

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tizveni 100 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 10 mg tislelizumab.

Kunnett wieħed ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab.

Tislelizumab huwa varjant tal-antikorp monoklonali immunoglobulina G4 (IgG4) umanizzata miksuba minn Fc prodotta fiċ-ċelluli ovarji ta' hamster Ċiniż rikombinati.

Eċċipjent b'effett maġhruf

Kull ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 0.069 mmol (jew 1.6 mg) sodju.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)

Soluzzjoni minn ċara għal ħarira opalescenti, bla kulur għal ħarira fl-isfar.

Is-soluzzjoni għandha pH ta' madwar 6.5 u osmolalità ta' madwar 270-330 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer taċ-ċelluli mhux zġħar tal-pulmun (NSCLC)

Tizveni flimkien ma' kimoterapija li fiha pemetrexed u platinu huwa indikat bħala l-ewwel linja ta' trattament għal pazjenti adulti b'kanċer taċ-ċelluli mhux zġħar u mhux skwamozi tal-pulmun li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni PD-L1 fuq $\geq 50\%$ taċ-ċelluli tat-tumuri li m'għandhomx mutazzjonijiet pożittivi għall-EGFR jew għall-ALK u li għandhom:

- NSCLC avanzat lokalment u mhumiex kandidati għal resezzjoni kirurgika jew għal kemoradjazzjoni b'bażi ta' platinu, jew
- NSCLC metastatiku.

Tizveni flimkien ma' carboplatin u jew paclitaxel jew nab-paclitaxel huwa indikat bħala l-ewwel linja ta' trattament għal pazjenti adulti b'kanċer taċ-ċelluli mhux zġħar u skwamozi tal-pulmun li għandhom:

- NSCLC avanzat lokalment u mhumiex kandidati għal resezzjoni kirurgika jew għal kimoradjazzjoni msejsa fuq platinu, jew
- NSCLC metastatiku.

Tizveni bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun avvanzat lokament jew metastatiku wara li jkunu ngħataw terapija msejsa fuq platinu qabel. Pazjenti b'EFGFR mutanti jew NSCLC pożittiv għal ALK jridu jkunu ngħataw ukoll terapija speċifiċi qabel ma jingħataw tislelizumab.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Tizveni għandu jitnieda taħt is-supervizjoni ta' tobba bl-esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Il-pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux skwamuż mhux tal-ewwel linja għandhom jiġu evalwati għal trattament ibbażat fuq l-espressjoni taċ-ċelluli tat-tumur ta' PD-L1 ikkonfermata minn test ta' apparat mediku dijanjostiku *in vitro* ċċertifikat (ara sezzjoni 5.1).

Pożoloġija

Monoterapija b'Tizveni

Id-doża rakkomandata ta' Tizveni hi ta' 200 mg mogħtija bħala infużjoni fil-vini darba kull 3 ġimgħat.

Terapija kombinata b'Tizveni

Id-doża rakkomandata ta' Tizveni hija ta' 200 mg mogħtija b'infużjoni fil-vini darba kull 3 ġimgħat, flimkien ma' kimoterapija.

Meta Tizveni u l-kimoterapija jingħataw fl-istess jum, Tizveni għandu jingħata qabel il-kimoterapija. Għandha ssir referenza għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) għall-prodott tal-kimoterapija għad-dożaġġ kif ukoll għar-rakkomandazzjonijiet dwar l-użu tal-kortikosteroidi bħala premedikazzjoni għall-prevenzjoni ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-kimoterapija.

Tul ta' żmien tat-trattament

Il-pazjenti għandhom jingħataw trattament b'Tizveni sakemm tibqa' tidher il-marda jew sakemm ma jkunx hemm tossiċità mhux aċċettabbli.

Postponiment jew twaqqif għal kollox tad-doża (ara wkoll sezzjoni 4.4)

Mhuwiex irrakkomandat tnaqqis fid-doża mogħtija ta' Tizveni la bħala monoterapija u lanqas meta mogħti flimkien ma' terapija oħra. Tizveni għandu jitwaqqaf jew jitwaqqaf għal kollox hekk kif imfisser f'Tabella 1.

Linji gwida ddettaljati b'risq il-kontroll ta' reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immuni kif deskritti f'sezzjoni 4.4.

Tabella 1 Tibdil irrakkomandat fit-trattament b'Tizveni

Reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immuni	Gravità ¹	Tibdil fit-trattament b'Tizveni
Pulmonite	Grad 2	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 2 rikorrenti; grad 3 jew 4.	Waqqaf għal kollox ³
Epatite	ALT jew AST minn >3 sa 8 x ULN jew bilirubina totali minn >1.5 sa 3 x ULN	Ipposponi ^{2,3}
	ALT jew AST ta' >8 x ULN jew bilirubina totali ta' >3 x ULN	Waqqaf għal kollox ³
Raxx	Grad 3	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 4	Waqqaf għal kollox ³

Reazzjonijiet avversi gravi fil-gilda (SCARs)	SCARs issuspettati, fosthom SJS jew TEN	Posponiment ^{2,3} F'każ ta' suspett ta' SJS jew TEN, terġax tuża l-medicina sakemm ma jkunux esklużi SJS/TEN u ma ssirx konsultazzjoni ma' speċjalist(i) rilevanti.
	SCARs ikkonfermati, fosthom SJS jew TEN	Waqqaf għal kollox
Kolite	Grad 2 jew 3	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 3 rikorrenti; grad 4	Waqqaf għal kollox ³
Mijosite/rabdomijolisi	Grad 2 jew 3	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 3 rikorrenti, grad 4.	Waqqaf għal kollox ³
Ipotirojdiżmu	Grad 2, 3 jew 4	L-ipotirojdiżmu jista' jkun ikkontrollat permezz ta' terapija sostitutiva minghajr interruzzjoni tat-trattament.
Ipertirojdiżmu	Grad 3 jew 4	Ipposponi ² F'każ ta' grad 3 jew 4 li ra titjeb għal grad ≤ 2 u huwa kkontrollat b'terapija antitirojde, kemm-il darba jkun indikat, wiehed jista' jikkunsidra li jkompli b'Tizveni wara li jkunu tnaqqsu l-kortikosteroidi. Inkella, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox.
Insuffiċjenza adrenali	Grad 2	Ikkunsidra li tipposponi t-trattament sakemm ikun ikkontrollat b'HRT.
	Grad 3 jew 4	Ipposponi ³ F'każ ta' grad 3 jew 4 li ra titjeb għal grad ≤ 2 u huwa kkontrollat b'HRT, kemm-il darba jkun indikat, wiehed jista' jikkunsidra li jkompli b'Tizveni wara li jkunu tnaqqsu l-kortikosteroidi. Inkella, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox. ³
Ipofisite	Grad 2	Ikkunsidra li tipposponi t-trattament sakemm ikun ikkontrollat b'HRT.
	Grad 3 jew 4	Ipposponi ^{2,3} F'każ ta' grad 3 jew 4 li ra titjeb għal grad ≤ 2 u huwa kkontrollat b'HRT, kemm-il darba jkun indikat, wiehed jista' jikkunsidra li jkompli b'Tizveni wara li jkunu tnaqqsu l-kortikosteroidi. Inkella, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox. ³
Dijabete mellitus Tip 1	Dijabete mellitus Tip 1 assoċjata ma' iperglicemija bi grad ≥ 3 (glukosju >250 mg/dl jew >13.9 mmol) jew assoċjata ma' ketoacidożi	Ipposponi ² F'każ ta' grad 3 jew 4 li ra titjeb għal grad ≤ 2 b'terapija bl-insulina, kemm-il darba jkun indikat, wiehed jista' jikkunsidra li jkompli b'Tizveni ladarba l-kontroll metaboliku jkun intlaħaq. Inkella, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox.

