Barré)

➢ Para más información sobre los síntomas de cualquiera de los casos descritos anteriormente, consulte la sección 4 (“Posibles efectos adversos”). Consulte a su médico si tiene cualquier pregunta o problema.

Medicamento con autorización anulada

Tarjeta del Paciente
También encontrará información clave de este prospecto en la Tarjeta del Paciente que le ha entregado el médico. Es importante que lleve consigo la Tarjeta del Paciente en todo momento y que se la muestre a un profesional sanitario en caso de signos y síntomas que puedan indicar reacciones adversas inmunorrelacionadas (enumeradas anteriormente en "Efectos adversos graves") para recibir un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado.

Controles durante el tratamiento con Tizveni
Su médico realizará controles de forma regular (control de la función del hígado, control de la función del riñón, radiografías) antes y durante el tratamiento.

Su médico también le realizará análisis de sangre de forma regular antes y durante el tratamiento con Tizveni para controlar el azúcar en la sangre y los niveles hormonales en su cuerpo. Esto es debido a que los niveles de azúcar y de hormonas en la sangre se pueden ver afectados por Tizveni.

Niños y adolescentes
Tizveni no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Tizveni
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos a base de plantas medicinales y medicamentos sin receta médica.

En especial, informe a su médico si está tomando algún medicamento que suprime el sistema inmunitario, incluyendo corticosteroides (como prednisona), porque estos medicamentos pueden interferir con el efecto de Tizveni. Sin embargo, una vez que ha iniciado el tratamiento con Tizveni, su médico le puede administrar corticosteroides para reducir algún efecto adverso que pueda presentar.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento.

No deben administrarle Tizveni si está embarazada, a menos que su médico se lo recete. Se desconocen los efectos de Tizveni en mujeres embarazadas, pero es posible que el principio activo, tislelizumab, pueda dañar al feto.
- Si es una mujer que podría quedarse embarazada, debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras está siendo tratada con Tizveni y durante, al menos, 4 meses después de la última dosis de Tizveni.
- Si está embarazada, piensa que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte con su médico.

Se desconoce si Tizveni pasa a la leche materna. No se puede descartar un riesgo para el niño lactante. Si está dando lactancia, informe a su médico. No debe dar lactancia durante el tratamiento con Tizveni y durante, al menos, 4 meses después de la última dosis de Tizveni.

Conducción y uso de máquinas
Tizveni tiene un efecto pequeño sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Unos posibles efectos adversos de Tizveni son la sensación de cansancio o debilidad. No conduzca o utilice máquinas después de que le hayan administrado Tizveni a menos de que esté seguro de que se siente bien.

Tizveni contiene sodio
Informe a su médico si está siguiendo una dieta baja en sodio (baja en sal) antes de que le administren Este medicamento contiene 1,6 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada ml de concentrado. Una perfusión única de Tizveni contiene 32 mg de sodio en dos viales de 10 ml. Esto equivale al 1,6 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Medicamento con autorización anulada

3. Cómo se administra Tizveni

Se le administrará Tizveni en un hospital o una clínica bajo la supervisión de un médico con experiencia.

- La dosis habitual de Tizveni es de 200 mg, que se administran como una perfusión intravenosa (gotero en vena) cada 3 semanas.
- La primera dosis de Tizveni se le administrará mediante perfusión durante un periodo de 60 minutos. Si tolera bien la primera dosis, la siguiente perfusión se le administrará durante 30 minutos.
- Cuando Tizveni se administra en combinación con quimioterapia, se le administrará primero Tizveni y luego, la quimioterapia.
- Consulte el prospecto de los otros medicamentos para el cáncer para comprender el uso de estos medicamentos. Si tiene dudas, pregunte a su médico.
- Su médico decidirá cuántas perfusiones necesita.

Si se salta una dosis de Tizveni

- Llame a su médico inmediatamente para que le de otra cita.
- Es muy importante que no deje de administrarse una dosis de este medicamento.

Si interrumpe el tratamiento con Tizveni

La interrupción del tratamiento puede interrumpir el efecto del medicamento. No interrumpa el tratamiento con Tizveni a menos que lo haya comentado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre su tratamiento o el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos de los efectos adversos de Tizveni pueden ser graves (ver la lista en "Efectos adversos graves" en la sección 2 de este prospecto.) Si experimenta alguno de estos efectos adversos graves, **informe inmediatamente a su médico**.

