

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tizveni 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg tiszlelizumabot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum oldatos infúzióhoz.

100 mg tiszlelizumabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

A tiszlelizumab rekombináns kínaihőrcsőg-petefészeksejtekben előállított, Fc-szerkesztett humanizált immunglobulin G4 (IgG4) variáns monoklonális antitest.

Ismert hatású segédanyag

0,069 mmol (vagy 1,6 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum oldatos infúzióhoz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

Tiszta vagy kissé opálos, színtelen vagy enyhén sárgás színű oldat.

Az oldat kémhatása körülbelül 6,5, ozmolalitása körülbelül 270–330 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Nem kissejtes tüdő-carcinoma (non-small cell lung cancer, NSCLC)

A Tizveni pemetrexeddel és platinatartalmú kemoterápiával kombinációban olyan, PD-L1-et a daganatsejtek $\geq 50\%$ -ában expresszáló nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott, akik nem rendelkeznek EGFR-mutációval vagy ALK-pozitív mutációval, továbbá:

- lokálisan előrehaladott NSCLC-ben szenvednek és nem végezhető náluk műtéti kimetszés vagy platinaalapú kemoradioterápia, vagy
- metasztatizáló NSCLC-ben szenvednek.

A Tizveni karboplatinval és paklitaxellel, vagy karboplatinval és nab-paklitaxellel kombinációban olyan laphámsejtes, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott, akik:

- lokálisan előrehaladott NSCLC-ben szenvednek és nem végezhető náluk műtéti kimetszés vagy platinaalapú kemoradioterápia, vagy
- metasztatizáló NSCLC-ben szenvednek.

A Tizveni monoterápiában alkalmazva lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőrákban szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott korábbi platinaalapú kezelést követően. EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknél célzott kezeléseket is kell végezni a tislelizumab alkalmazása előtt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Tizveni-kezelést a daganatellenes kezelések alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Az első vonalbeli, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeket a PD-L1 tumorsejt-expresszió alapján kell a kezelés szempontjából értékelni, ahol a PD-L1-expressziót egy hitelesített *in vitro* diagnosztikai orvostechikai eszközzel végzett teszttel kell igazolni (lásd az 5.1 pontot).

Adagolás

Tizveni-monoterápia

A Tizveni javasolt dózisa 200 mg, intravénás infúzióban beadva, 3 hetente egyszer.

Tizveni kombinációs terápiában

A Tizveni javasolt dózisa 200 mg, intravénás infúzióban beadva, 3 hetente egyszer, kemoterápiával kombinálva.

Ha a Tizveni-t és a kemoterápiát ugyanazon a napon adják be, a Tizveni-t a kemoterápia előtt kell beadni. A kemoterápiás készítmény alkalmazási előírását (SmPC) figyelembe kell venni az adagolással kapcsolatban, valamint az ott leírt ajánlásoknak megfelelően kell a kortikoszteroid-premedikációt alkalmazni a kemoterápiával összefüggő mellékhatások megelőzésére.

A kezelés időtartama

A betegek Tizveni-kezelését a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig kell folytatni.

Az adagolás késleltetése vagy abbahagyása (lásd még 4.4 pont)

A Tizveni adagját nem javasolt csökkenteni sem monoterápia, sem kombinációs kezelés esetén. A Tizveni alkalmazását az 1. táblázatban bemutatottak szerint kell szüneteltetni vagy abbahagyni.

Az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kezelésére vonatkozó részletes útmutatás a 4.4 pontban olvasható.

1. táblázat A Tizveni-kezelés módosítására vonatkozó ajánlások

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatás	Súlyossági fok ¹	A Tizveni-kezelés módosítása
Pneumonitis	2. fokozatú	Szüneteltetés ^{2,3}
	Recidiváló 2. fokozatú; 3. vagy 4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³
Hepatitis	GPT vagy GOT > 3–8 × ULN vagy összbilirubin > 1,5–3 × ULN	Szüneteltetés ^{2,3}
	GPT vagy GOT > 8 × ULN vagy összbilirubin > 3 × ULN	Végleges abbahagyás ³
Kiütés	3. fokozatú	Szüneteltetés ^{2,3}
	4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³

A bőrt érintő súlyos mellékhatások (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)	SCAR-ok, köztük SJS vagy TEN gyanúja	Szüneteltetés ^{2,3} SJS vagy TEN gyanúja esetén mindaddig nem folytatható az alkalmazás, amíg a megfelelő szakorvossal vagy szakorvosokkal folytatott konzíliumon ki nem zárták az SJS/TEN lehetőségét.
	SCAR-ok, köztük SJS vagy TEN igazolódása	Végleges abbahagyás
Colitis	2. vagy 3. fokozatú	Szüneteltetés ^{2,3}
	Recidiváló 3. fokozatú; 4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³
Myositis/rhabdomyolysis	2. vagy 3. fokozatú	Szüneteltetés ^{2,3}
	Recidiváló 3. fokozatú; 4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³
Hypothyreosis	2., 3. vagy 4. fokozatú	A hypothyreosis pajzsmirigyhormon-pótlással a kezelés szüneteltetése nélkül kezelhető.
Hyperthyreosis	3. vagy 4. fokozatú	Szüneteltetés ² Ha a 3. vagy 4. fokozatú állapot legfeljebb 2. fokozatúra javult és pajzsmirigy-túlműködés elleni kezeléssel kontroll alatt tartható, a javallatnak megfelelő esetben megfontolható a Tizveni alkalmazásának folytatása a kortikoszteroid fokozatos csökkentését követően. Egyéb esetben abba kell hagyni a kezelést.
Mellékvese-elégtelenség	2. fokozatú	Megfontolandó a kezelés szüneteltetése addig, amíg HRT alkalmazásával nem sikerült kontrollt elérni.
	3. vagy 4. fokozatú	Szüneteltetés ³ Ha a 3. vagy 4. fokozatú állapot legfeljebb 2. fokozatúra javult és HRT-vel kontroll alatt tartható, a javallatnak megfelelő esetben megfontolható a Tizveni alkalmazásának folytatása a kortikoszteroid fokozatos csökkentését követően. Egyéb esetben abba kell hagyni a kezelést. ³
Hypophysitis	2. fokozatú	Megfontolandó a kezelés szüneteltetése addig, amíg HRT alkalmazásával nem sikerült kontrollt elérni.
	3. vagy 4. fokozatú	Szüneteltetés ^{2,3} Ha a 3. vagy 4. fokozatú állapot legfeljebb 2. fokozatúra javult és HRT-vel kontroll alatt tartható, a javallatnak megfelelő esetben megfontolható a Tizveni alkalmazásának folytatása a kortikoszteroid fokozatos csökkentését követően. Egyéb esetben abba kell hagyni a kezelést. ³

1-es típusú diabetes mellitus	1-es típusú diabetes mellitus ≥ 3. fokozatú hyperglykaemiával (vércukorszint > 250 mg/dl vagy > 13,9 mmol/l) társulva vagy ketoacidózissal társulva	Szüneteltetés Ha a 3. vagy 4. fokozatú állapot legfeljebb 2. fokozatúra javult inzulinterápiával, a javallatnak megfelelő esetben megfontolható a Tizveni alkalmazásának folytatása a metabolikus kontroll elérésekor. Egyéb esetben abba kell hagyni a kezelést.
Veseműködési zavarral járó nephritis	2. fokozatú (a kreatinin a kiindulási érték > 1,5–3-szorosa vagy > 1,5–3 × ULN)	Szüneteltetés ^{2,3}
	3. fokozatú (a kreatinin meghaladja a kiindulási érték 3-szorosát vagy > 3–6 × ULN) vagy 4. fokozatú (kreatinin > 6 × ULN)	Végleges abbahagyás ³
Myocarditis	2., 3. vagy 4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³
Neurológiai toxicitások	2. fokozatú	Szüneteltetés ^{2,3}
	3. vagy 4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³
Pancreatitis	3. fokozatú pancreatitis, illetve 3. vagy 4. fokozatú amiláz- vagy lipázszintemelkedés a szérumban (> 2 × ULN)	Szüneteltetés ^{2,3}
	4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³
Immunrendszerrel összefüggő egyéb mellékhatások	3. fokozatú	Szüneteltetés ^{2,3}
	Recidiváló 3. fokozatú; 4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³
Egyéb gyógyszer mellékhatások		
Az infúzióval összefüggő reakciók	1. fokozatú	Megfontolandó premedikáció alkalmazása a későbbi infúziós reakciók megelőzéséhez. 50%-kal csökkenteni kell az infúzió sebességét.
	2. fokozatú	Meg kell szakítani az infúzió beadását. Az infúzió folytatható, ha a reakció elmúlt vagy 1. fokozatúra csökkent, és 50%-kal csökkenteni kell az infúzió sebességét.
	3. vagy 4. fokozatú	Végleges abbahagyás
GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; HRT = hormonpótló terápia (hormone replacement therapy); SJS = Stevens–Johnson-szindróma; TEN = toxikus epidermalis necrolysis; ULN = a normáltartomány felső határa (upper limit of normal) ¹ A toxicitás fokozatai a nemkívánatos események Amerikai Rákkutató Intézet szerinti általános terminológiai kritériumai (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) 4.0 verziójának felelnek meg. A hypophysitis fokozata az NCI-CTCAE 5.0 verziójának felel meg. ² Folytatható azoknál a betegeknél, akiknek az állapota teljesen vagy részlegesen rendeződött (0–1. fokozatú) a kortikoszteroid legalább 1 hónapig tartó fokozatos csökkentését követően. Végleg abba kell hagyni, ha nem következik be a beteg állapotának teljes vagy részleges rendeződése a kortikoszteroidok megkezdése utáni 12 héten belül, illetve ha nem lehetséges a prednizon adagját napi ≤ 10 mg-ra (vagy azzal egyenértékűre) csökkenteni a kortikoszteroidok megkezdése utáni 12 héten belül. ³ Kiinduláskor napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű szer, utána pedig annak legalább 1 hónap alatt napi ≤ 10 mg-ra (vagy azzal egyenértékűre) történő fokozatos csökkentése javasolt, kivéve pneumonitisben, ilyenkor ugyanis napi 2–4 mg/ttkg kiindulási dózis javasolt.		

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A Tizveni biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

A 65 éves és idősebb betegeknel nem szükséges az adag módosítása (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodás

Nem szükséges az adag módosítása enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknel. Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegekről túl kevés adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni erre a betegcsoportra vonatkozóan (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem szükséges az adag módosítása enyhe vagy közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknel. Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekről túl kevés adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni erre a betegcsoportra vonatkozóan (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Tizveni csak intravénásan alkalmazható. Infúzió formájában kell alkalmazni, tilos intravénás lökésterápia vagy egyszeri bólusinjekció formájában beadni. A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az első infúziót 60 perc alatt kell beadni. Ha a beteg jól tolerálja, a további infúziók 30 perc alatt is beadhatók. Az infúzió beadásához steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötésű, 0,2 vagy 0,22 mikronos beépített vagy kiegészítő szűrővel ellátott intravénás szerelékkel kell alkalmazni.

Nem szabad más gyógyszereket hozzákeverni vagy egyidejűleg ugyanazon az intravénás szereléken beadni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Betegkártya

A Tizveni-kezelésbe részesülő betegeknek át kell adni a betegkártyát, hogy tisztában legyenek a Tizveni-kezelés során fellépő immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kockázatával (lásd még a betegtájékoztatót).

A gyógyszert felíró szakorvosnak meg kell beszélnie a beteggel a Tizveni-kezelés során fellépő, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kockázatát.

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások

A tiszlelizumab-kezelés során beszámoltak immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokról, amelyek között végzetes kimenetelű esetek is szerepeltek (lásd 4.8 pont). Az ilyen események többsége javult a tiszlelizumab adagolásának megszakítása, kortikoszteroidok alkalmazása és/vagy támogató kezelés hatására. Immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokról a tiszlelizumab utolsó adagját követően is beszámoltak. Előfordulhatnak egyszerre több szervrendszert érintő, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások.

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások gyanúja esetén megfelelő kivizsgálást kell végezni az ok meghatározására vagy az alternatív kórokok (például a fertőzés) kizárására. A mellékhatás súlyosságától függően átmenetileg fel kell függeszteni a tiszlelizumab alkalmazását és kortikoszteroidokat kell adni (lásd 4.2 pont). Klinikai vizsgálatokból származó korlátozott adatok alapján megfontolható egyéb szisztémás immunszuppresszánsok alkalmazása azoknál a betegeknél, akiknél az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások nem szabályozhatók kortikoszteroid alkalmazásával (lásd 4.2 és 4.8 pont). Ha a mellékhatás ≤ 1 . fokozatúra enyhül, meg kell kezdeni a kortikoszteroid adagjának fokozatos, legalább 1 hónapig tartó csökkentését.

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitisről, köztük végzetes kimenetelű esetekről számoltak be tiszlelizumabot kapó betegeknél. A betegeket monitorozni kell, nem állnak-e fenn pneumonitis jelei és tünetei. A gyaníthatólag pneumonitises betegeket radiológiai képalkotó eljárással kell kivizsgálni. Ki kell zárni annak lehetőségét, hogy a pneumonitis fertőzés vagy valamilyen egyéb betegség miatt lépett volna fel.

Az immunrendszerrel összefüggő pneumonitisben szenvedő betegeket az 1. táblázatban szereplő kezelésmódosításnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő hepatitis

Immunrendszerrel összefüggő hepatitisről, köztük végzetes kimenetelű esetekről számoltak be tiszlelizumabbal kezelt betegeknél. A betegeket monitorozni kell, nem állnak-e fenn hepatitis jelei és tünetei, illetve nem változott-e meg a májfunkciójuk. Májfunkciós vizsgálatokat kell végezni kiinduláskor, majd a kezelés során rendszeres időközönként.

Az immunrendszerrel összefüggő hepatitisben szenvedő betegeket az 1. táblázatban szereplő kezelésmódosításnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő bőrreakciók

Immunrendszerrel összefüggő bőrkiütésről vagy dermatitisről, köztük végzetes kimenetelű esetekről számoltak be tiszlelizumabot kapó betegeknél. A betegeket monitorozni kell bőrreakciók gyanúja esetén és ki kell zárni azok egyéb okait. A bőrt érintő mellékhatások súlyosságától függően átmenetileg fel kell függeszteni vagy végleg abba kell hagyni a tiszlelizumab alkalmazását az 1. táblázatban bemutatott ajánlásoknak megfelelően (lásd 4.2 pont).

A bőrt érintő súlyos mellékhatások (severe cutaneous adverse reaction, SCAR) eseteiről számoltak be tiszlelizumabot kapó betegeknél. A betegeket tájékoztatni kell, nem lépnek-e fel náluk SCAR-ok jelei vagy tünetei (például lázas prodroma, az influenzaszerű tünetek, nyálkahártya-léziók vagy progresszív bőrkiütés) és ki kell zárni az egyéb okokat. SCAR-ok (köztük súlyos erythema multiforme [EM], SJS vagy TEN) gyanúja esetén fel kell függeszteni a tiszlelizumab alkalmazását és a betegek szakellátásba kell utalni, ahol kivizsgálják és kezelésben részesítik. SCAR-ok (köztük SJS vagy TEN) igazolódása esetén végleg abba kell hagyni a tiszlelizumab alkalmazását (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő vastagbélgyulladás (colitis)

A tiszlelizumabbal kezelt betegeknél beszámoltak immunrendszerrel összefüggő vastagbélgyulladásról, amely gyakran járt hasmenéssel. A betegeket monitorozni kell, nem állnak-e fenn vastagbélgyulladás jelei és tünetei. Ki kell zárni annak lehetőségét, hogy a vastagbélgyulladás fertőzés vagy valamilyen egyéb betegség miatt lépett volna fel.