Nefrite b' disfunzjoni renali	Grad 2 (kreatinina minn >1.5 sa 3 x il-linja bażi jew minn >1.5 sa 3 x ULN)	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 3 (kreatinina >3 x il-linja bażi jew minn >3 sa 6 x ULN) jew grad 4 (kreatinina >6 x ULN)	Waqqaf għal kollox ³
Mijokardite	Grad 2, 3 jew 4	Waqqaf għal kollox ³
Tossiċitajiet newrloġiċi	Grad 2	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 3 jew 4	Waqqaf għal kollox ³
Pankreatite	Pankreatite grad 3 jew amilasi tas-serum grad 3 jew 4 jew jiżdedu l-livelli tal-lipasi (>2 x ULN)	Posponiment ^{2,3}
	Grad 4	Waqqaf għal kollox ³
Reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immuni	Grad 3	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 3 rikorrenti; grad 4	Waqqaf għal kollox ³
Reazzjonijiet avversi oħrajn tal-mediċina		
Reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni	Grad 1	Ikkunsidra medikazzjoni minn qabel f'każ ta' profilassi ta' reazzjonijiet sussegwenti mill-infużjoni. Naqqas ir-rata tal-infużjoni b'50%.
	Grad 2	Interrużjoni tal-infużjoni. Kompli bl-infużjoni jew tissolva jew tonqos għal grad 1, u naqqas ir-rata tal-infużjoni b'50%.
	Grad 3 jew 4	Waqqaf għal kollox
ALT = alanina aminotransferasi, AST = aspartat aminotransferasi, HRT = terapija ormonali sostitutiva, SJS = sindrome ta' Stevens-Johnson, TEN = nekroliżi epidermali tossika, ULN = l-ogħla limitu tan-normal		
¹ Il-grad ta' tossiċità huma skont in-National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Verżjoni 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Il-grad ta' ipofisite jaqbel ma' NCI-CTCAE v5.0.		
² Komplu fil-każ ta' pazjenti b'rizoluzzjoni shiħa jew parzjali (grad 0 sa 1) wara tnaqqis tal-kortikosteroidi fuq medda ta' mill-inqas xahar. Waqqaf għal kollox jekk ma jkunx hemm rizoluzzjoni shiħa jew parzjali fi żmien 12-il ġimgħa wara t-tneġġija tal-kortikosteroidi jew ma jistax jitnaqqas il-prednisone għal ≤10 mg/jum (jew ekwivalenti) fi żmien 12-il ġimgħa mit-tneġġija tal-kortikosteroidi.		
³ Hija rrakkomandata doża inizjali ta' 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis ta' ≤10 mg/jum (jew ekwivalenti) fuq medda ta' mill-inqas xahar, hlief fil-każ ta' pulmonite, meta hija rrakkomandata doża inizjali ta' 2 sa 4 mg/kg/jum.		

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Tizveni f'pazjenti taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'każ ta' pazjenti li għandhom ≥65 sena (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-kliwi

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'każ ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliwi bejn hafif u moderat. M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar pazjenti b'indeboliment tal-kliwi gravi sabiex wiehed jiġbed xi konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied bejn hafif u moderat. M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi sabiex wiehed jagħmel xi rakkomandazzjonijiet dwar l-ammont ta' doża li għandha tittiehed minn din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Tizveni għandu jingħata biss ġol-vini. Għandu jingħata bħala infużjoni u m'għandux jingħata bħala injezzjoni mgħaġġla jew bolus waħdanija ġol-vini. Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

L-ewwel infużjoni għandha tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk din tkun ittollerata sew, l-infużjonijiet li jmiss jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta. L-infużjoni għandha tingħata permezz ta' pajp li jagħti għal ġol-vina li jinkludi filtru fil-pajp stess jew miżjud ta' 0.2 jew 0.22 mikron, sterili, mhux piroġeniku, u li miegħu ma jehlux wisq il-proteini.

Prodotti mediċinali oħrajn m'għandhomx jithalltu jew jingħataw fl-istess hin mill-istess pajp tal-infużjoni.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Kartuna għall-Pazjent

Pazjenti ttrattati b'Tizveni għandhom jingħataw il-Kartuna għall-Pazjent u għandhom ikunu mgħarrfa dwar ir-riskji minhabba reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immuni matul it-terapija b'Tizveni (ara wkoll il-Fuljett ta' Tagħrif).

It-tabib li jippreskrivi l-mediċina għandu jiddiskuti mal-pazjent ir-riskji minhabba reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immuni matul it-terapija b'Tizveni.

Reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immuni

Kienu rrapportati reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immuni, fosthom każijiet fatali, waqt it-trattament b'tislelizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-biċċa l-kbira ta' dawn l-episodji qalbu għall-aħjar wara li twaqqaf għal kollox tislelizumab, ingħataw il-kortikosteroidi u/jew il-kura meħtieġa. Kienu rrapportati wkoll reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immuni wara li nġhatat l-aħħar doża ta' tislelizumab. Jistgħu jsehhu fl-istess hin reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immuni u li jaffettwaw aktar minn sistema waħda fil-ġisem.

F'każ ta' suspett ta' reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immuni, wiehed irid jiżgura li ssehh evalwazzjoni xierqa li tikkonferma etioloġija jew teskludi etioloġiji alternattivi, fosthom infezzjoni. Skont il-gravità tar-reazzjoni avversa, l-ġhoti ta' tislelizumab għandu jkun pospost u għandhom jingħataw il-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2). Abbażi tal-informazzjoni limitata minn studji kliniċi, l-ġhoti ta' immunosuppressanti sistemiċi oħrajn jista' jiġi kkunsidrat f'każ ta' pazjenti li r-reazzjonijiet avversi tagħhom b'rabta mas-sistema immuni ma kenux ikkontrollati bl-ġhoti ta' kortikosteroidi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Malli jsir titjib għal grad ≤ 1 , għandhom jibdwu jtnaqqsu l-kortikosteroidi u dan il-proċessa għandu jiġi mill-inqas xahar.

Pulmonite minhabba s-sistema immuni

Kienet irrappurtata pulmonite minhabba s-sistema immuni, inkluż każijiet fatali, f'pazjenti mogħtija tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' pulmonite. Pazjenti b'suspett ta' pulmonite għandhom ikunu assessjati permezz ta' immaġnijiet radjografiċi u għandu jitwarrab kull każ ta' etioloġiji b'rabta ma' infezzjonijiet jew mard.

Pazjenti b'pulmonite minhabba s-sistema immuni għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Epatite minhabba s-sistema immuni

Kienet irrappurtata epatite minhabba s-sistema immuni, inkluż każijiet fatali, f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' epatite u tibdiliet fil-mod kif jahdem il-fwied. Għandhom isiru testijiet li jiċċekkjaw il-funzjoni tal-fwied fil-linja bażi u minn żmien għal żmien matul it-trattament.