Los siguientes efectos adversos se han observado con Tizveni solo:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Hipotiroidismo (glándula tiroidea poco activa, que puede causar cansancio, aumento de peso, cambios en la piel y el pelo
- Tos
- Erupción
- Picor (prurito)
- Cansancio (fatiga)
- Disminución del apetito
- Debilidad (hemorragia o hematoma espontáneos e infecciones frecuentes, fiebre, escalofríos y dolor de garganta (anemia)
- Nivel alto de bilirrubina en sangre, un producto de la descomposición de los glóbulos rojos, que puede causar amarilleamiento de la piel y los ojos e indica problemas de hígado
- Aumento del nivel en la sangre de la enzima del hígado aspartato aminotransferasa
- Aumento del nivel en la sangre de la enzima del hígado alanina aminotransferasa

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- Neumonía
- Diarrea

Medicamento con autorización anulada

- Náuseas
- Infecciones frecuentes, fiebre, escalofríos, dolor de garganta y úlceras bucales debido a infecciones (neutropenia o linfopenia)
- Sensación de mareo (náuseas), vómitos, pérdida del apetito, dolor en la parte derecha del estómago, amarilleamiento de la piel o el blanco de los ojos, somnolencia, orina oscura, sangrado o hematomas con más facilidad de lo normal: posibles síntomas de problemas de hígado (hepatitis)
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Dolor muscular (mialgia)
- Falta de aliento, tos o dolor torácico: posibles síntomas de problemas de pulmón (neumonitis)
- Fatiga, hinchazón de la nuca, dolor en la parte delantera de la garganta: posibles síntomas de problemas de la tiroides (tiroiditis)
- Aumento del nivel de azúcar en sangre, sed, boca seca, necesidad de orinar con más frecuencia, cansancio, aumento del apetito con pérdida de peso, confusión, náuseas, vómitos, aliento afrutado, dificultad para respirar y piel seca o enrojecida: posibles síntomas de hiperglucemia
- Cansancio, confusión, tirones musculares, convulsiones (hiponatremia)
- Hipertiroidismo (glándula tiroidea hiperactiva que puede causar hiperactividad, sudor, pérdida de peso y sed
- Dificultad para respirar (disnea)
- Aumento de la presión arterial (hipertensión)
- Llagas en la boca o úlceras con inflamación de las encías (estomatitis)
- Aumento del nivel en la sangre de la enzima del hígado fosfatasa alcalina
- Nivel alto de la enzima creatina cinasa en sangre
- Nivel alto de creatinina

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Cambios en la cantidad o el color de la orina, dolor al orinar, dolor en la zona de los riñones – posibles síntomas de problemas en los riñones (nefritis)
- Diarrea o más movimientos intestinales de los normales, heces negras, pegajosas, presencia de sangre o moco en las heces, dolor intenso o sensibilidad en el estómago – posibles síntomas de problemas en el intestino (colitis)
- Dolor intenso en la parte superior del estómago, náuseas, vómitos, fiebre, sensibilidad en el abdomen: posibles síntomas de problemas en el páncreas (pancreatitis)
- Nivel alto de azúcar, sensación de más hambre o sed de la habitual, orinar más frecuentemente de lo normal: posibles síntomas de diabetes mellitus
- Dolor muscular, rigidez, debilidad, dolor en el pecho o cansancio intenso: posibles síntomas de problemas musculares (miositis)
- Dolor en el pecho, latido del corazón rápido o anormal, falta de aliento en reposo o durante la actividad, retención de líquidos con hinchazón en las piernas, los tobillos y los pies, cansancio: posibles síntomas de problemas del músculo cardiaco (miocarditis)
- Dolor articular, rigidez, hinchazón o enrojecimiento, disminución en el rango de movilidad en las articulaciones: posibles síntomas de problemas en las articulaciones (artritis)
- Enrojecimiento de los ojos, dolor e hinchazón en los ojos: posibles síntomas de problemas que afectan a la úvea, la capa que está detrás del blanco de los ojos (uveítis)
- Insuficiencia suprarrenal (trastorno en el que las glándulas suprarrenales no producen una cantidad suficiente de determinadas hormonas)
- Inflamación de los nervios: los síntomas pueden incluir dolor, debilidad y parálisis en las extremidades (síndrome de Guillain-Barré)
- Escalofríos o temblores, picor o erupción, rubor, falta de aliento o sibilancias, mareos o fiebre que pueden surgir durante la perfusión o hasta 24 horas después: posibles síntomas de reacción relacionada con la perfusión
- Nivel bajo de leucocitos en sangre
- Niveles altos de hemoglobina, potasio y sodio en sangre
- Nivel bajo de albúmina