Az immunrendszerrel összefüggő vastagbélgyulladásban szenvedő betegeket az 1. táblázatban szereplő kezelésmódosításnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő endocrinopathiák

A tiszlelizumabbal kezelt betegeknél beszámoltak immunrendszerrel összefüggő endocrinopathiákról, köztük pajzsmirigyzavarokról, mellékvese-elégtelenségről, hypophysitistről és 1-es típusú diabetes mellitusról. Ezeknél támogató kezelésre lehet szükség az adott endokrin rendellenességtől függően. Immunrendszerrel összefüggő endocrinopathiák eseteiben hosszú távú hormonpótló kezelésre (hormone replacement therapy, HRT) lehet szükség.

Az immunrendszerrel összefüggő endocrinopathiákban szenvedő betegeket az 1. táblázatban szereplő kezelésmódosításnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Pajzsmirigy-rendellenességek

A tiszlelizumabbal kezelt betegeknél beszámoltak pajzsmirigy-rendellenességekről, köztük thyreoiditistről, hypothyreosistról és hyperthyreosistról. A betegeket monitorozni kell (a kezelés megkezdésekor, rendszeres időközönként a kezelés során, valamint a klinikai kivizsgálás alapján indokoltak szerint), nem lépnek-e fel a pajzsmirigyfunkció változásai, valamint pajzsmirigy-rendellenességek klinikai jelei és tünetei. A hypothyreosis HRT alkalmazásával a kezelés szüneteltetése nélkül és kortikoszteroidok nélkül kezelhető. Hyperthyreosis esetében tüneti kezelés alkalmazható (lásd 4.2 pont).

Mellékvesekéreg-elégtelenség

A tiszlelizumabbal kezelt betegeknél mellékvesekéreg-elégtelenségről számoltak be. A betegeket monitorozni kell, nem állnak-e fenn mellékvesekéreg-elégtelenség jelei és tünetei. Meg kell fontolni a mellékvesekéreg-funkció és a hormonszintek monitorozását. Kortikoszteroidokat és HRT-t kell alkalmazni a klinikai javallatnak megfelelően (lásd 4.2 pont).

Hypophysitis

A tiszlelizumabbal kezelt betegeknél hypophysitistről számoltak be. A betegeket monitorozni kell, nem állnak-e fenn hypophysitis/hypopituitarismus jelei és tünetei. Meg kell fontolni az agyalapimirigy-funkció és a hormonszintek monitorozását. Kortikoszteroidokat és HRT-t kell alkalmazni a klinikai javallatnak megfelelően (lásd 4.2 pont).

1-es típusú diabetes mellitus

A tiszlelizumabbal kezelt betegeknél 1-es típusú diabetes mellitusról számoltak be, beleértve a diabeteses ketoacidosist. A betegeket monitorozni kell, nem áll-e fenn hyperglykaemia és a diabetes egyéb jelei és tünetei. Inszultint kell adni 1-es típusú diabetesben. Súlyos (≥ 3 . fokozatú) hyperglykaemiában vagy ketoacidosisban szenvedő betegeknél fel kell függeszteni a tiszlelizumab alkalmazását és antihyperglykémias kezelésben kell részesíteni őket (lásd 4.2 pont). A tiszlelizumab-kezelés a metabolikus kontroll elérésekor folytatható.

Immunrendszerrel összefüggő, veseműködési zavarral járó nephritis

A tiszlelizumabbal kezelt betegeknél immunrendszerrel összefüggő, veseműködési zavarral járó nephritistről számoltak be. A betegeket monitorozni kell a vesefunkció változásaira irányulón (emelkedett kreatininszint a szérumban) és ki kell zárni a veseműködési zavar egyéb okait.

Az immunrendszerrel összefüggő, veseműködési zavarral járó nephritisben szenvedő betegeket az 1. táblázatban szereplő kezelésmódosításnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő egyéb mellékhatások

A tiszlelizumab kapcsán az immunrendszerrel összefüggő további, klinikailag jelentős mellékhatásokról is beszámoltak: myositis, myocarditis, arthritis, polymyalgia rheumatica, pericarditis és Guillain-Barré-szindróma (lásd 4.8 pont).

Az immunrendszerrel összefüggő egyéb mellékhatásokkal érintett betegeket az 1. táblázatban szereplő kezelésmódosításnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Transzplantált szerv kilökődése

A PD-1-gátlókkal kezelt betegeknek transzplantált szerv kilökődéséről számoltak be a forgalomba hozatal követően. A tislelizumab-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát szervtranszplantáltaknál. Ilyen betegeknek mérlegelni kell a tislelizumab-kezelés előnyeit a potenciális szervkilökődés kockázatához viszonyítva.

Az infúzióval összefüggő reakciók

Az infúzióval összefüggő súlyos (3. vagy annál magasabb fokozatú) reakciókról számoltak be tislelizumabot kapó betegeknek (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell, nem állnak-e fenn infúzióval összefüggő reakciók jelei és tünetei.

Az infúzióval összefüggő reakciókat az 1. táblázatban szereplő kezelésmódosításnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

A klinikai vizsgálatokban nem vehettek részt olyan betegek, akiknél a következő állapotok bármelyike fennállt: legalább 2-es kiindulási ECOG-teljesítménypontszám; aktív agyi vagy leptomeningealis áttétek; aktív autoimmun betegség vagy potenciálisan relabáló autoimmun betegség kórelőzménye; bármely olyan állapot, amely miatt szisztémás kezelést kell alkalmazni vagy kortikoszteroidokkal (napi > 10 ng prednizon vagy azzal egyenértékű), vagy egyéb immunszuppresszánsokkal a vizsgálati kezelés előtti 14 nap során; aktív vagy nem kezelt HIV; nem kezelt hepatitis B- vagy hepatitis C-hordozók; intersticiális tüdőbetegség kórelőzménye; élő vakcinát kaptak a vizsgálati kezelés előtti 14 nap során; szisztémás kezelést igénylő fertőzés a vizsgálati kezelés előtti 14 napban; más monoklonális antitesttel szembeni súlyos túlérzékenység előzménye. Adatok hiányában a tislelizumabot elővigyázatossággal, a lehetséges előny-kockázat gondos, egyedi felmérése után kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Alacsony nátriumtartalmú diétán lévő betegek

Ez a gyógyszer 0,069 mmol (vagy 1,6 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként. A készítmény 16 mg nátriumot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,8%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A tislelizumab humanizált monoklonális antitest, amely katabolizmus révén távozik a keringésből. Ennélfogva nem végeztek formális farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat. A monoklonális antitesteket nem metabolizálják a citokróm P450 (CYP) enzimek vagy egyéb gyógyszer-metabolizáló enzimek, ezért az ilyen enzimek egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek miatti gátlása vagy indukciója várhatólag nem befolyásolja a tislelizumab farmakokinetikáját.

A tislelizumab-kezelés megkezdése előtt kerülni kell szisztémás kortikoszteroidok és egyéb immunszuppresszánsok alkalmazását – kivéve szisztémás kortikoszteroid fiziológiás dózisát (napi 10 mg prednizon vagy ezzel egyenértékű szer) –, ugyanis potenciálisan megzavarhatják a farmakodinámiás aktivitást és hatásosságot. A tislelizumab-kezelés megkezdése után azonban alkalmazhatók szisztémás kortikoszteroidok és egyéb immunszuppresszánsok az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kezelése céljából (lásd 4.4 pont). Kortikoszteroidok premedikáció gyanánt is alkalmazhatók tislelizumab és kemoterápia kombinációs alkalmazása esetén, antiemetikus profilaxis céljából és/vagy a kemoterápiával összefüggő mellékhatások enyhítésére.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A tiszlelizumab nem alkalmazható hatásos fogamzásgátlást nem alkalmazó nőknél, kivéve, ha a beteg klinikai állapota szükségessé teszi a tiszlelizumab-kezelést. A fogamzóképes nőknek a kezelés során és a tiszlelizumab utolsó dózisát követően még legalább 4 hónapig hatásos (1% alatti teherbe esési arányt elérő) fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

A tiszlelizumab terhes nőknél történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ. Hatásmechanizmusa alapján a tiszlelizumab magzati károsodást okozhat terhes nőknél alkalmazva.

A tiszlelizumabbal nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket. Terhesség egérmodelljeiben azonban a PD-1/PD-L1 jelátvitel gátlása igazoltan megzavarta a magzattal szembeni anyai toleranciát és fokozott magzati veszteséget eredményezett.

Ismert, hogy a humán IgG4 (immunglobulinok) átjutnak a placentán. A tiszlelizumab egy IgG4-variáns, ennél fogva átjuthat az anyából a fejlődő magzatba. Fel kell hívni a nők figyelmét a magzatot veszélyeztető lehetséges kockázatra.

A tiszlelizumab nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a beteg klinikai állapota szükségessé teszi a tiszlelizumab-kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tiszlelizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az az anyatejjel táplált újszülött gyermekekre/csecsemőkre és a tejtermelésre kifejtett hatásai sem ismertek.

Az anyatejjel táplált újszülött gyermeket/csecsemőt fenyegető, a Tizveni alkalmazásából eredő súlyos nemkívánatos gyógyszerreakciók veszélye miatt azt kell tanácsolni a nőknek, hogy ne szoptassanak a Tizveni-kezelés során és az utolsó dózist követően még legalább 4 hónapig.

Termékenység

Nincsenek klinikai adatok a tiszlelizumab termékenységre gyakorolt lehetséges hatásait illetően. A tiszlelizumabbal nem végeztek vizsgálatokat a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitás tanulmányozására. Egy 3 hónapos ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban nem jelentkeztek a hím és a nőstény szaporítószerveket érintő észlelhető hatások jávai makákómajmokban tiszlelizumab 13 héten keresztül, 2 hetenként 3, 10 vagy 30 mg/ttkg-os dózisainak alkalmazásakor (7 alkalommal került sor dózis beadására) (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tizveni kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Néhány betegnél kimerültségről számoltak be tiszlelizumab alkalmazását követően (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A monoterápiában alkalmazott tiszlelizumab biztonságossága 1534, különféle típusú daganatokkal érintett olyan beteg adatainak összesítésén alapszik, akik 200 mg tiszlelizumabot kaptak 3 hetente. A leggyakoribb mellékhatás az anaemia (29,2%), a kimerültség (22,9%) és a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint emelkedése (20,9%) volt. A leggyakoribb 3./4. fokozatú mellékhatások az anaemia (5,0%), pneumonia (4,2%), hyponatraemia (2,7%), a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint emelkedése (2,6%), a bilirubinszint emelkedése a vérben (2,0%), pneumonitis (2,0%) és kimerültség (2,0%) voltak. A betegek 1,2%-ánál következett be halálhoz vezető mellékhatás. A halálhoz vezető mellékhatások a pneumonia (0,78%), a hepatitis (0,13%), a pneumonitis (0,07%), a dyspnoe (0,07%), a csökkent étvágy (0,07%) és a thrombocytopenia (0,07%) voltak. Az 1534 beteg 40,1%-a 6 hónapnál tovább, 22,2%-a pedig 12 hónapnál tovább kapott tiszlelizumabot.

A kemoterápiával kombinációban alkalmazott tiszlelizumab biztonságossága 497 NSCLC-s beteg adatain alapszik. A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: anaemia (88,3%), neutropenia (86,5%), thrombocytopenia (67,0%), emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (46,1%), kimerültség (43,1%), a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint emelkedése (42,3%) hányinger (41,4%), csökkent étvágy (40,6%) és kiütés (26,4%). A leggyakoribb 3./4. fokozatú mellékhatások a következők voltak: neutropenia (58,6%), thrombocytopenia (18,3%), anaemia (15,7%), pneumonia (5,0%), pneumonitis (3,4%), a glutamát-piruvát-transzamináz-szint emelkedése (3,2%), lymphopenia (2,8%), kiütés (2,6%) és kimerültség (2,2%). A betegek 1,6%-ánál következett be halálhoz vezető mellékhatás. A halálhoz vezető mellékhatások a pneumonitis (0,60%), a dyspnoe (0,40%), a myocarditis (0,40%), a pneumonia (0,20%) és a hypokalaemia (0,20%) voltak. A 497 beteg 65,8%-a 6 hónapnál tovább, 37,8%-a pedig 12 hónapnál tovább kapott tiszlelizumabot.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Tizveni-monoterápiával kezelt összes beteg (n = 1534) körében, valamint a Tizveni és kemoterápia kombinációjával (n = 497) kezelt összes beteg körében jelentett mellékhatásokat a 2. táblázat ismerteti. A mellékhatások a MedDRA szerkezeti kategóriái szerint vannak feltüntetve. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint csökkenő sorrendben szerepelnek. Minden egyes mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi definíció szerint kerül megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat Mellékhatások a Tizveni monoterápiás (n = 1534), illetve kemoterápiával kombinációban történő (n = 497) alkalmazása során

	Tiszlelizumab-monoterápia n = 1534	Tiszlelizumab plusz kemoterápia n = 497
Mellékhatások	Gyakorisági kategória (Bármely fokozatú)	Gyakorisági kategória (Bármely fokozatú)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		
Pneumonia ¹	Gyakori*	Nagyon gyakori*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Anaemia ²	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Thrombocytopenia ³	Gyakori*	Nagyon gyakori
Neutropenia ⁴	Gyakori	Nagyon gyakori
Lymphopenia ⁵	Gyakori	Nagyon gyakori

Endokrin betegségek és tünetek		
Hypothyreosis ⁶	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hyperthyreosis ⁷	Gyakori	Nagyon gyakori
Thyreoiditis ⁸	Gyakori	Nem gyakori
Mellékvesekéreg-elégtelenség ⁹	Nem gyakori	-
Hypophysitis ¹⁰	Ritka	-
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Hyperglykaemia ¹¹	Gyakori	Nagyon gyakori
Hyponatraemia ¹²	Gyakori	Nagyon gyakori
Hypokalaemia ¹³	Gyakori	Nagyon gyakori*
Diabetes mellitus ¹⁴	Nem gyakori	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Guillain-Barré-szindróma	-	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
Uveitis ¹⁵	Nem gyakori	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
Myocarditis ¹⁶	Nem gyakori	Gyakori*
Pericarditis	Ritka	-
Érbetegségek és tünetek		
Hypertonia ¹⁷	Gyakori	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Köhögés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspnoe	Gyakori*	Nagyon gyakori*
Pneumonitis ¹⁸	Gyakori*	Nagyon gyakori*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Hányinger	Gyakori	Nagyon gyakori
Hasmenés ¹⁹	Gyakori	Nagyon gyakori
Stomatitis ²⁰	Gyakori	Gyakori
Pancreatitis ²¹	Nem gyakori	Nem gyakori
Colitis ²²	Nem gyakori	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
Hepatitis ²³	Gyakori*	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Kiütés ²⁴	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pruritus	Nagyon gyakori	Gyakori
Súlyos bőrreakciók ²⁵	Ritka	-
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Arthralgia	Gyakori	Nagyon gyakori
Myalgia	Gyakori	Gyakori
Myositis ²⁶	Nem gyakori	Nem gyakori
Arthritis ²⁷	Nem gyakori	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Nephritis ²⁸	Nem gyakori	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Kimerültség ²⁹	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Csökkent étvágy	Nagyon gyakori*	Nagyon gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett bilirubinszint a vérben ³⁰	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
A vér emelkedett alkalikusfoszfataz-szintje	Gyakori	Nagyon gyakori
A vér emelkedett kreatininszintje	Gyakori	Nagyon gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		