Pazjenti b'epatite minhabba s-sistema immuni għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet fil-ġilda b'rabta mas-sistema immuni

Kienet irrappurtata raxx fil-ġilda jew dermatite minhabba s-sistema immuni, inkluż każijiet fatali, f'pazjenti mogħtija tislelizumab. Il-pazjenti b'suspett ta' reazzjonijiet fil-ġilda għandhom ikunu mmonitorati u għandha titwarrab kull haġa oħra li tista' tikkawża dan. Abbażi ta' kemm huma gravi reazzjonijiet avversi fil-ġilda, tislelizumab għandu jiġi pospost jew jitwaqqaf għal kollox kif imfisser f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Kienet irrappurtata każijiet ta' reazzjonijiet avversi gravi fil-ġilda (SCARs) f'pazjenti mogħtija tislelizumab. Għandu jsir moinitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali jew sintomi ta' SCARs (eż., prodromu ta' deni, sintomi jixbhu lill-influwenza, feriti fil-mukożi jew raxx progressiv fil-ġilda) u għandha titwarrab kull haġa oħra li tista' tikkawża dan. F'każ ta' suspett ta' SCARs (inkluż multiformi gravi tal-eritema [EM], SJS jew TEN), tislelizumab għandu jkun pospost u l-pazjent għandu jkun riferut għal kura speċjalizzata li toffri evalwazzjoni u trattament xierqa. Jekk ikunu kkonfermati SCARs, inkluż SJS jew Ten, tislelizumab għandu jitwaqqaf għal kollox (ara sezzjoni 4.2).

Kolite minhabba s-sistema immuni

Kienet irrappurtata kolite minhabba s-sistema immuni, ta' spiss assoċjata ma' dijarrea, f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' kolite. Għandhom ikunu esklużi etioloġiji minhabba infezzjonijiet u mard.

Pazjenti b'kolite minhabba s-sistema immuni għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Endokrinopatiji minhabba s-sistema immuni

Kienet irrappurtata endokrinopatiji minhabba s-sistema immuni, fosthom disturbi fit-tirojde, insuffiċjenza adrenali, ipofisite u dijabete mellitus Tip 1, f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Dawn jafu jirrikjedu trattament skont il-htieġa u skont id-disturb endokriniku. Jaf ikun hemm bżonn ta' terapija ormonali sostitutiva (HRT) fit-tul f'każijiet ta' endokrinopatiji minhabba s-sistema immuni.

Pazjenti b'endokrinopatiji minhabba s-sistema immuni għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi fit-tirojde

Kienet irrappurtata disturbi fit-tirojde, fosthom tirojdite, ipotirojdiżmu u ipertirojdiżmu, f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Il-pazjenti għandhom ikunu osservati (mat-tneġġja tat-trattament, minn żmien għal żmien waqt it-trattament u skont kif indikat abbażi tal-evalwazzjoni klinika) għal xi tibdil fil-funzjoni tat-tirojde u għal xi sinjali u sintomi kliniċi li jindikaw disturbi fit-tirojde. L-ipotirojdiżmu jista' jiġi kkontrollat b'HRT mingħajr interruzzjoni fit-trattament u mingħajr kortikosteroidi. L-ipertirojdiżmu jista' jiġi kkontrollat sintomatikament (ara sezzjoni 4.2).

Insuffiċjenza adrenali

Kienet irrappurtata insuffiċjenza adrenali f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza adrenali. Wieħed għandu jikkunsidra li jagħmel monitoraġġ tal-funzjoni adrenali u tal-livelli ormonali. Il-kortikosteroidi u l-HRT għandhom jingħataw skont kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2).

Ipofisite

Kienet irrappurta ipofisite f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' ipofisite/ipopitwitarizmu. Wieħed għandu jikkunsidra li jagħmel monitoraġġ tal-funzjoni pitwitarja u tal-livelli ormonali. Il-kortikosteroidi u l-HRT għandhom jingħataw skont kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2).

Dijabete mellitus Tip 1

Kienet irrappurtata dijabete mellitus Tip 1, fosthom ketaoċidożi dijabetika, f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba iperglicemija u sinjali u sintomi oħrajn ta' dijabete. Għandha tingħata l-insulina f'każ ta' dijabete tat-tip 1. F'pazjenti b'iperglicemija jew ketaoċidożi gravi (grad ≥ 3), tislelizumab għandu jkun pospost u għandu jingħata trattament anti-iperglicemiku (ara sezzjoni 4.2). It-trattament b'tislelizumab jista' jissokta meta jsehi kontroll metaboliku.

Nefrite b'disfunzjoni renali minhabba s-sistema immuni

Kienet irrappurtata nefrite b'disfunzjoni renali minhabba s-sistema immuni f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Il-pazjenti għandhom ikunu osservati minhabba tibdi fil-funzjoni tal-kliwi (kreatinina għolja fis-serum), u għandhom ikunu esklużi kawżi oħra ta' disfunzjoni tal-kliwi.

Pazjenti b'nefrite b'disfunzjoni renali minhabba s-sistema immuni għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immuni

Kienet irrappurtata reazzjonijiet avversi oħrajn b'rabta mas-sistema immuni meqjusa importanti klinikament b'tislelizumab: mijosite, mijokardite, artrite, polimijalgja reumatika u s-sindrome Guillain-Barré (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b'reazzjonijiet avversi oħrajn minhabba s-sistema immuni għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Rifjut tal-organu solidu ttrapjantat

Kienet irrappurtata rifjut tal-organu solidu ttrapjantat wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' PD-1. It-trattament b'tislelizumab jista' jżid ir-riskju li l-ġisem ta' min qed jirċievi t-trapjant jirrifjuta l-organu solidu ttrapjantat. F'dawn il-pazjenti għandu jitqies il-benefiċċju tat-trattament b'tislelizumab imqabbel mar-riskju li l-organu jista' jiġi rrifjutat mill-ġisem.

Reazzjonijiet b'rabta mal-infuzjoni

Kienet irrappurtata reazzjonijiet gravi b'rabta mal-infuzjoni (grad 3 jew ogħla) f'pazjenti mogħtija tislelizumab (ara sezzjoni 4.8). Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet b'rabta mal-infuzjoni.

Ir-reazzjonijiet b'rabta mal-infuzjoni għandhom ikunu kkontrollati skont kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti esklużi mill-istudji kliniċi

Pazjenti bi kwalunkwe waħda mill-kundizzjonijiet li ġejjin kienu esklużi mill-istudji kliniċi: punteġġ miksub fl-ECOG fil-linja bażi ta' aktar minn 2 jew daqs; metastasi fil-moħħ jew leptomeningeali attiva; mard awtoimmuni attiv jew storja ta' mard awtoimmuni li jaf jerga' jfigg; kull kundizzjoni li tirrikjedi trament sistemiku jew b'kortikosteroidi (>10 mg/jum prednisone jew ekwivalenti) jew immunosuppressanti oħrajn fi żmien 14-il jum qabel l-istudju bit-trament; HIV attiva jew mhux ittrattata; persuni li għandhom epatite B jew epatite C mhux ittrattata; storja ta' mard pulmonari interstizzjali; pazjenti mogħtija tilqim ħaj fi żmien 14-il jum qabel l-istudju bit-trament; infezzjoni li tirrikjedi terapija sistemika fi żmien 14-il jum qabel it-trament waqt l-istudju bit-trament; storja ta' sensitività eċċessiva gravi jew antikorp monoklonali ieħor. Minhabba n-nuqqas ta' data, tislelizumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti wara li jitqiesu bix-xieraq il-potenzjal tal-benefiċċji/tar-riskji fuq bażi individwali.

Pazjenti fuq dieta b'sodju kkontrollat

Kull ml ta' dan il-prodott mediċinali fih 0.069 mmol (jew 1.6 mg) sodju. Dan il-prodott mediċinali fih 16 mg sodju f'kull kunjett ta' 10 ml ekwivalenti għal 0.8% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodju li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Tislelizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat, li jitneħħa miċ-ċirkulazzjoni permezz ta' kataboliżmu. Madanakollu, ma sarux studji formali dwar l-interazzjoni farmakokinetika. Għadarba l-antikorp monoklonali mhumieq immetabolizzati bl-enzimi taċ-ċitokromu P450 (CYP) jew b'enzimi metabolizzanti ta' mediċini oħrajn, mhux imbassar li l-inibizzjoni jew l-induzzjoni ta' dawn l-enzimi permezz ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin se jaffettwaw il-farmakokinetiċi ta' tislelizumab.