Medicamento con autorización anulada

Raras (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas)
- Dolor en el pecho, fiebre, tos, palpitaciones: posibles síntomas de problemas que afectan a la membrana alrededor del corazón (pericarditis)
- Dolores de cabeza frecuentes, alteraciones de la visión (visión reducida o visión doble), fatiga y/o debilidad, confusión, disminución de la presión arterial, mareo: posibles síntomas de problemas de hipófisis (hipofisitis)
- Picor o descamación en la piel, llagas en la piel: posibles síntomas de reacciones cutáneas graves

Los siguientes efectos adversos se han observado cuando se administra Tizveni junto a otros medicamentos para el cáncer

Tenga en cuenta que es importante que lea también los prospectos de los otros medicamentos para el cáncer que está recibiendo, ya que también pueden causar efectos adversos.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)
- Dificultad para respirar, tos o dolor en el pecho – posibles síntomas de problemas en el pulmón (neumonitis)
- Aumento del nivel de azúcar en la sangre, sed, sequedad en la boca, necesidad de orinar más frecuentemente, cansancio, aumento del apetito con pérdida de peso, confusión, náuseas, vómito, aliento con olor afrutado, dificultad para respirar y piel seca o enrojecida – posibles síntomas de hiperglucemia
- Glándula tiroides hiporreactiva, que puede causar cansancio, aumento de peso, alteraciones de la piel y el cabello (hipotiroidismo)
- Glándula tiroides hiperreactiva, que puede causar hiperactividad, sudoración, pérdida de peso y sed (hipertiroidismo)
- Tos
- Dificultad para respirar (disnea)
- Diarrea
- Erupción
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Cansancio (fatiga)
- Aumento del nivel en sangre de la enzima hepática aspartato aminotransferasa
- Aumento del nivel en sangre de la enzima hepática alanina aminotransferasa
- Aumento del nivel en sangre de bilirrubina, un producto de descomposición de los glóbulos rojos
- Aumento del nivel en de la enzima hepática fosfatasa alcalina
- Niveles bajos de hemoglobina
- Niveles bajos de las siguientes células sanguíneas: leucocitos, neutrófilos, plaquetas
- Niveles altos de las siguientes enzimas: alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa
- Niveles altos de bilirrubina
- Niveles altos de creatina cinasa y creatinina
- Niveles altos de potasio
- Niveles bajos de potasio y sodio

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Náusea, vómito, pérdida de apetito, dolor en la parte derecha del estómago, color amarillento de la piel o del blanco de los ojos, somnolencia, orina de color oscuro, sangrados o hematomas más frecuentes de lo habitual – posibles síntomas de problemas en el hígado (hepatitis)
- Diarrea o más movimientos intestinales de los normales, heces negras, pegajosas, presencia de sangre o moco en las heces, dolor intenso o sensibilidad en el estómago – posibles síntomas de problemas en el intestino (colitis)
- Nivel alto de azúcar, sensación de más hambre y sed de lo habitual, orinar más frecuentemente de lo normal – posibles síntomas de diabetes mellitus

Medicamento con autorización anulada

- Escalofríos o temblores, picor o erupción, sofoco, dificultad para respirar o jadeos, mareo o fiebre que puede aparecer durante la perfusión o hasta las 24 horas posteriores a la perfusión – posibles síntomas de una reacción relacionada con la perfusión
- Dolor en el pecho, latido del corazón rápido o anormal, dificultad para respirar en reposo o durante la actividad, retención de líquidos con hinchazón en las piernas, tobillos y pies, cansancio – posibles síntomas de problemas en el músculo cardíaco (miocarditis)
- Dolor articular, rigidez, hinchazón o enrojecimiento, disminución en el rango de movilidad en las articulaciones – posibles síntomas de problemas en las articulaciones (artritis)
- Llagas o úlceras bucales con inflamación de las encías (estomatitis)
- Picor (prurito)
- Dolor muscular (mialgia)
- Niveles altos de hemoglobina
- Niveles altos de sodio