Infúzióval összefüggő reakció ³¹	Nem gyakori	Gyakori
¹ A pneumonia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: pneumonia, alsó légúti fertőzés, alsó légúti bakteriális fertőzés, bakteriális eredetű pneumonia, gomba eredetű pneumonia és <i>Pneumocystis jirovecii</i> eredetű pneumonia.		
² Az anaemia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: anaemia és a csökkent hemoglobinszint.		
³ A thrombocytopenia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: thrombocytopenia és csökkent vérlemezkeszám.		
⁴ A neutropenia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: neutropenia és csökkent neutrofilszám.		
⁵ A lymphopenia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: lymphopenia, csökkent limfocitaszám és csökkent limfocitaszázalék.		
⁶ A hypothyreosis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hypothyreosis, csökkent szabad tiroxin, csökkent szabad trijód-tironin, csökkent trijód-tironin, primer hypothyreosis és csökkent tiroxin.		
⁷ A hyperthyreosis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hyperthyreosis, csökkent thyreoidastimulálólóhormon-szint a vérben, emelkedett szabad trijód-tironin, emelkedett szabad tiroxin, emelkedett tiroxin és emelkedett trijód-tironin.		
⁸ A thyreoiditis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: thyreoiditis, autoimmun thyreoiditis és subacute thyreoiditis.		
⁹ A mellékvesekéreg-elégtelenség a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: mellékvesekéreg-elégtelenség és másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenség.		
¹⁰ A hypophysitis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hypophysitis és hypopituitarismus.		
¹¹ A hyperglykaemia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hyperglykaemia és emelkedett vércukorszint.		
¹² A hyponatraemia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hyponatraemia és a vér nátriumszintjének csökkenése.		
¹³ A hypokalaemia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hypokalaemia és a vér káliumszintjének csökkenése.		
¹⁴ A diabetes mellitus a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: diabetes mellitus, 1-es típusú diabetes mellitus és látens autoimmun diabetes felnőtteknél.		
¹⁵ Az uveitis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: uveitis és iritis.		
¹⁶ A myocarditis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: myocarditis, immunmediált myocarditis és autoimmun myocarditis.		
¹⁷ Hypertonia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hypertonia, vérnyomás-emelkedés és az esszenciális hypertonia.		
¹⁸ A pneumonitis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: pneumonitis, immunmediált tüdőbetegség, interstitialis tüdőbetegség és organizáló pneumonia.		
¹⁹ A hasmenés a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hasmenés és gyakori bélmozgások.		
²⁰ A stomatitis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: stomatitis, szájfekély és aphthás fekély.		
²¹ A pancreatitis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: emelkedett amiláz, emelkedett lipáz és akut pancreatitis.		
²² A colitis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: colitis és immunmediált enterocolitis.		
²³ A hepatitis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hepatitis, májfunkciós rendellenesség, immunmediált hepatitis és májkárosodás, valamint autoimmun hepatitis.		
²⁴ A kiütés a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: kiütés, maculopapulosus kiütés, ekzema, erythematosus kiütés, dermatitis, allergiás dermatitis, papularis kiütés, urticaria, erythema, bőrhámlás, gyógyszerkiütés, macularis kiütés, psoriasis, pustulosus kiütés, acneiform dermatitis, pruritusos kiütés, lichenoid keratosis, kéz-dermatitis, immunmediált dermatitis, follicularis kiütés, akut lázas neutrofil dermatosis, erythema nodosum és pemphigoid.		
²⁵ A súlyos bőrreakciók a következő preferált kifejezést foglalja magában: erythema multiforme.		
²⁶ A myositis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: myositis és immunmediált myositis.		
²⁷ Az arthritis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: arthritis és immunmediált arthritis.		
²⁸ A nephritis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: nephritis, focalis segmentalis glomerulosclerosis és immunmediált nephritis.		
²⁹ A kimerültség a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: kimerültség, asthenia, rossz közérzet és levertség.		
³⁰ Az emelkedett bilirubinszint a vérben a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: emelkedett bilirubinszint a vérben, emelkedett konjugált bilirubin, emelkedett nem konjugált bilirubin és hyperbilirubinaemia.		
³¹ Az infúzióval összefüggő reakció a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: infúzióval összefüggő reakció és infúzióval összefüggő túlérzékenységi reakció.		
*végzetes kimenetelű eseteket is beleértve		

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi adatok a klinikai vizsgálatok során monoterápiában alkalmazott tiszlelizumab jelentős gyógyszer mellékhatásaira vonatkozó információkat ismertetik. A kemoterápiával kombinációban alkalmazott tiszlelizumab jelentős mellékhatásainak bemutatására abban az esetben kerül sor, ha klinikailag számottevő különbségeket figyeltek meg a tiszlelizumab-monoterápiához képest.

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis

Tiszlelizumab-monoterápiával kezelt körében a betegek 4,3%-ánál fordult elő immunrendszerrel összefüggő pneumonitis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,3%), 2. fokozatú (2,0%), 3. fokozatú (1,5%), 4. fokozatú (0,3%) és 5. fokozatú (0,2%) események is.

Az első dózistól az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 3,2 hónap volt (tartomány: 1,0 nap – 16,5 hónap), a fellépéstől a rendeződésig eltelt idő mediánja pedig 6,1 hónap volt (tartomány: 1,0+ nap – 22,8+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tiszlelizumab alkalmazását a betegek 1,8%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 1,8%-ánál szakították meg átmenetileg. A betegek 45,5%-a gyógyult a pneumonitisből.

A monoterápiában alkalmazott tiszlelizumabbal kezelt betegeknél gyakrabban fordult elő pneumonitis azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében korábban már volt mellkasi sugárkezelés (6,3%), mint azoknál a betegeknél, akik nem részesültek korábbi mellkasi sugárkezelésben (2,8%).

A kemoterápiával kombinált tiszlelizumabbal kezelt NSCLC-ben szenvedő betegek 9,1%-ánál fordult elő pneumonitis. A monoterápiában alkalmazott tiszlelizumabbal kezelt NSCLC-ben szenvedő betegeknél a betegek 6,0%-ánál fordult elő pneumonitis.

Immunrendszerrel összefüggő hepatitis

Tiszlelizumab-monoterápiával kezelt körében a betegek 1,7%-ánál fordult elő immunrendszerrel összefüggő hepatitis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,1%), 2. fokozatú (0,5%), 3. fokozatú (0,9%), 4. fokozatú (0,1%) és 5. fokozatú (0,1%) események is.

Az első dózistól az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 31,0 nap volt (tartomány: 8,0 nap – 13,1 hónap), a fellépéstől a rendeződésig eltelt idő mediánja pedig 2,0 hónap volt (tartomány: 1,0 nap – 37,9+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tiszlelizumab alkalmazását a betegek 0,4%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 1,0%-ánál szakították meg átmenetileg immunrendszerrel összefüggő hepatitis miatt. A betegek 50,0%-a gyógyult a hepatitisből.

Immunrendszerrel összefüggő, a bőrt érintő mellékhatások

Tiszlelizumab-monoterápiával kezelt körében a betegek 1,8%-ánál fordult elő immunrendszerrel összefüggő hepatitis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,4%), 2. fokozatú (0,8%), 3. fokozatú (0,3%) és 4. fokozatú (0,3%) események is.

Az első dózis beadásától az adatok lezárásának időpontjáig eltelt medián időtartam 2,5 hónap volt (tartomány: 7,0 nap – 11,6 hónap). A fellépéstől a rendeződésig eltelt idő mediánja 11,2 hónap volt (tartomány: 4,0 nap – 34,0+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tiszlelizumab alkalmazását a betegek 0,3%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 0,5%-ánál szakították meg átmenetileg. A bőrt érintő mellékhatások a betegek 51,9%-ánál megszűntek.

Immunrendszerrel összefüggő vastagbélgyulladás (colitis)

Tiszlelizumab-monoterápiával kezelt körében a betegek 0,7%-ánál fordult elő immunrendszerrel összefüggő vastagbélgyulladás, amelyek között megtalálhatók voltak 2. fokozatú (0,6%) és 3. fokozatú (0,1%) események is.

Az első dózistól az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 6,0 hónap volt (tartomány: 12,0 nap – 14,4 hónap), a fellépéstől a rendeződésig eltelt idő mediánja pedig 28,0 hónap volt (tartomány: 9,0 nap – 3,6 hónap). A tiszlelizumab alkalmazását nem hagyták abba véglegesen egy betegnél sem, viszont a betegek 0,6%-ánál szakították meg átmenetileg. A betegek 81,8%-a kigyógyult a vastagbélgyulladásból.

Immunrendszerrel összefüggő myositis/rhabdomyolysis

Tiszlelizumab-monoterápiával kezelték körében a betegek 0,9%-ánál fordult elő immunrendszerrel összefüggő myositis/rhabdomyolysis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,2%), 2. fokozatú (0,3%), 3. fokozatú (0,3%) és 4. fokozatú (0,1%) események is.

Az első dózistól az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 1,8 hónap volt (tartomány: 15,0 nap – 17,6 hónap), a fellépéstől a rendeződésig eltelt idő mediánja pedig 2,1 hónap volt (tartomány: 5,0 nap – 11,2+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tiszlelizumab alkalmazását a betegek 0,2%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 0,7%-ánál szakították meg átmenetileg. A betegek 57,1%-a kigyógyult a myositisből/rhabdomyolysisből.

Immunrendszerrel összefüggő endocrinopathiák

Pajzsmirigy-rendellenességek

Hypothyreosis:

Tiszlelizumab-monoterápiával kezelték körében a betegek 7,6%-ánál fordult elő hypothyreosis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (1,4%), 2. fokozatú (6,1%) és 4. fokozatú (0,1%) események is.

Az első dózistól az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 3,7 hónap volt (tartomány: 0 nap – 16,6 hónap). A fellépéstől a rendeződésig eltelt idő mediánja 15,2 hónap volt (tartomány: 12,0 nap – 28,6+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tiszlelizumab alkalmazását egyetlen betegnél sem hagyták abba véglegesen, de a betegek 0,4%-ánál szakították meg átmenetileg. A betegek 31,9%-a kigyógyult a hypothyreosisból.

Hyperthyreosis:

Tiszlelizumab-monoterápiával kezelték körében a betegek 0,3%-ánál fordult elő hyperthyreosis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,1%) és 2. fokozatú (0,3%) események is.

Az első dózis beadásától az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 31,0 nap volt (tartomány: 19,0 nap – 14,5 hónap). A fellépéstől a rendeződésig eltelt idő mediánja 1,4 hónap volt (tartomány: 22,0 nap – 4,0+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tiszlelizumab alkalmazását a betegek 0,1%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek egyikénél sem szakították meg átmenetileg. A betegek 80,0%-a kigyógyult a hyperthyreosisból.

Thyreoiditis:

Tiszlelizumab-monoterápiával kezelték körében a betegek 0,8%-ánál fordult elő thyreoiditis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,2%) és 2. fokozatú (0,6%) események is.

Az első dózis beadásától az adatok lezárásának időpontjáig eltelt medián időtartam 2,0 hónap volt (tartomány: 20,0 nap – 20,6 hónap). A fellépéstől a rendeződésig eltelt idő mediánja nem volt értékelhető a rendelkezésre álló adatok alapján (tartomány: 22,0 nap – 23,1+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tiszlelizumab alkalmazását egyetlen betegnél sem hagyták abba véglegesen, míg a betegek 0,1%-ánál szakították meg átmenetileg. A betegek 16,7%-a kigyógyult a thyreoiditisből.

Mellékvesekéreg-elégtelenség

Tiszlelizumab-monoterápiával kezelték körében a betegek 0,3%-ánál fordult elő mellékvese-elégtelenség, amelyek között megtalálhatók voltak 2. fokozatú (0,1%), 3. fokozatú (0,1%) és 4. fokozatú (0,1%) események is.

Az első dózis beadásától az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 3,1 hónap volt (tartomány: 1,3 hónap – 11,6 hónap). A fellépéstől a rendeződésig eltelt idő mediánja nem volt értékelhető a rendelkezésre álló adatok alapján (tartomány: 1 hónap – 6,5+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tiszlelizumab alkalmazását egyetlen betegnél sem hagyták abba véglegesen és a betegek 0,2%-ánál szakították meg átmenetileg. A betegek 25,0%-a kigyógyult a mellékvesekéreg-elégtelenségből.

Hypophysitis

Tiszlelizumab-monoterápiával kezelték körében a betegek 0,1%-ánál fordult elő az agyalapi mirigy csökkent aktivitása (amely 2. fokozatú volt).

1-es típusú diabetes mellitus

Tiszlelizumab-monoterápiával kezelték körében a betegek 0,4%-ánál fordult elő 1-es típusú diabetes mellitus, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,1%) és 3. fokozatú (0,3%) események is.

Az első dózis beadásától az adatok lezárásának időpontjáig eltelt medián időtartam 2,5 hónap volt (tartomány: 33,0 nap – 13,8 hónap). A fellépéstől a rendeződésig eltelt idő mediánja nem volt értékelhető a rendelkezésre álló adatok alapján (tartomány: 4,0 nap – 19,9+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tiszlelizumab alkalmazását a betegek 0,1%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 0,1%-ánál szakították meg átmenetileg. A betegek 16,7%-a kigyógyult az 1-es típusú diabetes mellitusból.

Immunrendszerrel összefüggő, veseműködési zavarral járó nephritis

Tiszlelizumab-monoterápiával kezelték körében a betegek 0,7%-ánál fordult elő immunrendszerrel összefüggő, veseműködési zavarral járó nephritis, amelyek között megtalálhatók voltak 2. fokozatú (0,3%), 3. fokozatú (0,2%), 4. fokozatú (0,1%) és 5. fokozatú (0,1%) események is.

Az első dózistól az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 1,2 hónap volt (tartomány: 3,0 nap – 5,7 hónap). A fellépéstől a rendeződésig eltelt idő mediánja 1,9 hónap volt (tartomány: 3,0+ nap – 16,2+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tiszlelizumab alkalmazását a betegek 0,3%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 0,3%-ánál szakították meg átmenetileg. A betegek 50%-a kigyógyult az immunrendszerrel összefüggő, veseműködési zavarral járó nephritisből.

Immunrendszerrel összefüggő myocarditis

Tiszlelizumab-monoterápiával kezelték körében a betegek 0,5%-ánál fordult elő immunrendszerrel összefüggő myocarditis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,1%), 2. fokozatú (0,1%), 3. fokozatú (0,2%) és 4. fokozatú (0,1%) események is.

Az első dózistól az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 1,6 hónap volt (tartomány: 14,0 nap – 6,1 hónap), a fellépéstől a rendeződésig eltelt idő mediánja pedig 5,1 hónap volt (tartomány: 4,0 nap – 7,6 hónap). A tiszlelizumab alkalmazását a betegek 0,3%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 0,2%-ánál szakították meg átmenetileg. A betegek 57,1%-a kigyógyult a myocarditisből.

A kemoterápiával kombinált tiszlelizumabbal kezelt betegek 1,4%-ánál fordult elő myocarditis, beleértve az 5. fokozatú (0,4%) eseményt is.

Az infúzióval összefüggő reakciók

Tiszlelizumab-monoterápiával kezelték körében a betegek 3,5%-ánál fordultak elő az infúzióval összefüggő reakciók, amelyek között megtalálhatók voltak 3. fokozatú (0,3%) események is. A tiszlelizumab alkalmazását a betegek 0,1%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 0,5%-ánál szakították meg átmenetileg.

Laboratóriumi eltérések

Tiszlelizumab-monoterápiával kezelt betegek körében a kiinduláshoz képest 3. vagy 4. fokozatúig terjedő laboratóriumi eltérést tapasztaló betegek aránya a következők szerint alakult: emelkedett hemoglobinszint 0,1%-nál, csökkent hemoglobinszint 4,4%-nál, csökkent leukocitaszám 0,9%-nál, csökkent limfocitaszám 8,5%-nál, emelkedett limfocitaszám 0,07%-nál, csökkent neutrofilszám 1,7%-nál, csökkent vérlemezkesszám 1,1%-nál, emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint 2,0%-nál, csökkent albuminszint 0,4%-nál, emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint 2,3%-nál, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint 3,2%-nál, emelkedett bilirubinszint 2,2%-nál, emelkedett kreatin-kinázszint 2,0%-nál, emelkedett kreatininszint 0,9%-nál, emelkedett káliumszint 0,9%-nál, csökkent káliumszint 2,2%-nál, emelkedett nátriumszint 0,1%-nál, csökkent nátriumszint 5,7%-nál.