Wiehed għandu jevita li juża kortikosteroidi sistemici jew immunosuppressanti oħrajn fil-linja bażi, qabel it-tnejja ta' tislelizumab, hlief fejn jidhru dozi fiżjoloġiċi ta' kortikosteroidi sistemici (10 mg/jum prednisone jew ekwivalenti), u dan minhabba l-potenzjal li għandhom li jinterferixxu mal-attività jew l-effikaċja farmakodinamika. Madanakollu, il-kortikosteroidi sistemici u immunosuppressanti oħrajn jistgħu jintużaw wara t-tnejja ta' tislelizumab biex ikunu ttrattati reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immuni (ara sezzjoni 4.4.). Il-kortikosteroidi jistgħu jintużaw ukoll bħala premediċinali meta-tislelizumab jintuża flimkien ma' kimoterapija, bħala profilassi antiemetiku u/jew biex ifi r-reazzjonijiet avversi minhabba l-kimoterapija.

4.6 Fertilità, tqala u ttridigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Tislelizumab m'għandux jintuża f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal li mhux qed jużaw kontraċettivi effettivi sakemm il-kundizzjoni klinika tal-mara ma titlobx trament b'tislelizumab. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi (metodi li jwasslu għal rata ta' anqas minn 1% tqala) waqt it-trament u għal mill-inqas 4 xhur wara li tingħata l-aħħar doza ta' tislelizumab.

Tqala

M'hemmx data disponibbli dwar l-użu ta' tislelizumab f'nisa tqal. Skont il-mekkanizmu tiegħu ta' azzjoni, tislelizumab jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta mogħti lil mara tqila.

Ma twettqux studji dwar is-sistema riproduttiva tal-annimali b'tislelizumab. Madanakollu, f'murini tqal użati bħala mudelli, deher li l-imblokk tas-sistema ta' sinjali ta' PD-1/PD-L1 ħarbat il-livell ta' tolleranza tal-fetu u li dan wassal biex tiżdied il-possibbiltà li jintilef il-fetu.

Huwa maghruf li IgG4 umani (immunoglobulini) jghaddu mill-barriera tas-sekonda. Ghaldaqstant, tislelizumab, minhabba li hu varjant ta' IgG4, ghandu l-potenzjal li jghaddi mill-omm għall-fetu li qiegħed jizviluppa. In-nisa għandhom ikunu mgħarrfa dwar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Tislelizumab m'għandux jingħata waqt it-tqala hliet meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'tislelizumab minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Mhux maghruf jekk tislelizumab jigix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. L-effetti tiegħu fuq it-trabi tat-twelid li qed jigū mreddghin u fuq il-produzzjoni tal-halib ukoll mhumiex magħrufa.

Minhabba li jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi gravi tal-medicina fi trabi mreddgha, it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Tizveni u għal mill-inqas sebat ijiem wara l-aħħar doża ta' Tizveni.

Fertilità

Ma teżisti ebda data klinika dwar l-effetti li jista' jkollu tislelizumab fuq il-fertilità. Ma twettaq ebda studju dwar it-tossicità ta' tislelizumab fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp. Skont studju dwar it-tossicità minn doża ripetuta li dam għaddej 3 xhur, ma deher li kien hemm ebda effett fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa f'xadini ċinomiologi meta mogħtija tislelizumab f'doži ta' 3, 10 jew 30 mg/kg kull ġimagħtejn għal 13-il ġimgha (7 doži mogħtija) (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tizveni għandu effett zġhir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. F'uhud mill-pazjenti, kienet irrappurtata l-għeja wara li ngħata tislelizumab (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' tislelizumab bħala monoterapija tissejjes fuq data migħmugħa minn 1 534 pazjent b'tipi varji ta' tumuri multipli li rċevew 200 mg tislelizumab kull 3 ġimghat. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu anemija (29.2%), għeja (22.9%) u zieda fl-aspartat aminotransferasi (20.9%). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' grad 3/4 kienu anemija (5.0%), pnemonja (4.2%), iponatrimja (2.7%), zieda fl-aspartat aminotransferasi (2.6%), zieda fil-bilirubina fid-dem (2.0%), pnemonite (2.0%) u għeja (2.0%). 1.2% tal-pazjenti esperjenzaw reazzjonijiet avversi li wasslu għal mewt. Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għal mewt kienu pnemonja (0.78%), epatite (0.13%), pnemonite (0.07%), dispnea (0.07%), tnaqqis fl-aptit (0.07%) u tromboċitopenja (0.07%). Fost l-1 534 pazjent, 40.1% kienu esposti għal tislelizumab għal aktar minn 6 xhur, u 22.2% kienu esposti għal aktar minn 12-il xahar.

Is-sigurtà ta' tislelizumab mogħti flimkien ma' kimoterapija tissejjes fuq data minn fost 497 pazjent b'NSCLC. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu anemija (88.3%), newtropenja (86.5%), tromboċitopenja (67.0%), zieda fl-alanina aminotransferasi (46.1%), dardir (41.4%), tnaqqis fl-aptit (40.6%) u raxx (26.4%). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni bi grad 3/4 kienu newtropenja (58.6%), tromboċitopenja (18.3%), anemija (15.7%), pnemonja (5.0%), pulmonite (3.4%), zieda fl-alanina aminotransferasi (3.2%), limfopenja (2.8%), raxx (2.6%) u l-għeja (2.2%). 1.6% tal-pazjenti kellhom reazzjonijiet avversi li wasslu għall-mewt. Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għall-mewt kienu pulmonite (0.60%), dispnea (0.40%), u mijokardite (0.40%), pnemonja (0.20%) u ipokalemija (0.20%). Fost l-497 pazjent, 65.8% kienu esposti għal tislelizumab għal aktar minn 6 xhur, u 37.8% kienu esposti għal aktar minn 12-il xahar.

Tabella bil-lista ta' reazzjonijiet avversi

F'Tabella 2 insibu r-reazzjonijiet avversi rrapportati fil-ġabra ta' data migmugħa b'rabta ma' pazjenti ttrattati b'Tizveni bħala monoterapija (n = 1 534) u flimkien ma' kimoterapija (n = 497). Il-lista bir-reazzjonijiet avversi qed tingħata skont is-sistema tal-klassifika tal-organi mfassla mill-MedDRA. Fi hndan kull sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi qed jingħataw skont il-frekwenza, mill-ogħla għall-anqas. Il-kategoriji tal-frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa huma mfissra hekk: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull ġabra ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi b'Tizveni bħala monoterapija (n = 1 534) u flimkien ma' kimoterapija (n = 497)

	Tislelizumab monoterapija n = 1 534	Tislelizumab flimkien ma' kimoterapija n = 497
Reazzjonijiet avversi	Kategorija tal-frekwenza (Gradi kollha)	Kategorija tal-frekwenza (Gradi kollha)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Pnewmonja ¹	Komuni*	Komuni ħafna*
Disturbi tad-demem u tas-sistemaa limfatika		
Anemija ²	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Tromboċitopenja ³	Komuni*	Komuni ħafna
Newtropsenja ⁴	Komuni	Komuni ħafna
Limfopenja ⁵	Komuni	Komuni ħafna
Disturbi endokriniċi		
Ipotirojdiżmu ⁶	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Ipertirojdiżmu ⁷	Komuni	Komuni ħafna
Tirojdi ⁸	Komuni	Mhux komuni
Insuffiċjenza adrenali ⁹	Mhux komuni	-
Ipofigite ¹⁰	Rari	-
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Iperglicemija ¹¹	Komuni	Komuni ħafna
Iponatremija ¹²	Komuni	Komuni ħafna
Ipokalemija ¹³	Komuni	Komuni ħafna*
Dijabete mellitus ¹⁴	Mhux komuni	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża		
Sindrome Guillain-Barré	-	Mhux komuni
Disturbi fl-ġajj		
Uvejite ¹⁵	Mhux komuni	-
Disturbi fil-qalb		
Mijokardite ¹⁶	Mhux komuni	Komuni*
Perikardite	Rari	-
Disturbi vaskulari		
Pressjoni għolja ¹⁷	Komuni	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Sogħla	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Dispnea	Komuni*	Komuni ħafna*
Pulmonite ¹⁸	Komuni*	Komuni ħafna*