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Cambios en la cantidad o el color de la orina, dolor al orinar, dolor en la zona de los riñones – posibles síntomas de problemas en los riñones (nefritis)
- Fatiga, hinchazón en la base del cuello, dolor en la parte de delante de la garganta – posibles síntomas de problemas en la glándula tiroides (tiroiditis)
- Dolor intenso en la parte superior del estómago, náusea, vómito, fiebre, sensibilidad en el abdomen – posibles síntomas de problemas en el páncreas (pancreatitis)
- Dolor muscular, rigidez, debilidad, dolor en el pecho o cansancio intenso – posibles síntomas de problemas musculares (miositis)
- Problemas graves de los nervios, que pueden causar dificultad para respirar, sensación de hormigueo en los dedos, pies, tobillos o muñecas, debilidad en las piernas que se expande a la parte superior del cuerpo, andar inestable o incapacidad para andar o subir escaleras, dificultad para realizar los movimientos de la cara, incluyendo hablar, masticar o tragar, visión doble o incapacidad para mover los ojos, dificultad para controlar la vejiga o los intestinos, latido rápido del corazón y parálisis – posibles síntomas del síndrome de de Guillain-Barré

Informe a su médico inmediatamente si presenta algunos de los efectos adversos mencionados anteriormente.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

5. Conservación de Tizveni

Su médico, farmacéutico o enfermero es responsable de conservar este medicamento y eliminar correctamente el producto no utilizado. La información siguiente está destinada a profesionales sanitarios.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el vial después de CAD y EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Medicamento con autorización anulada

Tizveni no contiene conservante. Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 2ºC a 8ºC. Las 24 horas incluyen el almacenamiento de la solución diluida en refrigeración (2ºC a 8ºC) durante no más de 20 horas, el tiempo necesario para que alcance la temperatura ambiente (25ºC o menos) y el tiempo para completar la perfusión dentro de 4 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación.

Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario. La solución diluida no se debe congelar.

No conserve ninguna parte de la solución para reutilizarla. Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho se debe eliminar de acuerdo a los requisitos locales.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tizveni
- El principio activo es tislelizumab. Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de tislelizumab.
- Cada vial contiene 100 mg de tislelizumab en 10 ml de concentrado.

Los demás componentes son citrato de sodio dihidrato (ver sección 2, "Tizveni contiene sodio"), ácido cítrico monohidrato, L-histidina clorhidrato monohidrato, L-histidina, trehalosa dihidrato, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Tizveni y contenido del envase
Tizveni concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarillenta.

Tizveni está disponible en envases unitarios que contienen 1 vial y envases múltiples que contienen 2 viales (2 envases de 1).

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

Responsable de la fabricación
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Medicamento con autorización anulada

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

Medicamento con autorización anulada

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Los viales de Tizveni son para un único uso. Cada vial contiene 100 mg de tislelizumab.

La solución diluída para perfusión la debe preparar un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

Preparación de la solución para perfusión

- Se necesitan dos viales de Tizveni para cada dosis.

- Retirar los viales de la nevera, con cuidado de no agitarlos.

- Inspeccionar cada vial visualmente para detectar partículas o decoloración antes de la administración. El concentrado es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarillenta. No utilizar el vial si la solución es turbia, o si se observan partículas visibles o decoloración.

- Invertir los viales suavemente sin agitar. Extraer la solución de los dos viales (un total de 200 mg en 20 ml) en una jeringa y transferirla a una bolsa de perfusión intravenosa que contenga una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), para preparar una solución diluida con una concentración final de 2 a 5 mg/ml. Mezclar la solución diluida mediante una inversión suave para evitar la formación de espuma o excesivo corte de la solución.

<u>Administración</u>

- Administrar la solución de Tizveni diluida mediante una perfusión por una vía de administración intravenosa con un filtro estéril, no pirogénico, de 0,2 micras de baja unión a proteínas, o 0,22 micras en línea o un filtro adicional con un área de superficie de aproximadamente 10 cm².

- La primera perfusión se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien, las perfusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

- No se deben administrar otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

- Tizveni no se debe administrar como una perfusión rápida o como una inyección única en bolo.

- Tizveni no contiene conservantes. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 2°C a 8°C. Las 24 horas incluyen almacenamiento de la solución diluida en nevera (2°C a 8°C) durante no más de 20 horas, el tiempo necesario para volver a la temperatura ambiente (25º o inferior) y el tiempo para completar la perfusión en 4 horas. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento y las condiciones en uso son responsabilidad del usuario.

- La solución diluida no se debe congelar.

- Descartar cualquier parte no utilizada que haya quedado en el vial.

- La vía intravenosa se debe enjuagar al final de la perfusión.

- Los viales de Tizveni son para un único uso.

Medicamento con autorización anulada