Tiszlelizumab és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél a kiinduláshoz képest 3. vagy 4. fokozatúig terjedő laboratóriumi eltérés a következők szerint alakult: csökkent hemoglobinszint 14,2%-nál, csökkent leukocitaszám 17,3%-nál, csökkent neutrofilszám 41,2%-nál, csökkent vérlemezkesszám 4,6%-nál, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint 3,1%-nál, emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint 0,9%-nál, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint 3,4%-nál, emelkedett bilirubinszint 0,6%-nál, emelkedett kreatin-kináz-szint 1,6%-nál, emelkedett kreatininszint 2,5%-nál, emelkedett káliumszint 2,8%-nál, csökkent káliumszint 10,2%-nál, emelkedett nátriumszint 0,6%-nál, csökkent nátriumszint 18,9%-nál.

Immunogenitás

A gyógyszer elleni antitestek (anti-drug antibody, ADA) szempontjából értékelhető, az ajánlott 3 hetenként egyszer 200 mg-os dózissal kezelt 1916 beteg 18,3%-ánál adott pozitív eredményt a kezelés során kialakuló ADA-k vizsgálata, neutralizáló antitesteket (neutralising antibody, NAB) pedig a betegek 0,9%-ánál mutattak ki. Populációs farmakokinetikai elemzéssel igazolták, hogy az ADA-státusz statisztikailag szignifikáns együtt járó változóként fejt ki hatást a clearance-re, ugyanakkor úgy tűnik, hogy a kezelés során a tiszlelizumab ellen kialakuló ADA-k jelenléte nem jár klinikailag számottevő hatással a farmakokinetika vagy a hatásosság tekintetében.

Az ADA tekintetében értékelhető betegek körében az ADA-pozitív populációban a nemkívánatos események (AE-k) aránya a következő volt az ADA-negatív populációhoz képest: ≥ 3 -as fokozatú AE-k 50,9% vs. 39,3%, súlyos nemkívánatos események (SAE-k) 37,1% vs. 29,7%, a kezelés megszakításához vezető AE-k 10,8% vs. 10,2%: (monoterápia esetén); ≥ 3 -as fokozatú AE-k 85,6% vs. 78,2%, SAE-k 45,9% vs. 38,2%, kezelés leállításához vezető AE-k 13,5% vs. 13,3% (kombinált terápia esetén). Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés hatására ADA-k termelődtek, általában rosszabb egészségi és betegségjellemzőkkel rendelkeztek a kiinduláskor, ami megzavarhatja a biztonságossági elemzés értelmezését. A rendelkezésre álló adatok nem teszik lehetővé határozott következtetések levonását a mellékhatások lehetséges mintázataira vonatkozóan.

Idősek

A tiszlelizumab-monoterápia esetében összességében nem figyeltek meg különbséget a biztonságosságot illetően a 65 évesnél fiatalabb, illetve a 65 és 74 év közötti életkorú betegeknél. A 75 éves és annál idősebb betegektől túl kevés adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni erre a populációra vonatkozóan.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A tiszlelizumab-túladagolásról nincsenek rendelkezésre álló információk. Túladagolás esetén a betegeknél szoros monitorozást kell végezni a gyógyszer mellékhatások jeleire vagy tüneteire irányulóan, valamint azonnal megfelelő tüneti kezelést kell nyújtani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Monoklonális antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, ATC kód: L01FF09

Hatásmechanizmus

A tiszlelizumab a PD-1 elleni humanizált immunglobulin G4 (IgG4) variáns monoklonális antitest, amely a humán PD-1 extracelluláris doménjéhez kapcsolódik. Kompetitíven megakadályozza a PD-L1 és a PD-L2 kötődését egyaránt, amely által gátolja a PD-1 által mediált negatív jelátvitelt, valamint fokozza a T-sejtek funkcionális aktivitását *in vitro* sejtekkel végzett vizsgálatok során.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Nem kissejtes tüdő-carcinoma

Nem laphámsejtes NSCLC első vonalbeli kezelése: BGB-A317-304

A BGB-A317-304 randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus III. fázisú vizsgálat volt, amelyben a tiszlelizumab és platina + pemetrexed alkotta kombináció hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze csak platina + pemetrexed kombinációjával, kemoterápiával még nem kezelt olyan betegek első vonalbeli kezelésében, akik lokálisan előrehaladott, nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedtek és nem jöhetett szóba esetükben műtéti kimetszés vagy platinaalapú kemoradiáció, vagy pedig metasztatizáló, nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedtek.

A vizsgálatban nem vehettek részt olyan betegek, akiknél a következők álltak fenn: aktív agyi vagy leptomeningealis áttétek, az elérhető célzott inhibitorterápiára érzékeny ismert EGFR-mutációk vagy ALK-transzlokációk, aktív autoimmun betegség, illetve bármely olyan állapot, amely kortikoszteroidokkal (naponta > 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű szer) vagy egyéb immunszuppresszánsokkal végzett szisztémás kezelést tesz szükségessé.

Összesen 334 beteg kapott 2:1 arányú randomizálás alapján 200 mg tiszlelizumabot 500 mg/m² pemetrexeddel és AUC 5 mg/ml/perc karboplatinval vagy 75 mg/m² ciszplatinnal (T+PP vizsgálati kar, n = 223), vagy pedig 500 mg/m² pemetrexedet és AUC 5 mg/ml/perc karboplatint vagy 75 mg/m² ciszplatint (PP vizsgálati kar, n = 111). A platinavegyületet (ciszplatint vagy karboplatint) a vizsgálóorvos választotta ki.

A kezelést 3 hetes ciklusban adták. Miután sor került 4, 5 vagy 6 ciklus kemoterápiára, illetve a vizsgálóorvos által választott kemoterápiával kombinált tiszlelizumab alkalmazására, a T+PP vizsgálati kar betegek 200 mg tiszlelizumabot kaptak 500 mg/m² pemetrexeddel kombinációban 3 hetes ciklusban a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig; a PP vizsgálati kar betegek 500 mg/m² pemetrexedet kaptak önmagában a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig, a független ellenőrző bizottság (Independent Review Committee, IRC) által igazolt betegségprogresszió esetén pedig lehetőséget kaptak arra, hogy áttérjenek tiszlelizumab-monoterápiára 3 hetes ciklusokban történő alkalmazására.

A randomizálás a PD-L1 daganatsejteken (tumour cells, TC) belüli expressziója (< 1%, illetve 1%-49%, illetve $\geq 50\%$), valamint a betegség Amerikai Onkológiai Közös Bizottság (American Joint Committee on Cancer, AJCC), daganatstádium-besorolási kézikönyvének 7. kiadása szerinti stádiuma (III.B, illetve IV.) alapján rétegezték. A PD-L1 expresszióját központi laboratóriumban értékelték a Ventana PD-L1 (SP263) próbával, amely a daganatsejteknél azonosította a PD-L1 festődését. A daganat értékelésére 6 hetenként került sor az első 6 hónap során, utána 9 hetenként a második 6 hónap során, majd pedig 12 hetenként.

A BGB-A317-304 vizsgálat betegeinek kiindulási jellemzői a következők voltak: medián életkor 61 év (tartomány: 25–75), 29% volt 65 éves vagy idősebb; 744% férfi; 100% ázsiai (mindenkit Kínában vontak be); 23,4% rendelkezett 0-s, míg 76,6% 1-es ECOG-teljesítménystátusszal; 18,3% esetben volt a betegség III.B stádiumú; 26,6%-nál nem volt ismert az ALK újrarendeződésének státusza, 73,4%-nál pedig nem volt jelen ALK-újrarendeződés; 36,2% sosem dohányzott; 5,4%-nál álltak fenn agyi áttétek; Az életkor, a nem, az ECOG-teljesítménystátusz, a stádium, a dohányzási státusz, a PD-L1-TC-pontszám és a korábbi rákellenes kezelések jellemzői kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között.

Az elsődleges hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) volt, amelyet a RECIST 1.1-es verziója alapján állapított meg az IRC a beválasztás szerinti (intent-to-treat, ITT) elemzés során. Másodlagos hatásossági végpontok voltak az IRC és a vizsgálóorvos által megállapított teljes túlélés (overall survival, OS), objektív terápiás válaszarány (objective response rate, ORR) és a terápiás válasz időtartama (duration of response, DoR).

A vizsgálat a köztes elemzésnél elérte elsődleges végpontját (adatok lezárásának dátuma: 2020. jan. 23., 9,8 hónapos medián időtartamú vizsgálati követés), amely a PFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta T+PP esetén PP-hez viszonyítva. A rétegzett relatív hazard (HR) 0,65 volt (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 0,47, 0,91; $p=0,0054$), a medián PFS pedig 9,7 hónap volt T+PP alkalmazásakor és 7,6 hónap volt PP alkalmazásakor.

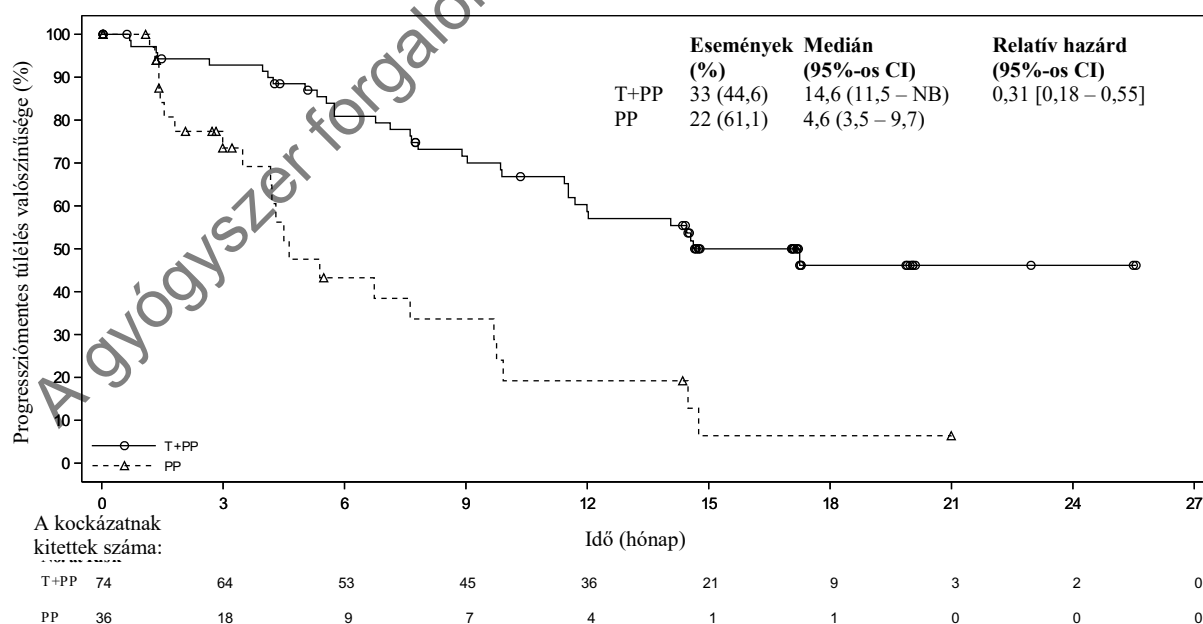
A záró elemzés hatásossági eredményei (adatok lezárásának dátuma: 2020. okt. 26., 16,1 hónapos medián időtartamú vizsgálati követés) konzisztensek voltak a köztes elemzésével.

A BGB-A317-304 vizsgálat 334 betege közül 110 (33%) beteg mutatott $\geq 50\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót. Ezek közül 74 beteg a tislelizumab és kemoterápia csoportba, 36 beteg pedig a placebo plusz kemoterápia csoportba tartozott. A $\geq 50\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegek záró elemzéséből származó hatásossági adatokat a 3. táblázat, a PFS-re és OS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbét pedig az 1. és 2. ábra mutatja be.

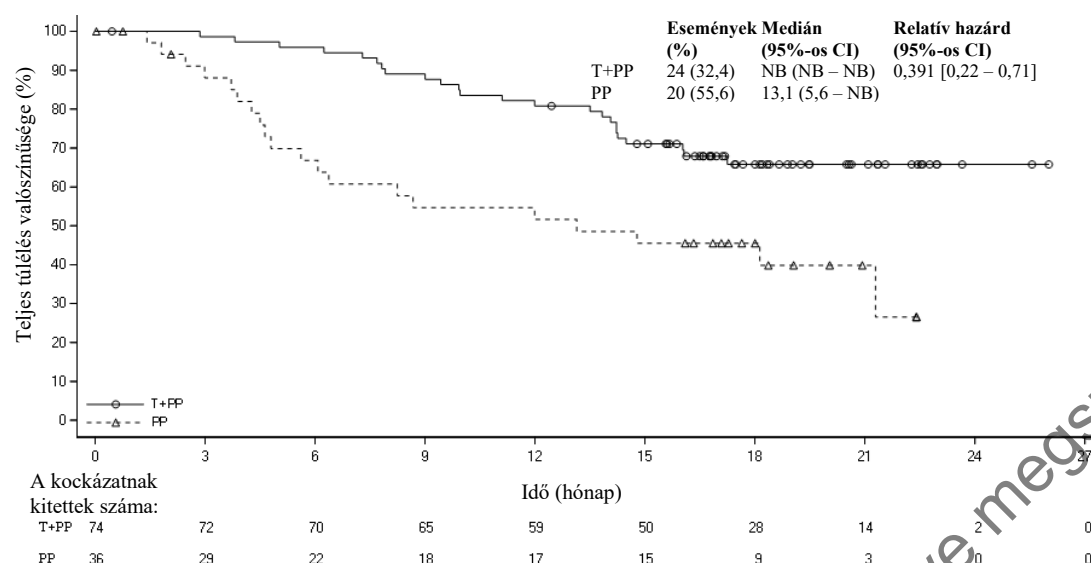
3. táblázat Hatásossági eredmények az BGB-A317-304 során $\geq 50\%$ -os PD-L1-expressziót mutató betegeknél

Végpont	Tislelizumab + pemetrexed + platina (n = 74)	Pemetrexed + platina (n = 36)
PFS		
Esemény, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Medián PFS (hónap) (95%-os CI)	14,6 (11,5; NB)	4,6 (3,5; 9,7)
Rétegezett relatív hazárd ^a (95%-os CI)	0,31 (0,18; 0,55)	
OS		
Halálesetek, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Medián OS (hónap) (95%-os CI)	NB (NB; NB)	13,1 (5,6; NB)
Rétegezett relatív hazárd ^a (95%-os CI)	0,39 (0,22; 0,71)	
A legjobb általános válasz, n (%)^b		
ORR ^b , n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95%-os CI ^c	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
CR, n (%)	7 (9,5)	0 (0,0)
PR, n (%)	45 (60,8)	11 (30,6)
DoR^b		
Medián DoR (hónap) (95%-os CI)	NB (13,2; NB)	8,5 (3,3; NB)
PFS = progressziómentes túlélés; CI = konfidenciaintervallum; OS = teljes túlélés; ORR = objektív terápiás válaszarány; CR = teljes válasz; PR = részleges válasz; DoR = a terápiás válasz időtartama; NB = nem becsülhető meg.		
A mediánokat Kaplan–Meier-módszer alkalmazásával, 95%-os CI mellett becsülték meg, Brookmeyer és Crowley módszerét felhasználva.		
^a A relatív hazárdot rétegezett Cox-féle modell alapján becsülték meg, referenciacsoportként a pemetrexed+platina csoportot alkalmazva és a betegség stádiuma szerint rétegezve (III.B versus IV.		
^b A PFS az IRC értékelésén, az ORR/DoR pedig az IRC által igazolt válaszon alapult.		
^c A 95%-os CI értékét Clopper–Pearson-módszerrel számították.		