Disturbi gastrointestinali		
Dardir	Komuni	Komuni hafna
Dijarreja ¹⁹	Komuni	Komuni hafna
Stomatite ²⁰	Komuni	Komuni
Pankreatite ²¹	Mhux komuni	Mhux komuni
Kolite ²²	Mhux komuni	Komuni
Disturbi epatobiljari		
Epatite ²³	Komuni*	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Raxx ²⁴	Komuni hafna	Komuni hafna
Ħakk	Komuni hafna	Komuni
Reazzjonijiet gravi fil-ġilda ²⁵	Rari	-
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
Artralġja	Komuni	Komuni hafna
Mijalġja	Komuni	Komuni
Mijosite ²⁶	Mhux komuni	Mhux komuni
Artrite ²⁷	Mhux komuni	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka		
Nefrite ²⁸	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Gheja ²⁹	Komuni hafna	Komuni hafna
Tnaqqis fl-aptit	Komuni hafna*	Komuni hafna
Investigazzjonijiet		
Żieda fl-aspartat aminotransferasi	Komuni hafna	Komuni hafna
Żieda fl-alanina aminotransferasi	Komuni hafna	Komuni hafna
Żieda fil-bilirubina fid-demm ³⁰	Komuni hafna	Komuni hafna
Żieda fil-fosfatasi alkalina fid-demm	Komuni	Komuni hafna
Żieda fil-kreatinina fid-demm	Komuni	Komuni hafna

Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		
Reazzjoni b'rabta mal-infużjoni ³¹	Mhux komuni	Komuni
¹ Il-pnewmonja tinkludi termini preferuti (PTs) ta' pnewmonja, infezzjoni fil-parti t'isfel tal-passaġġ respiratorju, infezzjoni batterjali fil-parti t'isfel tal-passaġġ respiratorju, pnewmonja batterika, pnewmonja fungali u pnewmonja <i>pneumocystis jirovecii</i> . ² L-anemija tinkludi PTs ta' anemija u emoglobina mnaqqsa. ³ It-tromboċitopenja tinkludi PTs ta' tromboċitopenja u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits. ⁴ In-newtropenja tinkludi PTs ta' newtropenja u tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili. ⁵ Il-limfopenja tinkludi PTs ta' limfopenja, tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti u tnaqqis fil-perċentwal tal-limfoċiti. ⁶ L-ipotirojdiżmu jinkludi t-termini ppreferuti (TPi) ta' ipotirojdiżmu, tnaqqis ta' thyroxine ħielsa, tnaqqis ta' tri-iodothyronine ħielsa, tnaqqis ta' tri-iodothyronine, ipotirojdiżmu primarju u tnaqqis ta' thyroxine. ⁷ L-ipertirojdiżmu jinkludi t-TPi ta' ipertirojdiżmu, tnaqqis fl-ormonu li jkanqal id-demm fit-tirojde, żieda fit-tri-iodothyronine liberu, żieda fit-thyroxine libera, żieda fit-thyroxine u żieda fit-tri-iodothyronine. ⁸ It-tirojdite tinkludi t-TPi ta' tirojdite, tirojdite awtoimmuni u tirojdite sottoakuta. ⁹ L-insuffiċjenza adrenalni tinkludi t-TPi ta' insuffiċjenza adrenalni u insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja. ¹⁰ L-ipofisite tinkludi t-TPi ta' ipofisite u ipopitwitarizmu. ¹¹ L-iperqliċemija tinkludi t-TPi ta' iperqliċemija u żieda fil-glukosju fid-demm. ¹² L-iponatremija tinkludi PTs ta' iponatremija u tnaqqis fis-sodju fid-demm. ¹³ L-ipokalemija tinkludi PTs ta' ipokalemija u tnaqqis fil-potassju fid-demm. ¹⁴ Id-dijabete mellitus tinkludi t-TPi ta' dijabete mellitus, dijabete mellitus tip 1 u dijabete awtoimmuni riekda fl-adulti. ¹⁵ L-ujejite tinkludi t-TPi ta' uvejite u irite. ¹⁶ Il-mijokardite tinkludi t-TPi ta' mijokardite, mijokardite immunomedjata u mijokardite awtoimmuni. ¹⁷ Il-pressjoni għolja tinkludi PTs ta' pressjoni għolja, żieda fil-pressjoni tad-demm u pressjoni għolja essenzzjali. ¹⁸ Il-pulmonite tinkludi t-TPi ta' pulmonite, mard tal-pulmun immunomedjat, mard tal-pulmun interstizzjali u pulmonite organizzanti. ¹⁹ Id-dijarrea tinkludi t-TPi ta' dijarrea u ppurgar ta' spiss. ²⁰ L-istomatite tinkludi t-TPi ta' stomatite, ulċeri fil-ħalq u ulċeri aftosi. ²¹ Il-pankreatite tinkludi t-TPi ta' żieda fil-amilasi, żieda fil-lipasi u pankreatite akuta. ²² Il-kilote tinkludi t-TPi ta' kolite u enterkolite immunomedjata. ²³ L-epatite tinkludi t-TPi ta' epatite, funzjoni epatika anormali, epatite immunomedjata u ħsara fil-fwied epatite awtoimmuni. ²⁴ Ir-raxx jinkludi t-TPi ta' raxx, raxx makulopapulari, ekzema, raxx eritematożu, dermatite, dermatite allergika, raxx papulari, urtikarja, eritema, esfoljazzjoni tal-gilda, eruzzjoni tad-droga, raxx makulari, psorjażi, raxx pustulari, dermatite akneiformi, raxx pruritiku, keratozi likenojdi, dermatite fl-id, dermatite immunomedjata, raxx follikulari, dermatozi newtrofillika febrili akuta, eritema nodosum u pemfigojd. ²⁵ Ir-reazzjoni gravi fil-gilda tinkludi eritema multiformi. ²⁶ Il-mijosite tinkludi t-TPi ta' mijosite u mijosite immunomedjata. ²⁷ L-artrite tinkludi t-TPi ta' artrite u artrite immunomedjata. ²⁸ In-nefrite tinkludi t-TPi ta' nefrite, glomerulosklerozi segmentali fokali u nefrite immunomedjata. ²⁹ L-għeja tinkludi t-TPi ta' għeja, mejt u letargija. ³⁰ Iż-żieda fil-bilirubina fid-demm tinkludi t-TPi ta' żieda fil-bilirubina fid-demm, żieda fil-konjugazzjoni tal-bilirubina, żieda fil-bilirubina mhux konjugata u iperbilirubinemia. ³¹ Ir-reazzjoni b'rabta mal-infużjoni tinkludi t-TPi ta' reazzjoni b'rabta mal-infużjoni u reazzjoni ipersensittiva b'rabta mal-infużjoni. *tinkludi riżultati fatali		

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Id-data ta' hawn isfel tirrifletti informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi qawwija tal-medicina għal tislelizumab bħala monoterapija miksuba waqt studji kliniċi. Dettalji dwar reazzjonijiet avversi qawwija minn tislelizumab meta mogħti flimkien ma' kimoterapija jiġu ppreżentati kemm-il darba jkun nnutati differenzi relevanti klinikament imqabbel ma' tislelizumab bħala monoterapija.