1. ábra A PFS Kaplan–Meier-görbéje a BGB-A317-304 vizsgálatban, $\geq 50\%$ -os PD-L1-expressziót mutató betegeknél



2. ábra Az OS Kaplan–Meier-görbéje a BGB-A317-304 vizsgálatban, $\geq 50\%$ -os PD-L1-expressziót mutató betegeknél



Laphámsejtes NSCLC első vonalbeli kezelése: BGB-A317-307

A BGB-A317-307 randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus III. fázisú vizsgálat volt, amelyben a tiszlelizumab + paklitaxel + karboplatin vagy tiszlelizumab + nab-paklitaxel + karboplatin kombinációk hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze csak paklitaxel + karboplatin kombinációjával, kemoterápiával még nem kezelt olyan betegek első vonalbeli kezelésében, akik lokálisan előrehaladott laphámsejtes NSCLC-ben szenvedtek és nem jöhetett szóba esetükben műtéti kimetszés vagy platinaalapú kemoradiáció, vagy pedig metasztatizáló laphámsejtes NSCLC-ben szenvedtek.

A vizsgálatban nem vehettek részt olyan betegek, akiknél a következők álltak fenn: aktív agyi vagy leptomeningealis áttétek, az elérhető célzott inhibitorterápiára érzékeny ismert EGFR-mutációk vagy ALK-transzlokációk, aktív autoimmun betegség, illetve bármely olyan állapot, amely kortikoszteroidokkal (naponta > 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű szer) vagy egyéb immunszuppresszánsokkal végzett szisztémás kezelést tesz szükségessé.

Összesen 360 beteg kapott 1:1:1 arányú randomizálás alapján 200 mg tiszlelizumabot 175 mg/m² paklitaxellel és AUC 5 mg/ml/perc karboplatinval kombinálva (T+PC vizsgálati kar, n = 120), vagy 200 mg tiszlelizumabot 100 mg/m² nab-paklitaxellel és AUC 5 mg/ml/perc karboplatinval kombinálva (T+nPC vizsgálati kar, n = 119), vagy pedig 175 mg/m² paklitaxelt és AUC 5 mg/ml/perc karboplatint (PC vizsgálati kar, n = 121).

A kezelést 3 hetes ciklusban adták addig, amíg a betegnél teljesült 4–6 ciklus kemoterápia, illetve tiszlelizumab és kemoterápia kombinációjának alkalmazása (a vizsgálóorvos belátása szerint). A T+nPC és a T+PC vizsgálati karok betegek a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás felleléséig kaptak tiszlelizumabot. A PC vizsgálati kar betegek betegségprogresszió esetén lehetőséget kaptak arra, hogy áttérjenek tiszlelizumab-monoterápia 3 hetes ciklusokban történő alkalmazására.

A randomizálás a PD-L1 daganatsejteken (TC) belüli expressziója (< 1%, illetve 1%–49%, illetve $\geq 50\%$), valamint a daganat Amerikai Egyesített Onkológiai Bizottság (American Joint Committee on Cancer, AJCC), daganatstádium-besorolási kézikönyvének 7. kiadása szerinti stádiumbesorolása (III.B, illetve IV.) alapján rétegezték. A PD-L1 expresszióját központi laboratóriumban értékelték a Ventana PD-L1 (SP263) próbával, amely a daganatsejteknél azonosította a PD-L1 festődését. A daganat értékelésére 6 hetenként került sor az első 6 hónap során, utána 9 hetenként az első év további részében, majd pedig 12 hetenként a betegség progressziójáig.

A vizsgálati populáció kiindulási jellemzői a következők voltak: medián életkor 62,0 év (tartomány: 34–74), 35,3% volt 65 éves vagy idősebb; 91,7% férfi; 100% ázsiai (mindenkit Kínában vontak be); 23,6% rendelkezett 0-s, míg 76,4% 1-es ECOG-teljesítménystatusszal; 33,9% esetében állapítottak meg III.B stádiumú betegséget, 66,1% esetében pedig IV. stádiumú betegséget kiinduláskor; 16,4% sosem dohányzott; 38,3% rendelkezett 1% alatti PD-L1-TC-pontszámmal, míg ez a pontszám 25,3% esetében volt ≥ 1 – $\leq 49\%$ és 34,7% esetében volt $\geq 50\%$. Az életkor, a nem, az ECOG-teljesítménystatusz, a stádium, a dohányzási státusz, a PD-L1-TC-pontszám és a korábbi rákellenes kezelések jellemzői kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között.

Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (PFS) volt, amelyet az IRC értékelt a RECIST v1.1 szerint az ITT-elemzés során, amelyet szekvenciálisan kellett tesztelni a T+PC és a PC vizsgálati karok összehasonlítása, valamint a T+nPC és a PC vizsgálati karok összehasonlítása során. Másodlagos végpontok voltak az IRC és a vizsgálóorvos által megállapított teljes túlélés (OS), objektív terápiás válaszarány (ORR) és a terápiás válasz időtartama (DoR).

A vizsgálat a köztes elemzésnél elérte elsődleges végpontját (adatok lezárásának dátuma: 2019. dec. 06., 8,4 hónapos medián időtartamú vizsgálati követés), amely a PFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta tiszlelizumab paklitaxellel és karboplatinval kombinációban történő alkalmazása (T+PC vizsgálati kar) és tiszlelizumab nab-paklitaxellel és karboplatinval kombinációban történő alkalmazása (T+nPC vizsgálati kar) esetén, csak paklitaxel és karboplatin alkalmazásával összehasonlítva (PC vizsgálati kar). A rétegzett HR (T+PC kar versus PC kar) 0,48 volt (95%-os CI: 0,34, 0,69; $p < 0,0001$). A rétegzett HR (T+nPC kar versus PC kar) 0,45 volt (95%-os CI: 0,32, 0,64; $p < 0,0001$). A medián PFS 7,6 hónap volt a T+PC vizsgálati karon, 7,6 hónap a T+nPC vizsgálati karon és 5,4 hónap a PC vizsgálati karon.

A záró elemzés (adatok lezárásának dátuma: 2020. szept. 30., 16,7 hónapos medián időtartamú vizsgálati követés) a köztes elemzésből nyert adatok konzisztenciáját mutatta.

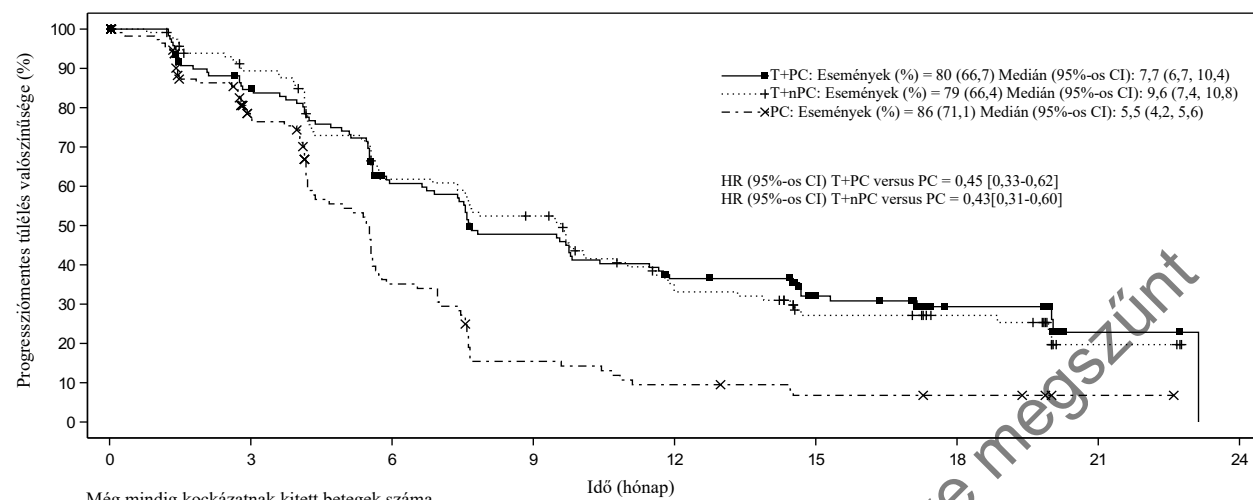
A záró elemzés hatásossági adatait az 4. táblázat, a 3. ábra és a 4. ábra mutatja be.

4. táblázat Hatásossági eredmények az BGB-A317-307 során

Végpont	Tiszlelizumab + paklitaxel + karboplatin (n = 120)	Tiszlelizumab + nab-paklitaxel + karboplatin (n = 119)	Paklitaxel + karboplatin (n = 121)
PFS			
Események, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Medián PFS (hónap) (95%-os CI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Rétegzett relatív házárda ^a (95%-os CI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
OS			
Halálesetek, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Medián OS (hónap) (95%-os CI)	22,8 (19,1; NB)	NB (18,6; NB)	20,2 (16,0; NB)
Rétegzett relatív házárda (95%-os CI)	0,68 (0,45; 1,01)	0,75 (0,50; 1,12)	-
ORR^b			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95%-os CI	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
CR, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
PR, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
DoR^b			
Medián DoR (hónap) (95%-os CI)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)
PFS = progressziómentes túlélés; CI = konfidenciaintervallum; OS = teljes túlélés; ORR = objektív terápiás válaszarány; CR = teljes válasz; PR = részleges válasz; DoR = a terápiás válasz időtartama; NB = nem becsülhető meg.			
^a Rétegzés a következő stratifikációs tényezők szerint: betegség stádiuma (III.B, illetve IV.) és PD-L1-expresszió a daganatsejtben ($\geq 50\%$ TC, illetve 1% – 49% TC, illetve $< 1\%$ TC).			
^b A PFS az IRC értékelésén, az ORR/DoR pedig az IRC által igazolt válaszon alapult.			

3. ábra Az IRC szerinti PFS Kaplan–Meier-görbéje a BGB-A317-307 vizsgálatban

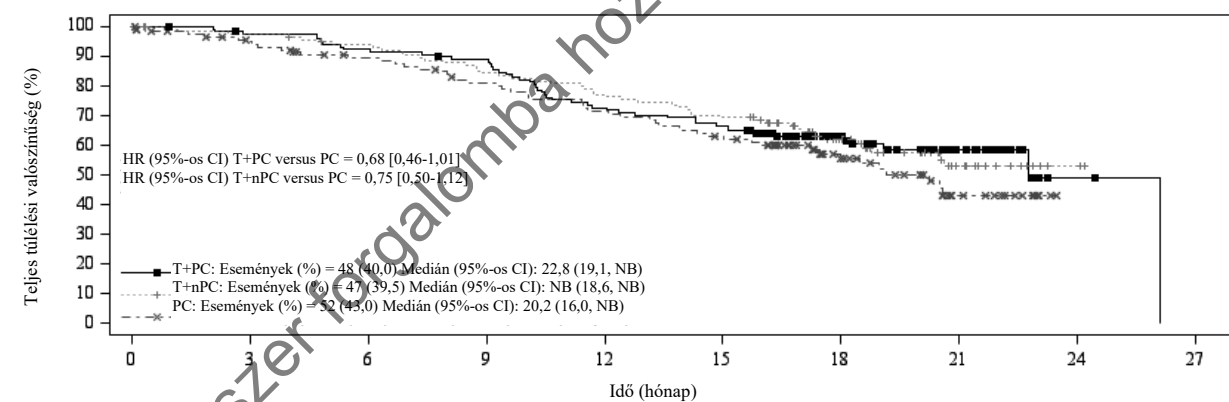
A T+PC vizsgálati kar, a T+nPC vizsgálati kar és a PC vizsgálati kar összehasonlítása



CI = konfidenciaintervallum; T+PC = tiszlelizumab+paklitaxel+karboplatin; T+nPC = tiszlelizumab+nab-paklitaxel+karboplatin; PC = paklitaxel+karboplatin

4. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a BGB-A317-307 vizsgálatban

A T+PC vizsgálati kar, a T+nPC vizsgálati kar és a PC vizsgálati kar összehasonlítása



CI = konfidenciaintervallum; T+PC = tiszlelizumab+paklitaxel+karboplatin; T+nPC = tiszlelizumab+nab-paklitaxel+karboplatin; PC = paklitaxel+karboplatin; NB = nem becsülhető.

Az als csoportelemzések a kezelés PFS-re kifejtett következetes hatását igazolták a főbb demográfiai és prognosztikai als csoportokban, beleértve a <1%, 1–49% és ≥50% PD-L1-expressziót, valamint a III.B és IV. betegségstádiumot:

- T+PC alkalmazásakor az PFS HR-értéke 0,57 (95%-os CI, HR = 0,34, 0,94), PD-L1 <1% esetén; 0,40 (95%-os CI, HR = 0,21, 0,76), 1–49% esetén; és 0,44 (95%-os CI, HR = 0,26, 0,75)) ≥50% esetén.
- T+nPC alkalmazásakor az PFS HR-értéke 0,65 (95%-os CI, HR = 0,40, 1,06), PD-L1 <1% esetén; 0,40 (95%-os CI, HR = 0,22, 0,74), 1–49% esetén; és 0,33 (95%-os CI, HR = 0,18, 0,59)) ≥50% esetén.

NSCLC második vonalbeli kezelése: BGB-A317-303

A BGB-A317-303 randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus III. fázisú vizsgálat volt, amelyben a tiszlelizumab és a docetaxel hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló (laphámsejtes vagy nem laphámsejtes) NSCLC-ben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége progrediált korábbi platinaalapú kezelés során vagy azt követően.

A vizsgálatban nem vehettek részt olyan betegek, akiknél a következők álltak fenn: ismert EGFR-mutáció vagy ALK-átrendeződés, PD-(L)1-inhibitorral vagy CTLA-4-inhibitorral végzett korábbi kezelés, aktív autoimmun betegség, illetve bármely olyan állapot, amely kortikoszteroidokkal (naponta > 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű szer) vagy egyéb immunszuppresszánsokkal végzett szisztémás kezelést tesz szükségessé.

Összesen 805 beteg kapott – 2:1 arányú véletlen besorolás szerint – 200 mg intravénás tiszlelizumabot 3 hetenként (n = 535), vagy pedig 75 mg/m² intravénás docetaxelt 3 hetenként (n = 270). A randomizálást a szövettani háttér (laphámsejtes, illetve nem laphámsejtes), a terápiás vonal (második, illetve harmadik vonal), valamint a daganatsejtek (TC) PD-L1-expressziója ($\geq 25\%$ illetve $< 25\%$) alapján rétegezték. A docetaxelt és a tiszlelizumabot a betegség progressziójáig (amelyet a vizsgálóorvos értékelt a RECIST v1.1 alapján) vagy elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig adták. A PD-L1 expresszióját központi laboratóriumban értékelték a Ventana PD-L1 (SP263) próbával, amely a daganatsejteknél azonosította a PD-L1 festődését. A daganat értékelésére 9 hetenként került sor 52 hétig a randomizálást követően, majd 12 hetenként folytatódott. A túlélési státuszt 3 havonként követték a vizsgálati kezelés abbahagyása után.

A vizsgálati populáció kiindulási jellemzői a következők voltak: medán életkor 61 év (tartomány: 28-88), 32,4% volt 65 éves vagy idősebb, 3,2% pedig 75 éves vagy idősebb; 77,3% férfi; 17,0% fehér bőrű és 79,9% ázsiai; 20,6% rendelkezett 0-s, míg 79,4% 1-es ECOG-teljesítményszálal; 85,5% esetében állt fenn metasztatizáló betegség; 30,3% sosem dohányzott; 46,0% esetében volt jelen laphámsejtes, illetve 54,0% esetében volt jelen nem laphámsejtes szövettani háttér; 65,8% rendelkezett vad típusú EGFR-státusszal, míg ez 34%-nál ismeretlen volt; 46,1% rendelkezett vad típusú ALK-státusszal, míg ez 53,9%-nál ismeretlen volt; 7,1% esetében álltak fenn korábban már kezelt agyi áttétek.

A betegek 57,0%-a rendelkezett 25% alatti PD-L1-TC-pontszámmal, 42,5%-uk pedig $\geq 25\%$ -os PD-L1-TC-pontszámmal rendelkezett. Az összes beteg részesült korábbi, kettős platinaalapú kezelésben: a betegek 84,7%-a kapott egy korábbi terápiát, míg 15,3%-uknál két korábbi terápiát alkalmaztak.

A kettős elsődleges hatásossági végpont az OS volt az ITT, illetve a $\geq 25\%$ -os PD-L1-TC-pontszámú elemzési populációkban. További hatásossági végpont volt a vizsgálóorvos értékelése szerinti PFS, ORR és DoR.

A BGB-A317-303 mindkét kettős elsődleges hatásossági végpontját elérte az ITT, illetve a $\geq 25\%$ -os PD-L1-pontszámú elemzési populációkban egyaránt. Az előre meghatározott köztes elemzésnél (adatok lezárásának dátuma: 2020. aug. 10., 11,7 hónapos medán időtartamú utánkövetés) a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg az ITT-populációban. Az eredmények a tiszlelizumab kar előnyösségét mutatták (HR = 0,64; 95%-os CI: 0,53; 0,78; $p < 0,0001$). A medán teljes túlélés a tiszlelizumab vizsgálati karon 17,2 hónap volt, a docetaxel vizsgálati karon pedig 11,9 hónap volt. A záró elemzés során (adatok lezárásának dátuma: 2021. július 15., 14,2 hónapos medán időtartamú utánkövetés) a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg a $\geq 25\%$ -os PD-L1-pontszámú elemzési populációban a tiszlelizumab vizsgálati kar javára (rétegezett HR = 0,53; 95%-os CI: 0,41, 0,70; $p < 0,0001$), a medán teljes túlélés 19,3 hónap volt a tiszlelizumab vizsgálati karon és 11,5 hónap a docetaxel vizsgálati karon.

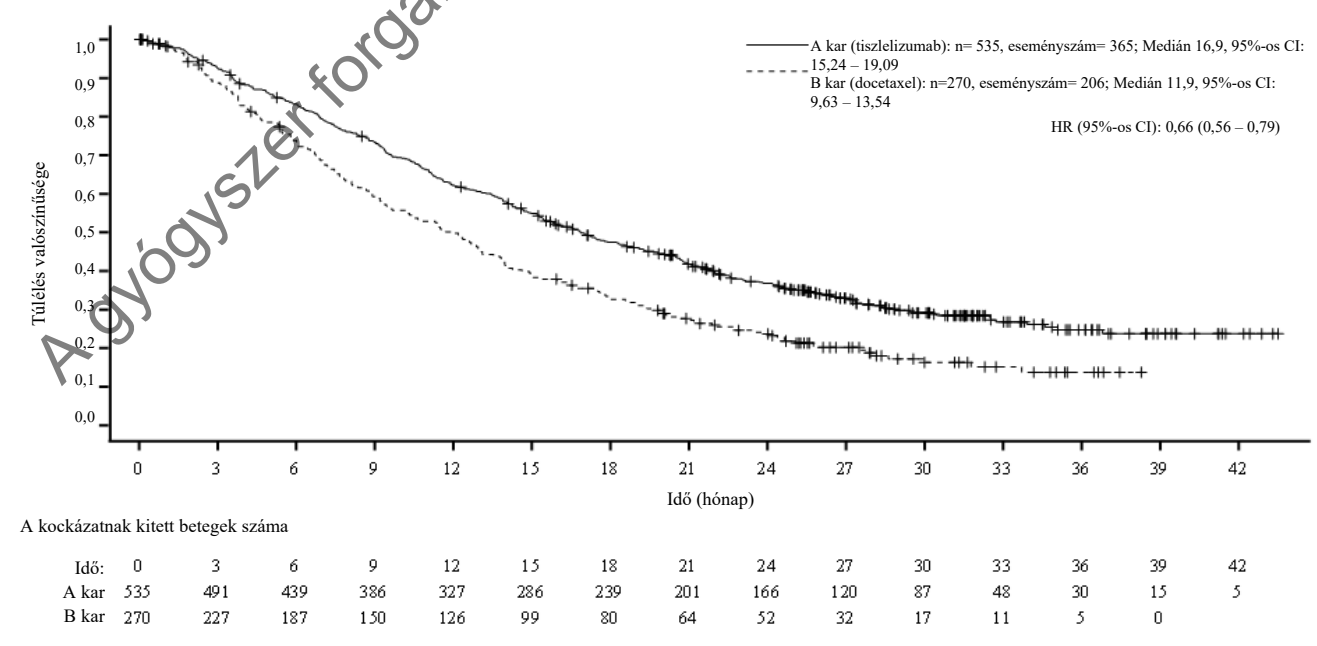
A záró elemzés (adatok lezárásának dátuma: 2021. júl. 15., 14,2 hónapos medán időtartamú utánkövetés) következetes hatásossági eredményeket igazolt az ITT-populációban a köztes elemzéssel összevetve.

A BGB-A317-303 (ITT elemzési populáció) hatásossági eredményeit a záró elemzés időpontjában az 5. táblázat és az 5. ábra foglalja össze.

5. táblázat Hatásossági eredmények a BGB-A317-303 vizsgálatban

Végpont	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxel (n = 270)
OS		
Halálesetek, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Medián OS (hónap) (95%-os CI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Relatív hazard (95%-os CI) ^{a, b}	0,66 (0,56; 0,79)	
PFS		
Események, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Medián PFS (hónap) (95%-os CI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Relatív hazard ^a (95%-os CI)	0,63 (0,53; 0,75)	
ORR (%) (95%-os CI)^c	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
A legjobb általános válasz ^c		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
DoR^c		
Medián DoR (hónap) (95%-os CI)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)
OS = teljes túlélés; CI = konfidenciaintervallum; PFS = progressziómentes túlélés; ORR = objektív terápiás válaszarány; CR = teljes válasz; PR = részleges válasz; DoR = a terápiás válasz időtartama. A mediánokat Kaplan–Meier-módszer alkalmazásával, 95%-os CI mellett becsülték meg, Brookmeyer és Crowley módszerét felhasználva.		
^a A relatív hazardot rétegezett Cox-féle modell alapján becsülték meg, referenciacsoportként a docetaxel-csoportot alkalmazva.		
^b Rétegezés a következő stratifikációs tényezők alapján: szövettani háttér (laphámsejtes, illetve nem laphámsejtes), a terápiás vonal (második, illetve harmadik vonal), valamint a daganatsejtek PD-L1-expressziója (≥ 25%-os PD-L1-pontszám, illetve < 25%-os PD-L1-pontszám).		
^c A vizsgálóorvos által megerősítve.		

5. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a BGB-A317-303 vizsgálatban (ITT elemzési populáció)



Az előre meghatározott alcsoportok elemzései a kezelés OS-re kifejtett következetes hatását igazolták a tislelizumab javára a főbb demográfiai és prognosztikai alcsoportokban.

A 6. ábra a teljes túlélés hatásossági eredményeit összesíti a daganat PD-L1-expressziója (<25% TC, ≥25% TC) függvényében az előre meghatározott alcsoportok szerint.

6. táblázat A teljes túlélés hatásossági eredményei a daganat PD-L1-expressziója (<25% TC, ≥25% TC) függvényében a BGB-A317-303 vizsgálatban

	Tislelizumab kar	Docetaxel kar
	n = 535	n = 270
PD-L1-expresszió <25% a daganatsejtekben, n	307	152
Események, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Teljes túlélés mediánja (hónap) (95%-os CI)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Relatív hazard ^a (95%-os CI)	0,79 (0,64, 0,99)	
PD-L1-expresszió ≥25% a daganatsejtekben, n	227	115
Események, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Teljes túlélés mediánja (hónap) (95%-os CI)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2, 13,5)
Relatív hazard ^a (95%-os CI)	0,54 (0,41, 0,71)	
^a A relatív hazardot és a hozzá tartozó 95%-os CI-t rétegezés nélküli Cox-féle modell alapján becsülték meg.		

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a tislelizumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a malignus neoplasiák (kivéve a központi idegrendszeri, haemopoeticus és nyirokszöveti neoplasiákat) kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tislelizumab farmakokinetikáját (PK) monoterápia és kemoterápiás kombináció formájában is tanulmányozták a Tízveni kapcsán.

A tislelizumab farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai elemzés felhasználásával jellemezték 2596 olyan előrehaladott malignitásban szenvedő beteg koncentrációs adataival, akik 2 hetenként 0,5-10 mg/ttkg dózisban, 3 hetenként 2,0 és 5,0 mg/ttk dózisban, valamint 3 hetenként 200 mg dózisban kaptak tislelizumabot.

A 90%-os dinamikus egyensúlyi szint eléréséhez szükséges idő körülbelül 84 nap (12 hét) 200 mg-os adagok 3 hetenkénti alkalmazását követően, a tislelizumab PK-expozíció dinamikus egyensúlyi akkumulációs aránya pedig hozzávetőlegesen 2-szeres.

Felszívódás

A tislelizumabot intravénásan alkalmazzák, ennél fogva azonnal és biológiailag teljes mértékben hasznosul.

Eloszlás

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a dinamikus egyensúlyi eloszlási térfogat 6,42 l, amely a korlátozott eloszlású monoklonális antitestekre jellemző érték.

Biotranszformáció

A tislelizumab várhatólag kis peptidekre és aminosavakra bomlik katabolikus útvonalakon.

Elimináció

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a tiszlelizumab clearance-e 0,153 l/nap volt 26,3%-os egyének közti variabilitás mellett, a terminális felezési idő mértani átlaga pedig hozzávetőlegesen 23,8 nap volt 31%-os variációs együttható (coefficient variation, CV) mellett.

Linearitás/nonlinearitás

A 2 vagy 3 hetenként 0,5 mg/ttg – 10 mg/ttkg adagolási rendek mellett (beleértve a 3 hetenként egyszer 200 mg-os adagolást) a tiszlelizumab megfigyelt farmakokinetikája lineáris, az expozíció pedig a dózissal arányos volt.

Különleges betegcsoportok

A különféle együttjáró változók által a tiszlelizumab farmakokinetikájára kifejtett hatást populációs farmakokinetikai elemzésekben határozták meg. A következő tényezők nem fejtettek ki klinikailag számottevő hatást a tiszlelizumab farmakokinetikájára: életkor (tartomány: 18–90 év), testtömeg (tartomány: 32–130 kg), nem, rassz (fehér bőrű, ázsiai vagy egyéb), enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás (kreatinin clearance $[CrCl] \geq 30$ ml/perc), enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás (összbilirubin $\leq 3 \times ULN$ és tetszőleges GOT), valamint a tumorterhelés.

Vesekárosodás

Nem végeztek vizsgálatokat a tiszlelizumabbal kifejezetten a károsodott veseműködésű betegek körében. A tiszlelizumab populációs farmakokinetikai elemzése során nem mutatkozott klinikailag jelentős számottevő különbség a tiszlelizumab clearance-ét illetően az enyhe vesekárosodással érintett ($CrCl$ 60–89 ml/perc, $n = 1046$) vagy a közepesen súlyos fokú vesekárosodással érintett ($CrCl$ 30–59 ml/perc, $n = 320$) betegek, illetve a normál vesefunkciójú betegek ($CrCl \geq 90$ ml/perc, $n = 1223$) között. Az enyhe és a közepesen súlyos fokú vesekárosodás nem befolyásolta a tiszlelizumab expozícióját (lásd 4.2 pont). A súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek korlátozott száma ($n = 5$) miatt nem lehet egyértelműen meghatározni, milyen hatással van a súlyos vesekárosodás a tiszlelizumab farmakokinetikájára.

Májkárosodás

Nem végeztek vizsgálatokat a tiszlelizumabbal kifejezetten a károsodott májműködésű betegek körében. A tiszlelizumab populációs farmakokinetikai elemzése során nem mutatkozott klinikailag jelentős különbség a tiszlelizumab clearance-ét illetően az enyhe májkárosodással érintett (bilirubin $\leq ULN$ és GOT $> ULN$ vagy bilirubin $> 1,0$ – $1,5 \times ULN$ és tetszőleges GOT, $n = 396$) vagy a közepesen súlyos fokú májkárosodással érintett (bilirubin $> 1,5$ – $3 \times ULN$ és tetszőleges GOT; $n = 12$) betegek, illetve a normál májfunkciójú betegek között (bilirubin $\leq ULN$ és GOT = ULN, $n = 2182$) (lásd 4.2 pont). A súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek (bilirubin $> 3 \times ULN$ és tetszőleges GOT, $n = 2$) korlátozott száma miatt nem ismert, hogy milyen hatással van a súlyos májkárosodás a tiszlelizumab farmakokinetikájára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Jávi makákómajmokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban 13 hétig tartó intravénás adagolás mellett 2 hetenként 3, 10, 30 vagy 60 mg/ttkg dózisban történő beadással (7 beadott dózis) nem észleltek nyilvánvalóan a kezeléssel összefüggő toxicitást vagy kórszövettani elváltozásokat 2 hetenként alkalmazott legfeljebb 30 mg/ttkg dóziséig, amely az embereknél alkalmazott 200 mg-os klinikai dózissal történő expozíció 4,3–6,6-szeresének felel meg.

A tiszlelizumabbal nem végeztek vizsgálatokat a fejlődésre és a reprodukcióra kifejtett toxicitás tanulmányozására, illetve nem került sor a termékenységet vizsgáló állatkísérletekre.

Nem végeztek vizsgálatokat a tiszlelizumab karcinogenitási vagy genotoxicitási potenciáljának meghatározására.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-citrát-dihidrát
citromsav-monohidrát
L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát
L-hisztidin
trehalóz-dihidrát
poliszorbát 20
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Felbontás után

Felbontás után azonnal hígítani kell és be kell adni a gyógyszert (a gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban).

Az oldatos infúzió elkészítése után

A Tizveni nem tartalmaz tartósítószert. Az alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitást 24 óra leforgása alatt 2 °C–8 °C hőmérsékleten igazolták. A 24 órába beletartozik a hígított oldat legfeljebb 20 órán át tartó hűtött (2 °C–8 °C) tárolása, a szobahőmérsékletre (25 °C vagy alacsonyabb) melegedéshez szükséges idő és az infúzió 4 órán belüli beadásához szükséges időtartam.

Mikrobiológiai szempontok miatt a gyógyszert azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígításhoz alkalmazott módszer kizárja a mikrobiológiai kontamináció kockázatát.

Amennyiben mégsem használják fel azonnal, akkor a felhasználó felelőssége, hogy a felbontott gyógyszert mennyi ideig és milyen körülmények között tárolja. A hígított oldatot nem szabad lefagyasztani.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml Tizveni koncentrátum átlátszó üvegből készült I-es típusú injekciós üvegben kerül forgalomba, amely FluroTec bevonattal ellátott szürke klórbutil dugóval és lepattintható kupakkal van lezárva.