Pulmonite minhabba s-sistema immuni

F'pazjenti trattati b'tislelizumab bħala monoterapija, seħhet pulmonite minhabba s-sistema immuni fi 4.3% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.3%), grad 2 (2.0%), grad 3 (1.5%), grad 4 (0.3%) u grad 5 (0.2%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehh l-episodju kien ta' 3.2 xhur (medda: 1.0 jum sa 16.5 xhur), u d-dewmien medjan minn meta sehh l-episodju sakemm għadda kien ta' 6.1 xhur (medda: 1.0+ jum sa 22.8+ xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab twaqqaf għal kollox f' 1.8% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f' 1.8% tal-pazjenti. 45.5% tal-pazjenti fiequ mill-pnewmonite.

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, pulmonite sehhiet aktar ta' spiss f'pazjenti bi storja ta' radjazzjoni toraċika minn qabel (6.3%) milli f'pazjenti li ma rċevewx radjazzjoni toraċika minn qabel (2.8%).

Pnewmonite sehhiet f' 9.1% tal-pazjenti b'NSCLC ittrattati b'tislelizumab flimkien ma' kimoterapija. F'pazjenti b'NSCLC ittrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, sehhiet pnewmonite f' 6.0% tal-pazjenti.

Epatite minhabba s-sistema immuni

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, sehhiet epatite minhabba s-sistema immuni f' 1.7% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.1%), grad 2 (0.5%), grad 3 (0.9%), grad 4 (0.1%) u grad 5 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehh l-episodju kien ta' 31.0 jum (medda: 8.0 jiem sa 13.1-il xhur), u d-dewmien medjan minn meta sehh l-episodju sakemm għadda kien ta' 2.0 xhur (medda: 1.0 jum sa 37.9+ xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab twaqqaf għal kollox f' 0.4% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f' 1.0% tal-pazjenti b'epatite minhabba s-sistema immuni. 50.0% tal-pazjenti fiequ mill-epatite.

Reazzjonijiet avversi fil-gilda b'rabta mas-sistema immuni

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, sehhew reazzjonijiet avversi fil-gilda minhabba s-sistema immuni f' 1.8% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.4%), grad 2 (0.8%), grad 3 (0.3%) u grad 4 (0.3%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehh l-episodju kien ta' 2.5 xhur (medda: 7.0 jiem sa 11.6-il xhur). Id-dewmien medjan minn meta sehh l-episodju sakemm għadda kien ta' 11.2-il xhur (medda: 4.0 jiem sa 34.0 xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab twaqqaf għal kollox f' 0.3% tal-pazjenti, u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f' 0.5% tal-pazjenti. 51.9% tal-pazjenti fiequ minn reazzjonijiet avversi tal-gilda.

Kolite minhabba s-sistema immuni

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, sehhiet kolite minhabba s-sistema immuni f' 0.7% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 2 (0.6%) u grad 3 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehh l-episodju kien ta' 6.0 xhur (medda: 12.0-il jum sa 14.4 xhur), u d-dewmien medjan minn meta sehh l-episodju sakemm għadda kien ta' 28.0 jum (medda: 9.0 jum sa 3.6+ xhur). Tislelizumab ma twaqqaf għal kollox f' ebda pazjent u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f' 0.6% tal-pazjenti. 81.8% tal-pazjenti fiequ mill-kolite.

Mijosite/rabdomijolisi minhabba s-sistema immuni

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, sehhiet mijosite/rabdomijolisi minhabba s-sistema immuni f' 0.9% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.2%), grad 2 (0.3%), grad 3 (0.3%) u grad 4 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehh l-episodju kien ta' 1.8 xhur (medda: 15.0 jiem sa 17.6 xhur), u d-dewmien medjan minn meta sehh l-episodju sakemm għadda kien ta' 2.1 xhur (medda: 5.0 jiem sa 11.2 xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab twaqqaf għal kollox f' 0.2% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f' 0.7% tal-pazjenti. 57.1% tal-pazjenti fiequ minn mijosite/rabdomijolisi.

Endokrinopatiji minhabba s-sistema immuni

Disturbi fit-tirojde

Ipotirojdiżmu:

F'pazjenti trtrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, sehh ipotirojdiżmu minhabba s-sistema immuni f'7.6% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (1.4%), grad 2 (6.1%) u grad 4 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehh l-episodju kien ta' 3.7 xhur (medda: 0 jiem sa 16.6 xhur). Id-dewmien medjan minn meta sehh l-episodju sakemm għadda kien ta' 15.2-il xahar (medda: 12.0-il jum sa 28.6+ xahar) + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab ma twaqqafx għal kollox fl-ebda pazjent u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.4% tal-pazjenti. 31.9% tal-pazjenti fiequ mill-ipotirojdiżmu.

Ipertirojdiżmu:

F'pazjenti trtrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, sehh ipertirojdiżmu minhabba s-sistema immuni f'0.3% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.1%) u grad 2 (0.3%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehh l-episodju kien ta' 31.0 jum (medda: 19.0 jiem sa 14.5 xhur). Id-dewmien medjan minn meta sehh l-episodju sakemm għadda kien ta' 1.4 xhur (medda: 22.0 jiem sa 4.0+ xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.1% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab ma kien interrott f'ebda pazjent. 80.0% tal-pazjenti fiequ mill-ipertirojdiżmu.

Tirojdite:

F'pazjenti trtrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, sehhet tirojdite minhabba s-sistema immuni f'0.8% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.1%) u grad 5 (0.6%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehh l-episodju kien ta' 2.0 xhur (medda: 20.0 jum sa 20.6 xhur). Id-dewmien medjan minn meta sehh l-episodju sakemm għadda ma kienx stimabbli abbażi tad-data attwalment disponibbli (medda: 22.0 jum sa 23.1+ xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab ma twaqqaf għal kollox fl-ebda pazjent u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.1% tal-pazjenti. 16.7% tal-pazjenti fiequ mit-tirojdite.

Insuffiċjenza adrenali

F'pazjenti trtrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, sehhet insuffiċjenza adrenali minhabba s-sistema immuni f'0.3% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 2 (0.1%), grad 3 (0.1%) u grad 4 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehh l-episodju kien ta' 3.1 xhur (medda: 1.3 jiem sa 11.6 xhur). Id-dewmien medjan minn meta sehh l-episodju sakemm għadda kien ta' 3.6 xhur (medda: 1 jum sa 6.5+ xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab ma twaqqafx għal kollox fl-ebda pazjent u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.2% tal-pazjenti. 25.0% tal-pazjenti fiequ minn insuffiċjenza adrenali.

Ipfisite

F'pazjenti trtrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, l-ipopitwitarizmu (grad 2) sehh f'0.1% tal-pazjenti.

Dijabete mellitus Tip 1

F'pazjenti trtrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, sehhet dijabete mellitus tip 1 f'0.4% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.1%) u grad 3 (0.3%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehh l-episodju kien ta' 2.5 xhur (medda: 33.0 jum sa 13.8 xhur). Id-dewmien medjan minn meta sehh l-episodju sakemm għadda ma kienx stimabbli abbażi tad-data attwalment disponibbli (medda: 4.0 jiem sa 19.9+ xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.1% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.1% tal-pazjenti. 16.7% tal-pazjenti fiequ mid-dijabete mellitus tat-Tip 1.