A Tizveni 1 db injekciós üveget tartalmazó egységcsomagolásban, valamint 2 db injekciós üveget tartalmazó (2, egyenként 1-1 injekciós üveget tartalmazó csomagból álló) gyűjtőcsomagolásban kapható.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A hígított oldatos infúziót egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aszeptikus technika alkalmazásával.

Az oldatos infúzió elkészítése

- Két Tizveni injekciós üveg szükséges egy-egy dózishoz.
- Rázás nélkül vegye ki az injekciós üvegeket a hűtőszekrényből.
- Szemrevételezéssel ellenőrizze az összes injekciós üveget, hogy beadás előtt ne legyenek benne részecskék, illetve elszíneződés. A koncentrátum tiszta vagy kissé opálos, színtelentől enyhén sárgásig terjedő színű oldat. Ne használja fel az injekciós üveget, ha az oldat homályos, illetve ha látható szemcséket tartalmaz, vagy ha elszíneződött.
- Óvatosan, rázás nélkül fordítsa fejjel lefelé az injekciós üvegeket. Szívja föl az oldatot a két injekciós üvegből (összesen 200 mg 20 ml-ben) egy fecskendőbe, és nyomja bele 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó intravénás infúziós zsákba. Ezzel elkészíti a hígított oldatot, amelynek végleges koncentrációja 2–5 mg/ml. Óvatos forgatással elegyítse a hígított oldatot, elkerülve a habosodást vagy kicsapódást.

Beadás

- A hígított Tizveni oldatot infúzió formájában, steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötésű, 0,2 mikronos vagy 0,22 mikronos beépített vagy kiegészítő, körülbelül 10 cm² felszíni felületű szűrővel ellátott intravénás infúziós szereléken keresztül adja be.
- Az első infúziót 60 perc alatt kell beadni. Ha a beteg jól tolerálja, a további infúziók 30 perc alatt is beadhatók.
- Nem szabad más gyógyszereket egyidejűleg ugyanazon az intravénás szereléken beadni.
- A Tizveni-Cilios intravénás lökésterápia vagy egyszeri bólusinjekció formájában beadni.
- Az infúzió beadásának végén át kell öblíteni az intravénás szerelékét.
- Semmisítse meg az esetlegesen az injekciós üvegben maradó, fel nem használt mennyiséget.
- A Tizveni injekciós üvegek kizárólag egyszer használhatók fel.

Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1797/001-002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Tizveni első forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal a betegkártya tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs csatornát, a terjesztés módját vagy a program bármely egyéb aspektusát.

A Betegkártya célja felhívni a betegek figyelmét az immunrendszerrel összefüggő potenciális mellékhatások korai felismerése/azonosítása szempontjából releváns jelekre és tünetekre, valamint tájékoztatni őket arról, mikor kell orvoshoz fordulni. Arra is felhívja a figyelmet, hogy fel kell tüntetni a kezelőorvos elérhetőségeit, valamint az egyéb orvosokat is tájékoztatni szükséges arról, hogy a beteg Tizveni-kezelést kap. A Betegkártyát úgy tervezték, hogy azt a beteg rendeltetésszerűen mindig magánál tarthassa és bemutatthassa az őt ellátó egészségügyi szakembereknek.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden egyes tagállamban, ahol a Tizveni forgalomba kerül, az összes egészségügyi szakembernek és betegnek/gondozónak, aki várhatóan felírja, illetve használja a Tizveni-t, hozzáférjen az egészségügyi szakemberek révén terjesztett Betegkártyához vagy megkapja azt.

A betegkártya a következő kulcselemeket tartalmazza:

- Az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások (pneumonitis, colitis, hepatitis, endokrin rendellenességek, a bőrt érintő immunmediált mellékhatások, nephritis és az immunrendszerrel összefüggő egyéb mellékhatások) és az infúzióval összefüggő reakciók legfontosabb jeleinek vagy tüneteinek ismertetése, valamint annak jelentősége, hogy tünetek jelentkezésekor azonnal értesíteni kell a kezelőorvost.
- Annak jelentősége, hogy tünetek esetén ne próbálkozzanak öngyógyítással anélkül, hogy előbb megbeszélnék azt az egészségügyi szakemberrel.
- Annak jelentősége, hogy a Betegkártyát mindig maguknál kell tartaniuk és be kell mutatniuk, ha a gyógyszert felíró orvostól eltérő egészségügyi szakember látja el őket (például sürgősségi ellátás esetén).
- Figyelmeztető üzenet, amely tájékoztatja a beteget bármikor (akár sürgősségi esetben is) kezelő orvosokat arról, hogy a beteg Tizveni-kezelésben részesül.
- Emlékeztető arra vonatkozóan, hogy minden ismert vagy feltételezett gyógyszer mellékhatást (adverse drug reaction, ADR) a helyi engedélyező hatóságoknak is be lehet jelenteni.
- A Tizveni-t a beteg számára felíró orvos elérhetőségei.

A Betegkártya emlékeztetőként felsorolja azokat a kulcsfontosságú tüneteket, amelyeket haladéktalanul jelenteni kell az orvosnak.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tizveni 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
tiszlelizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg tiszlelizumabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: nátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db injekciós üveg
100 mg/10 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás utáni intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1797/001

1 db injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX-SZAL EGYÜTT)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tizveni 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
tiszlelizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg tiszlelizumabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: nátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

Gyűjtőcsomagolás: 2 db (2×1 db) injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás utáni intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozukban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1797/002

2 db (2×1 db) injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÖZTES DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tizveni 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
tiszlelizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg tiszlelizumabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: nátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db injekciós üveg. Gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás utáni intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1797/002

2 db (2×1 db) injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tízveni 100 mg steril koncentrátum
tiszlelizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg tiszlelizumabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: nátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, trehalóz-dihidrát, polisorbát 20, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

100 mg/10 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás utáni iv. alkalmazásra
Egyszeri alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Beigene Ireland Limited

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1797/001

1 db injekciós üveg

EU/1/24/1797/002

2 db (2×1 db) injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tizveni 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz tiszlelizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Fontos, hogy a kezelés során tartsa magánál a betegkártyát.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tizveni és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tizveni beadása előtt
3. Hogyan kell beadni a Tizveni-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tizveni-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tizveni és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tizveni daganatellenes gyógyszer, amelynek a hatóanyaga a tiszlelizumab. Ez egy monoklonális antitest, vagyis olyan fehérje, amelyet úgy terveztek meg, hogy felismerjen egy meghatározott célpontot a szervezetben, majd hozzákapcsolódjon. Ez a célpont az úgynevezett programozottsejthalál-1-receptor (PD-1), amely a T- és B-sejtek felszínén található meg (ezek a szervezet természetes védelmét ellátó immunrendszert alkotó fehérvérsejtek fajtái). A daganatsejtek által aktivált PD-1 képes megszüntetni a T-sejtek működését. A PD-1 gátlása révén a Tizveni megakadályozza, hogy a PD-1 kikapcsolhassa azokat a T-sejteket, amelyek segítik az immunrendszert a daganat elleni küzdelemben.

A Tizveni-t felnőtteknél alkalmazzák a következők kezelésére:

- nem kissejtes tüdőrák, amely áttért a szervezet más részeire is, és amelyet még nem kezeltek kemoterápiával és műtétrel sem távolítható el. Ilyen típusú rákban történő alkalmazás esetén a Tizveni-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák.
- nem kissejtes tüdőrák, amely áttért a szervezet más részeire is, és amelyet már kezeltek kemoterápiával. Ilyen típusú rákban történő alkalmazás esetén a Tizveni-t önmagában alkalmazzák.

Ha bármilyen további kérdése van a Tizveni működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert rendelték Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Tizveni más rákellenes gyógyszerekkel kombinációban alkalmazható. Fontos, hogy olvassa el ezeknek az egyéb gyógyszereknek a betegtájékoztatóját is. Ha bármilyen kérdése van ezekről a gyógyszerekről, forduljon kezelőorvosához.

2. Tudnivalók a Tizveni beadása előtt

Nem kaphat Tizveni-t

- ha allergiás a tiszlelizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Amennyiben bizonytalan, kérdezze meg kezelőorvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tizveni beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha fennáll vagy fennállt Önnél:

- autoimmun betegség (olyan állapot, amelyben a szervezet saját védekező rendszere az egészséges sejtekre támad)
- májgyulladás (hepatitisz) vagy egyéb májproblémák
- vesegyulladás (nephritisz)
- tüdőgyulladás (pneumónia vagy pneumonitisz)
- vastagbélgyulladás (kolitisz)
- súlyos bőrkiütés
- a hormontermelő mirigyekkel (köztük a mellékvesével, az agyalapi miriggyel és a pajzsmiriggyel) kapcsolatos problémák
- 1-es típusú cukorbetegség
- szervátültetés
- infúzióval összefüggő reakció

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre vagy nem biztos benne, akkor beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Tizveni-t adnának be Önnek.

Figyeljen oda a súlyos mellékhatásokra

A Tizveni-kezelés súlyos mellékhatásokkal is járhat, amelyek életet veszélyeztetővé válhatnak és halált okozhatnak. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a felsorolt súlyos mellékhatások bármelyike kialakul Önnél a Tizveni-kezelés során:

- májgyulladás (hepatitisz) vagy egyéb májproblémák
- vesegyulladás (nephritisz)
- tüdőgyulladás (pneumonitisz)
- vastagbélgyulladás (kolitisz)
- súlyos bőrreakciók: tünetei lehetnek a láz, influenzaszerű tünetek, kiütés, viszketés, a bőr felhólyagosodása, illetve fekélyek a szájban vagy más nyálkahártyákon
- a hormontermelő mirigyekkel kapcsolatos problémák (különös tekintettel a mellékvesére, az agyalapi mirigyre vagy a pajzsmirigyre): tünetei lehetnek a szapora szívverés, a rendkívüli fáradtság, a hízás vagy fogyás, a szédülés vagy eszméletvesztés, a hajhullás, a hidegérzet, a székrekedés, a nem múló vagy szokatlan fejfájás
- 1-es típusú cukorbetegség
- infúzióval összefüggő reakció
- izomgyulladás (miozitisz)
- szívizomgyulladás (miokarditisz)
- a szívvel borító hártya gyulladása (szívburokgyulladás)
- ízületi gyulladás (arthritisz)
- elsősorban a vállban és a csípőnél fellépő fájdalmat vagy merevséget előidéző gyulladásos betegség (polimialgia reumatika): tünetei lehetnek a váll-, nyak-, felkar-, fenék-, csípő- vagy combfájdalom, az érintett területek merevsége, csukló-, könyök- vagy térdfájdalom és -merevség
- ideggyulladás: tünetei lehetnek a fájdalom, a gyengeség és a végtagbénulás (Guillain-Barré-szindróma).

- A fent felsoroltak tüneteiről a 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) olvashat bővebben. Szóljon kezelőorvosának, ha bármilyen kérdése vagy aggálya van.

Betegkártya

Az ebben a betegtájékoztatóban foglalt legfontosabb információkat a Betegkártyán is megtalálja, amelyeket kezelőorvosa adott át Önnek. Fontos, hogy mindig tartsa magánál a Betegkártyát és mutassa meg egészségügyi szakembernek, ha olyan jeleket és tüneteket tapasztal, amelyek immunrendszerrel összefüggő mellékhatásra utalhatnak (felsorolásukat lásd fentebb, a „Figyeljen oda a súlyos mellékhatásokra” c. részben). Ezzel biztosíthatja a gyors diagnosztizálást és a megfelelő kezelést.

Az Ön Tizveni-kezelésének figyelemmel kísérése

Kezelőorvosa rendszeres vizsgálatokat (májfunkciós vizsgálatokat, vesefunkciós vizsgálatokat, képképző vizsgálatokat) végez a kezelés előtt és alatt.

Kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat is fog végezni a Tizveni-kezelés előtt és alatt, hogy ellenőrizze az Ön szervezetének vércukor- és hormonszintjét. Ennek oka, hogy a Tizveni befolyásolhatja a vércukorszintet és a hormonszinteket.

Gyermekek és serdülők

A Tizveni nem alkalmazható gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Tizveni

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a növényi gyógyszerekre és a vény nélkül kapható gyógyszerekre is vonatkozik.

Különösen fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával, ha olyan gyógyszert szed, amely elnyomja az immunrendszert – ilyenek a kortikoszteroidok, például a prednizon –, mert ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a Tizveni hatását. A Tizveni-kezelés megkezdése után azonban kezelőorvosa adhat Önnek kortikoszteroidokat az esetleges mellékhatások csillapítására.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nem szabad beadni Önnek a Tizveni-t, ha terhes, kivéve, ha kezelőorvosa kifejezetten ezt írja elő Önnek. A Tizveni terhes nőknél kifejtett hatásai nem ismertek, mindazonáltal lehetséges, hogy a hatóanyag (a tizlelizumab) ártalmas lehet a magzatra.

- Ha Ön fogamzóképes nő, hatáson fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Tizveni-kezelés ideje alatt, valamint a Tizveni utolsó adagja után még legalább 4 hónapig.
- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, mondja el kezelőorvosának.

Nem ismert, hogy a Tizveni átjut-e az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Mondja el kezelőorvosának, ha szoptat. Ne szoptasson a Tizveni-kezelés ideje alatt, valamint a Tizveni utolsó adagja után még legalább 4 hónapig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tizveni kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Tizveni mellékhatásaként fáradtság vagy gyengeség jelentkezhet. A Tizveni beadása után kizárólag akkor vezessen vagy kezeljen gépet, ha biztos benne, hogy jól érzi magát.

A Tizveni nátriumot tartalmaz

Mielőtt Tizveni-t kap, mondja el kezelőorvosának, ha alacsony nátriumtartalmú (alacsony sótartalmú) diétát tart. Ez a gyógyszerkoncentrátum 1,6 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz milliliterenként. A Tizveni infúzióként 32 mg nátriumot tartalmaz (két darab 10 ml-es injekciós üvegben). Ez megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,6%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell beadni a Tizveni-t?

A Tizveni-t kórházban vagy klinikán adják be Önnek tapasztalat orvos felügyelete mellett.

- A Tizveni szokásos napi adagja 200 mg, amit intravénás infúzióban kell beadni (vénába csepegtetve) 3 hetenként.
A Tizveni első adagját vénás infúzió formájában adják be Önnek 60 perc leforgása alatt. Ha a szervezete megfelelően tolerálja az első adagot, a következő vénás infúziót 30 perc leforgása alatt is be lehet adni Önnek.
- Ha a Tizveni-t kemoterápiával kombinálva adják, akkor először a Tizveni-t, majd a kemoterápiát fogja kapni.
- Kérjük, olvassa el az egyéb rákellenes gyógyszerek betegtájékoztatóját is, hogy megismerje ezen gyógyszerek alkalmazását. Kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Kezelőorvosa dönti el, hány kezelésre van szüksége.

Ha kimarad a Tizveni egy adagja

- Azonnal hívja fel kezelőorvosát és kérjen új időpontot.
- Nagyon fontos, hogy a gyógyszer egyetlen adagját se hagyja ki.