Nefrite u disfunzjoni renali minhabba s-sistema immuni

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, seh'ew nefrite u disfunzjoni renali minhabba s-sistema immuni f'0.7% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 2 (0.3%), grad 3 (0.3%), grad 4 (0.1%) u grad 5 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seh' l-episodju kien ta' 1.2 xhur (medda: 3.0 ijiem sa 5.7 xhur). Id-dewmien medjan minn meta seh' l-episodju sakemm għadda kien ta' 1.9 xhur (medda: 3.0+ jiem sa 16.2+ xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analizi. Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.3% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.3% tal-pazjenti. F'50.0% tal-pazjenti seh'et nefrite u disfunzjoni renali minhabba s-sistema immuni.

Mijokardite minhabba s-sistema immuni

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, seh'et mijokardite minhabba s-sistema immuni f'0.5% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.1%), grad 2 (0.1%), grad 3 (0.2%) u grad 4 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seh' l-episodju kien ta' 1.6 xhur (medda: 14.0-il jum sa 6.1 xhur), u d-dewmien medjan minn meta seh' l-episodju sakemm għadda kien ta' 5.1 xhur (medda: 4.0 jiem sa 7.6 xhur). Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.3% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.2% tal-pazjenti. 57.1% tal-pazjenti fiequ minn mijokardite.

Mijokardite seh'et f'1.4% tal-pazjenti ttrattati b'tislelizumab flimkien ma' kimoterapija, inkluz grad 5 (0.4%).

Reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, seh'ew reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni f'3.5% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 3 (0.3%). Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.1% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.5% tal-pazjenti.

Anormalitajiet fil-laboratorju

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, il-proporzjon ta' pazjenti li għaddew mil-linja bażi għal abnormalitajiet fil-laboratorju ta' grad 3 jew 4 kienet kif ġejja: 0.1% għal zieda fl-emoglobina, 4.4% għal tnaqqis fl-emoglobina, 0.9% għal tnaqqis fil-lewkoċiti, 8.5% għal tnaqqis fil-limfoċiti, 0.07% għal zieda fil-limfoċiti, 1.7% għal tnaqqis fin-newtrofili, 1.1% għal tnaqqis fil-pjastrini, 2.0% għal zieda fl-alanina aminotransferasi, 0.4% għal tnaqqis fl-albumina, 2.3% għal zieda fl-alkalina fosfatazi, 3.2% għal zieda fl-aspartat aminotransferasi, 2.2% għal zieda fil-bilirubina, 2.0% għal zieda fil-kreatina kinasi, 0.9% għal zieda fil-kreatina, 0.9% għal zieda fil-potassju, 2.2% għal tnaqqis fil-potassju, 0.1% għal zieda fis-sodju, 5.7% għal tnaqqis fis-sodju.

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab flimkien ma' kemoterapija, il-proporzjon ta' pazjenti li għaddew mil-linja bażi għal abnormalitajiet fil-laboratorju ta' grad 3 jew 4 kienet kif ġejja: 14.2% għal tnaqqis fl-emoglobina, 17.3% għal tnaqqis fil-lewkoċiti, 41.2% għal tnaqqis fin-newtrofili, 4.6% għal tnaqqis fil-pjastrini, 3.1% għal zieda fl-alanina aminotransferasi, 0.9% għal zieda fl-alkalina fosfatazi, 3.4% għal zieda fl-aspartat aminotransferasi, 0.6% għal zieda fil-bilirubina, 1.6% għal zieda fil-kreatina kinasi, 2.5% għal zieda fil-kreatinina, 2.8% għal zieda fil-potassju, 10.2% għal tnaqqis fil-potassju, 0.6% għal zieda fis-sodju, 18.9% għal tnaqqis fis-sodju.

Immunogeniċità

Mill-1 916-il pazjent evalwati għall-antikorpi mill-antidroga (ADA) ittrattati bid-doża rrakkomandata ta' 200 mg darba kull 3 ġimgħat, 18.3% tal-pazjenti ttestjaw pozittiv għall-ADA emergenti mit-trattament, u kienu identifikati antikorpi newtralizzanti (Nabs) f'0.9% tal-pazjenti. Analizi tal-farmakokinetiċi fil-popolazzjoni wriet li l-qagħda tal-ADA kienet kovarjata b'mod sinjifikanti statistikament mat-tnehhija mill-ġisem; madanakollu, jidher li l-preżenza tal-ADA emergenti mit-trattament kontra tislelizumab m'għandha l-ebda impatt rilevanti klinikament fuq il-farmakokinetiċi jew l-effikaċja.

Fost il-pazjenti li jistgħu jiġu evalwati bl-ADA, ġew osservati r-rati ta' avvenimenti avversi (AEs) li ġejjin għall-popolazzjoni pożittiva għall-ADA meta mqabbla mal-popolazzjoni negattiva għall-ADA, rispettivament: AEs ta' grad ≥ 3 50.9% vs 39.3%, avvenimenti avversi serji (SAEs) 37.1% vs 29.7%, AEs li jwasslu għat-twaqqif tat-trattament 10.8% vs 10.2%. 10.2%: (għal monoterapija); grad ≥ 3 episodji avversi 85.6% vs. 78.2%, SAEs 45.9% vs. 38.2%, episodji avversi li jwasslu għal irtirar mit-trattament 13.5% vs. 13.3% (għal terapija ta' kombinazzjoni). Il-pazjenti li żviluppaw ADAs li rriżultaw mit-trattament kellhom it-tendenza li jkollhom karatteristiċi ġenerali aktar batuti tas-saħħa u tal-mard fil-linja bażi li jistgħu jfixxlu l-interpretazzjoni tal-analiżi tas-sigurtà. Id-data disponibbli ma tippermettix li jinsiltu konklużjonijiet sodi dwar xejriet possibbli ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina.

Anzjani

Kollox ma' kollox ma deher ebda differenzi b' monoterapija b' tislelizumab bejn pazjenti li kellhom <65 sena u pazjenti li kellhom bejn 65 u 74 sena. M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar pazjenti li għandhom 75 sena u aktar sabiex wiehed jiġbed xi konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b' tislelizumab. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina, u għandu jitnieda minnufih trattament sintomatiku.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antikorp monoklonali u konjugati ta' antikorp mill-medicina, Kodiċi ATC: L01FF09

Mekkanizmu ta' azzjoni

Tislelizumab huwa antikorp monoklonali varjanti tal-immunoglobulina umanizzata G4 (IgG4) kontra PD-1, li jehel mad-dominju ekstraċċellulari ta' PD-1 uman. Hu jimblokka għal kollox it-twaħħil kemm ta' PD-L1 u PD-L2, u jinibixxi s-senjalazzjoni negattiva permezz ta' PD-1 u jsaħħa l-attività funzjonali fic-ċelluli T waqt provi *in vitro* li jibbażaw fuq iċ-ċelluli.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kancer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun

L-ewwel linja ta' trattament ta' NSCLC mhux skwamoża: BGB-A317-304

BGB-A-304 kien studju randomizzat, open-label, multicentru f'fażi III biex jinvestiga l-effikaċja u s-sigurtà ta' tislelizumab meta mogħti flimkien ma' platinu-pemetrexed kontra platinu-pemetrexed waħdu bħala l-ewwel linja ta' trattament għal pazjenti mhux affettwati minn kimoterapija b'NSCLC mhux skwamoża avanzata lokalment li ma kenux kandidati għal resezzjoni kirurġika jew għal kimoradjazzjoni bbażata fuq il-platinu, jew NSCLC mhux skwamoża metastatika.