Ha idő előtt abbahagyja a Tizveni-kezelést

A kezelés abbahagyása következtében megszűnhet a gyógyszer hatása. Ne hagyja abba a Tizveni-kezelést anélkül, hogy megbeszélte volna kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a kezelésével vagy a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Tizveni egyes mellékhatásai súlyosak lehetnek (felsorolásukat lásd a tájékoztató 2. pontjában, a „Figyeljen oda a súlyos mellékhatásokra” c. részben). Ha a felsorolt súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja, **azonnal szóljon kezelőorvosának.**

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a Tizveni önmagában történő alkalmazása esetén:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- A pajzsmirigy alulműködése, amely fáradtságot, hízást, a bőr és a szőrzet elváltozását idézheti elő (hipotireózis)
- Köhögés
- Kiütés
- Viszketés (pruritusz)
- Fáradtság (kimerültség)
- Étvágycsökkenés
- Gyengeség, magától kialakuló vérzés vagy vérömleny és gyakori fertőzések, láz, hideglelés és torokfájás (vérszegénység)
- Magas bilirubinszint a vérben (a bilirubin a vörösvértestek bomlásterméke, amely sárgára színezheti a bőrt és a szemgolyót; ez májproblémákat jelez)
- A glutamát-oxálacetát-transzamináz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben
- A glutamát-piruvát-transzamináz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Tüdőgyulladás
- Hasmenés
- Hányinger

- Magától kialakuló vérzés vagy vérömleny (trombocitopénia)
- Gyakori fertőzések, láz, hideglelés, torokfájás vagy szájfekély fertőzések következtében (neutropénia vagy limfopénia)
- Rosszullét (hányinger), hányás, étvágytalanság, fájdalom a gyomortájon jobb oldalt, a bőr vagy a szem fehérjének besárgulása, álomosság, sötét színű vizelet, a szokásosnál könnyebben kialakuló vérzés vagy vérömleny – ezek májproblémák (májgyulladás) tünetei lehetnek
- Ízületi fájdalom (artralgia)
- Izomfájdalom (mialgia)
- Légszomj, köhögés vagy mellkasi fájdalom – ezek tüdőproblémák (tüdőgyulladás) tünetei lehetnek
- Kimerültség, duzzanat a nyak alsó részén, fájdalom a torok elülső részén – ezek pajzsmirigyproblémák (pajzsmirigygyulladás) tünetei lehetnek
- Emelkedett vércukorszint, szomjúság, szájszárazság, gyakoribb vizeletürítési inger, fáradtság, fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás, zavartság, hányinger, hányás, acetonos lehelet, nehézlégzés és száraz vagy kipirult bőr – ezek emelkedett vércukorszint tünetei lehetnek
- Fáradtság, zavartság, izomrángás, görcsrohamok (hiponatrémia)
- Izomgyengeség, izomgörcsök, rendellenes szívritmus (hipokalémia)
- A pajzsmirigy túlműködése, amely hiperaktivitást, izzadást, fogynást és szomjúságot okozhat (hipertireózis)
- Nehézlégzés (diszpnoe)
- Emelkedett vérnyomás (hipertenzió)
- Ínygyulladással járó szájüregi sebek vagy fekélyek (szájnyálkahártya-gyulladás)
- Az alkalikus foszfatáz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben
- A kreatin-kináz nevű enzim magas vérszintje
- Magas kreatininszint a vérben

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A vizelet mennyiségének vagy színének megváltozása, fájdalom vizeletürítés közben, vesetáji fájdalom – ezek veseproblémák (vesegyulladás) tünetei lehetnek
- Hasmenés vagy a szokásosnál gyakoribb székletürítés, sötét, szurokszerű, ragadós széklet, véres vagy nyákos széklet, súlyos fájdalom vagy érzékenység a gyomorban – ezek bélproblémák (vastagbélgyulladás) tünetei lehetnek
- Erős gyomortáji fájdalom, hányinger, hányás, láz, hasi érzékenység – ezek hasnyálmirigy-problémák (hasnyálmirigy-gyulladás) tünetei lehetnek
- Magas vércukorszint, a szokásosnál erősebb éhség vagy szomjúságérzet, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés – ezek cukorbetegség tünetei lehetnek
- Izomfájdalom, merevség, gyengeség, mellkasi fájdalom vagy súlyos fáradtság – ezek izomproblémák (izomgyulladás) tünetei lehetnek
- Mellkasi fájdalom, szapora vagy rendellenes szívverés, légszomj nyugalmi állapotban vagy tevékenység végzése során, folyadék felhalmozódása a láb, a boka és a lábfej duzzanatával, fáradtság – ezek szívizomproblémák (szívizomgyulladás) tünetei lehetnek
- Ízületi fájdalom, merevség, duzzanat vagy bőrpír, az ízületek mozgástartományának beszűkülése – ezek ízületi problémák (ízületi gyulladás) tünetei lehetnek
- A szem kivörösödése, szemfájdalom és -duzzanat – ezek az érhártyát, vagyis a szemgolyó fehér része alatt húzódó réteget érintő problémák (érhártyagyulladás) tünetei lehetnek
- Mellékvesekéreg-elégtelenség (olyan rendellenesség, amelyben a mellékvese mirigyei nem termelnek elegendő mennyiséget egyes hormonokból)
- Ideggyulladás: tünetei lehetnek a fájdalom, a gyengeség és a végtagokon jelentkező bénulás (Guillain-Barré-szindróma)
- Hidegrázás vagy remegés, viszketés vagy kiütés, kipirulás, légszomj vagy sípoló légzés, szédülés vagy láz az infúzió beadása közben vagy legfeljebb 24 órával az infúzió után – ezek infúzióval összefüggő reakciók lehetnek
- Alacsony leukocitaszint a vérben
- Magas hemoglobinszint, kálium- és nátriumszint a vérben
- Alacsony albuminszint a vérben

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Mellkasi fájdalom, láz, köhögés, szívdobogásérzés – ezek a szívet borító hárttyát érintő problémák (szívburokgyulladás) tünetei lehetnek
- Gyakori fejfájás, a látás megváltozása (rossz látás vagy kettős látás), kimerültség és/vagy gyengeség, zavartság, csökkent vérnyomás, szédülés – ezek az agyalapi mirigy problémáinak (hipofízisgyulladás) tünetei lehetnek
- Viszketés vagy hámló bőr, bőrfekélyek – ezek súlyos bőrreakciók tünetei lehetnek

A következő mellékhatásokat jelentették a Tizveni-vel kapcsolatban, a Tizveni egyéb rákellenes gyógyszerekkel együtt történő alkalmazásakor.

Megjegyzés: fontos, hogy olvassa el az Önnél alkalmazott egyéb rákellenes gyógyszerek betegtájékoztatóját is, ugyanis ezek a készítmények is okozhatnak mellékhatásokat.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Légszomj, köhögés vagy mellkasi fájdalom – ezek tüdőproblémák (tüdőgyulladás) tünetei lehetnek
- Emelkedett vércukorszint, szomjúság, szájszárazság, gyakoribb vizeletürítési inger, fáradtság, fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás, zavartság, hányinger, hányás, acetonos lehelet, nehézlégzés és száraz vagy kipirult bőr – ezek emelkedett vércukorszint tünetei lehetnek
- A pajzsmirigy alulműködése, amely fáradtságot, hízást, a bőr és a szövet elváltozását idézheti elő (hipotireózis)
- A pajzsmirigy túlműködése, amely hiperaktivitást, izzadást, fogyást és szomjúságot okozhat (hipertireózis)
- Köhögés
- Nehézlégzés (diszpnoe)
- Hasmenés
- Kiütés
- Ízületi fájdalom (artralgia)
- Fáradtság (kimerültség)
- A glutamát-oxálacetát-transzamináz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben
- A glutamát-piruvát-transzamináz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben
- A vörösvértestek bomlástermékének, a bilirubinnak az emelkedett szintje a vérben
- Az alkalikus foszfatáz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben
- Alacsony hemoglobinszint
- A következő vérszámok alacsony száma: leukociták, neutrofilek, vérlemezkék
- A következő enzimek magas szintje: glutamát-piruvát-transzamináz, alkalikus foszfatáz, glutamát-oxálacetát-transzamináz
- Magas bilirubinszint
- Magas kreatin-kináz- és kreatininszint
- Magas káliumszint
- Alacsony kálium- és nátriumszint

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Hányinger, hányás, étvágytalanság, fájdalom a gyomortájon jobb oldalt, a bőr vagy a szem fehérjének besárgulása, álmoság, sötét színű vizelet, a szokásosnál könnyebben kialakuló vérzés vagy vérömleny – ezek májproblémák (májgyulladás) tünetei lehetnek
- Hasmenés vagy a szokásosnál gyakoribb székletürítés; sötét, szurokszerű, ragadós széklet; véres vagy nyákos széklet; súlyos fájdalom vagy érzékenység a gyomorban – ezek bélproblémák (vastagbélgyulladás) tünetei lehetnek
- Magas vércukorszint, a szokásosnál erősebb éhség vagy szomjúságérzet, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés – ezek cukorbetegség tünetei lehetnek
- Hidegrázás vagy remegés, viszketés vagy kiütés, kipirulás, légszomj vagy sípoló légzés, szédülés vagy láz az infúzió beadása közben vagy legfeljebb 24 órával az infúzió után – ezek infúzióval összefüggő reakciók lehetnek

- Mellkasi fájdalom, szapora vagy rendellenes szívverés, légszomj nyugalmi állapotban vagy tevékenység végzése során, folyadék felhalmozódása a láb, a boka és a lábfej duzzanatával, fáradtság – ezek szívizomproblémák (szívizomgyulladás) tünetei lehetnek
- Ízületi fájdalom, merevség, duzzanat vagy bőrpír, az ízületek mozgástartományának beszűkülése – ezek ízületi problémák (ízületi gyulladás) tünetei lehetnek
- Ínygyulladással járó szájüregi sebek vagy fekélyek (szájnyálkahártya-gyulladás)
- Visketés (pruritusz)
- Izomfájdalom (mialgia)
- Magas hemoglobinszint
- Magas nátriumszint

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A vizelet mennyiségének vagy színének megváltozása, fájdalom vizeletürítés közben, vesetáji fájdalom – ezek veseproblémák (vesegyulladás) tünetei lehetnek
- Kimerültség, duzzanat a nyak alsó részén, fájdalom a torok elülső részén – ezek pajzsmirigyproblémák (pajzsmirigygyulladás) tünetei lehetnek
- Erős gyomortáji fájdalom, hányinger, hányás, láz, hasi érzékenység – ezek hasnyálmirigy-problémák (hasnyálmirigy-gyulladás tünetei lehetnek
- Izomfájdalom, merevség, gyengeség, mellkasi fájdalom vagy súlyos fáradtság – ezek izomproblémák (izomgyulladás) tünetei lehetnek
- Súlyos idegproblémák, amelyek nehézlégzést, az ujjakban, a lábujjakban, a bokán vagy a csuklón jelentkező szűró vagy bizsergő érzést, a láb felsőtestre áttérő gyengeségét, bizonytalan járást, illetve a járás vagy lépcsőn haladás iránti képtelenséget, az arc mozgásainak (a beszédet, a rágást vagy a nyelést is érintő) zavarát, kettős látást vagy a szemgolyó mozgatása iránti képtelenséget, a húgyhólyag feletti kontroll vagy a bélműködés problémáit, szapora szívverést és bénultságot okozhatnak – ezek a Guillain-Barré-szindróma tünetei lehetnek

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a fentebb felsorolt súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tizveni-t tárolni?

A gyógyszer tárolásáért és a fel nem használt készítmény helyes módon történő ártalmatlanításáért kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember felelős. Az alábbi információk egészségügyi szakembereknek szólnak.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Tizveni nem tartalmaz tartósítószert. Az alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitást 24 óra leforgása alatt 2 °C–8 °C hőmérsékleten igazolták. A 24 órába beletartozik a hígított oldat legfeljebb 20 órán át tartó hűtött (2 °C–8 °C) tárolása, a szobahőmérsékletre (25 °C vagy alacsonyabb) melegedéshez szükséges idő és az infúzió 4 órán belüli beadásához szükséges időtartam.

Mikrobiológiai szempontok miatt a gyógyszert azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígításhoz alkalmazott módszer kizárja a mikrobiológiai kontamináció kockázatát.

Amennyiben mégsem használják fel azonnal, akkor a felhasználó felelőssége, hogy a felbontott gyógyszert mennyi ideig és milyen körülmények között tárolja. A hígított oldatot nem szabad lefagyasztani.

Ne tegye félre az oldatos infúzió maradékát későbbi felhasználásra. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tizveni?

- A készítmény hatóanyaga a tizlelizumab. A oldatos infúzióhoz való koncentrátum 10 mg tizlelizumabot tartalmaz milliliterenként.
- Injekciós üvegenként 100 mg tizlelizumabot tartalmaz 10 ml koncentrátumban.

Egyéb összetevők a nátrium-citrát-dihidrát (lásd 2. pont: „A Tizveni nátriumot tartalmaz”), a citromsav-monohidrát, az L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, az L-hisztidin, a trehalóz-dihidrát, a poliszorbát 20 és az injekcióhoz való víz.

Milyen a Tizveni külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tizveni koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) tiszta vagy kissé opálos, színtelen vagy enyhén sárgás színű oldat.

A Tizveni 1 db injekciós üveget tartalmazó csomagolásban, valamint 2 db injekciós üveget tartalmazó (2, egyenként 1-1 injekciós üveget tartalmazó csomagból álló) gyűjtőcsomagolásban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Tizveni injekciós üvegek kizárólag egyszer használhatók fel. Minden injekciós üveg 100 mg tiszlelizumabot tartalmaz.

A hígított oldatos infúziót egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aszeptikus technika alkalmazásával.

Az oldatos infúzió elkészítése

- Két Tizveni injekciós üveg szükséges egy-egy dózishoz.
- Rázás nélkül vegye ki az injekciós üvegeket a hűtőszekrényből.
- Szemrevételezéssel ellenőrizze az összes injekciós üveget, hogy beadás előtt ne legyenek benne részecskék, illetve elszíneződés. A koncentrátum tiszta vagy kissé opálos, színtelentől enyhén sárgásig terjedő színű oldat. Ne használja fel az injekciós üveget, ha az oldat homályos, illetve ha látható szemcséket tartalmaz, vagy ha elszíneződött.
- Óvatosan, rázás nélkül fordítsa fejjel lefelé az injekciós üvegeket. Szívja föl az oldatot a két injekciós üvegből (összesen 200 mg 20 ml-ben) egy fecskendőbe és nyomja bele 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó intravénás infúziós zsákba. Ezzel elkészíti a hígított oldatot, amelynek végleges koncentrációja 2–5 mg/ml. Óvatos forgatással elegyítse a hígított oldatot, elkerülve a habosodást vagy kicsapódást.

Beadás

- A hígított Tizveni oldatot infúzió formájában, steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötésű, 0,2 mikronos vagy 0,22 mikronos beépített vagy kiegészítő, körülbelül 10 cm² felszíni felületű szűrővel ellátott intravénás infúziós szereléken keresztül adja be.
- Az első infúziót 60 perc alatt kell beadni. Ha a beteg jól tolerálja, a további infúziók 30 perc alatt is beadhatók.
- Nem szabad más gyógyszereket egyidejűleg ugyanazon az intravénás szereléken beadni.
- A Tizveni-t tilos intravénás lökésterápia vagy egyszeri bólusinjekció formájában beadni.
- A Tizveni nem tartalmaz tartósítószert. Az alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitást 24 óra leforgása alatt 2 °C–8 °C hőmérsékleten igazolták. A 24 órába beletartozik a hígított oldat legfeljebb 20 órán át tartó hűtött (2 °C–8 °C) tárolása, a szobahőmérsékletre (25 °C vagy alacsonyabb) melegeedéshez szükséges idő és az infúzió 4 órán belüli beadásához szükséges időtartam. Mikrobiológiai szempontok miatt a gyógyszert azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígításhoz alkalmazott módszer kizárja a mikrobiológiai kontamináció kockázatát. Amennyiben mégsem használják fel azonnal, akkor a felhasználó felelőssége, hogy a felbontott gyógyszert mennyi ideig és milyen körülmények között tárolja.
- A hígított oldatot nem szabad lefagyasztani.
- Az injekciós üvegben maradó, fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.
- Az infúzió beadásának végén át kell öblíteni az intravénás szerelékét.
- A Tizveni injekciós üvegek kizárólag egyszer használhatók fel.