L-istudju eskluđa pazjenti b' metastazi fil-moħħ jew leptomeningeali attiva, magħrufa bħala mutazzjonijiet EGFR jew translokazzjonijiet ALK sensitivi għal terapija b'inibitur mira disponibbli, mard awtoimmuni attiv, jew kwalunkwe kundizzjoni li teħtieġ trattament sistemiku jew b'kortikosteroidi (>10 mg kuljum prednisone jew ekwivalenti) jew immunosuppressanti oħrajn.

Total ta' 334 pazjent nġhażlu għal għarrieda (2:1) biex jingħataw 200 mg tislelizumab flimkien ma' pemetred 500 mg/m² u carboplatin AUC 5 mg/ml/min jew cisplatin 75 mg/m² (grupp T+PP, n = 223) jew pemetred 500 mg/m² u carboplatin AUC 5 mg/ml/min jew cisplatin 75 mg/m² (grupp PP, n = 111). L-għażla ta' platinu (cisplatin jew carboplatin) kienet fid-diskrezzjoni tal-investigatur.

It-trattament ingħata f'ċiklu ta' 3 ġimġhat. Wara li nġhażaw 4, 5 jew 6 ċikli ta' kimoterapija jew tislelizumab flimkien ma' kimoterapija skont id-diskrezzjoni tal-investigatur, il-pazjenti fil-grupp T+PP ingħataw 200 mg tislelizumab flimkien ma' 500 mg/m² pemetred mifruxa fuq ċiklu ta' 3 ġimġhat sakemm ma kienx hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli, il-pazjenti fil-grupp PP ingħataw 500 mg/m² waħdu sakemm ma kienx hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli, u daww bi progressjoni tal-marda kkonfermata mill-Independent Review Committee (IRC) ingħataw l-għażla li jgħaddu biex jibdw jiehdu tislelizumab bħala monoterapija mifruxa fuq ċiklu ta' 3 ġimġhat.

Ir-randomizzazzjoni tqassmet skont l-espressjoni PD-L1 fiċ-ċelluli tumurali (TC) (<1% kontra 1% sa 49% kontra ≥50%) u l-istadju tal-marda (IIIB kontra IV), skont kif ikklassifikat mill-American Joint Committee on Cancer (AJCC), is-7a edizzjoni ta' Cancer Staging Manual. L-espressjoni PD-L1 kienet evalwata f'laboratorju ċentrali billi ntuzat il-prova Ventana PD-L1 (SP263) li identifika tbajiet minn PD-L1 fuq ċelluli ta' tumuri. L-evalwazzjonijiet tat-tumuri twettqu kull 6 ġimġhat għall-ewwel 6 xhur, umbagħad kull 9 ġimġhat għat-tieni 6 xhur, u wara kull 12-il ġimġha.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi għall-pazjenti fl-istudju BGB-A317-304 kienu: età medjana ta' 61 sena (firxa: minn 25 sa 75), 29% li kellhom 65 sena jew aktar; 74% irġiel; 100% Ażjatiċi (kollha rreġistrati fiċ-Ċina); 23.4% b'ECOG PS ta' 0 u 76.6% b'ECOG PS ta' 1; 18.3% bil-marda fl-istadju IIIB; 26.6% bil-qagħda mhux magħrufa tal-arranġament mill-ġdid ta' ALK u 73.4% bl-arranġament mill-ġdid ta' ALK negattiv; 36.2% qatt ma pejpu; 5.4% b'metastazi fil-moħħ. Il-karatteristiċi tal-età, is-sess, l-ECOG PS, l-istadju, dwar jekk ipejpu jew le, il-punteġġ TC PD-L1 u t-trattament kontra l-kancer mogħtija qabel kienu bbilanċjati bejn il-fergħat ta' trattament.

L-endpoint dwar l-effikaċja primarja kienet is-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS) skont RECIST v1.1 mill-IRC waqt l-analiżi maħsuba sabiex tipprovdi trattament (ITT). L-endpoints sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu s-sopravivenza totali (OS), ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) u d-dewmien tar-rispons (DoR) skont l-IRC u skont l-investigatur.

L-istudju lahaq l-endpoint primarju fl-analiżi interim (data meta twaqqfet tingabar id-data tat-23-Jan-2020 u d-dewmien medjan tal-perjodu wara l-istudju ta' 9.0 xhur), li juri titjib qawwi statistikament fil-PFS b'T+PP imqabbel ma' PP. Il-proporzjon ta' periklu stratifikat kien ta' 0.65 (95% CI: 0.47, 0.91; p = 0.0054) b'PFS medjana ta' 9.7 xhur b'T+PP u ta' 7.6 xhur b'PP.

Ir-riżultati tal-effikaċja tal-analiżi finali (data meta twaqqfet tingabar id-data tas-26-Ott-2020 u d-dewmien medjan tal-perjodu wara l-istudju ta' 16.1 xhur) kienu konsistenti ma' daww tal-analiżi interim.

Fost il-334 pazjent tal-istudju BGB-A317-304, 110 (33%) pazjenti kellhom espressjoni PD-L1 ta' ċelluli tat-tumuri ≥50%. Minn dawn, 74 pazjent kienu fil-grupp ta' tislelizumab flimkien mal-kimoterapija u 36 pazjent kienu fil-grupp ta' placebo flimkien mal-kimoterapija. Ir-riżultati dwar l-effikaċja tal-pazjenti b'espressjoni PD-L1 ta' ċelluli tat-tumuri ≥50% mill-analiżi finali qed jidhru fit-Tabella 3 u l-kurva Kaplan-Meier għal PFS u l-OS huma ppreżentati fil-Figuri 1 u 2, rispettivament.

Tabella 3 Ir-riżutati dwar l-effikaċja f'BGB-A317-304 f'pazjenti b'espressjoni PD-L1 ≥50%Endpoint	Tislelizumab + Pemetrexed + Platinu (N = 74)	Pemetrexed + Platinu (N = 36)
PFS		
Episodji, n (%)	33 (44.6)	22 (61.1)
PFS medjana (xhur) (95% CI)	14.6 (11.5, NE)	4.6 (3.5, 9.7)
Proporzjon ta' periklu stratifikat ^a (95% CI)	0.31 (0.18, 0.55)	
OS		
Imwiet, n (%)	24 (32.4)	20 (55.6)
OS medjana (xhur) (95% CI)	NE (NE, NE)	13.1 (5.6, NE)
Proporzjon ta' periklu stratifikat ^a (95% CI)	0.39 (0.22, 0.71)	
L-ahjar rispons totali, n (%) ^b		
ORR ^b , n (%)	52 (70.3)	11 (30.6)
95% 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		
DoR medjan (xhur) (95% CI)	NE (13.2, NE)	8.5 (3.3, NE)
PFS = sopravivenza hielsa minn progressjoni; CI = intervall ta' kunfidenza; OS = sopravivenza globali; ORR = rata ta' rispons oġġettiv; CR = rispons komplut; PR = rispons parzjali; DoR = dewmien tar-rispons; NE = mhux stimabbli.		
Il-medjani kienu stmati skont il-metodu Kaplan-Meier b'95% tas-CIs stmati billi ntuża l-metodu Brookmeyer and Crowley.		
^a Proporzjon tal-periklu stmata skont il-mudell Cox bil-grupp mogħti pemetrexed + platinu meħud bħala l-grupp ta' referenza u stratifikat skont il-fażi tal-marda (IIIB meta mqabbel ma' IV).		
^b Il-PFS kienet ibbażata fuq valutazzjoni IRC, u l-ORR/id-DoR kien ibbażat fuq ir-rispons ikkonfermat mill-IRC.		
^c 95% CI ikkalkulat billi ntuża l-metodu Clopper-Pearson.		

Figura 1 It-tifsil tal-PFS skont Kaplan Meier f'BGB A317-304 f'pazjenti b'PD-L1 ≥50%

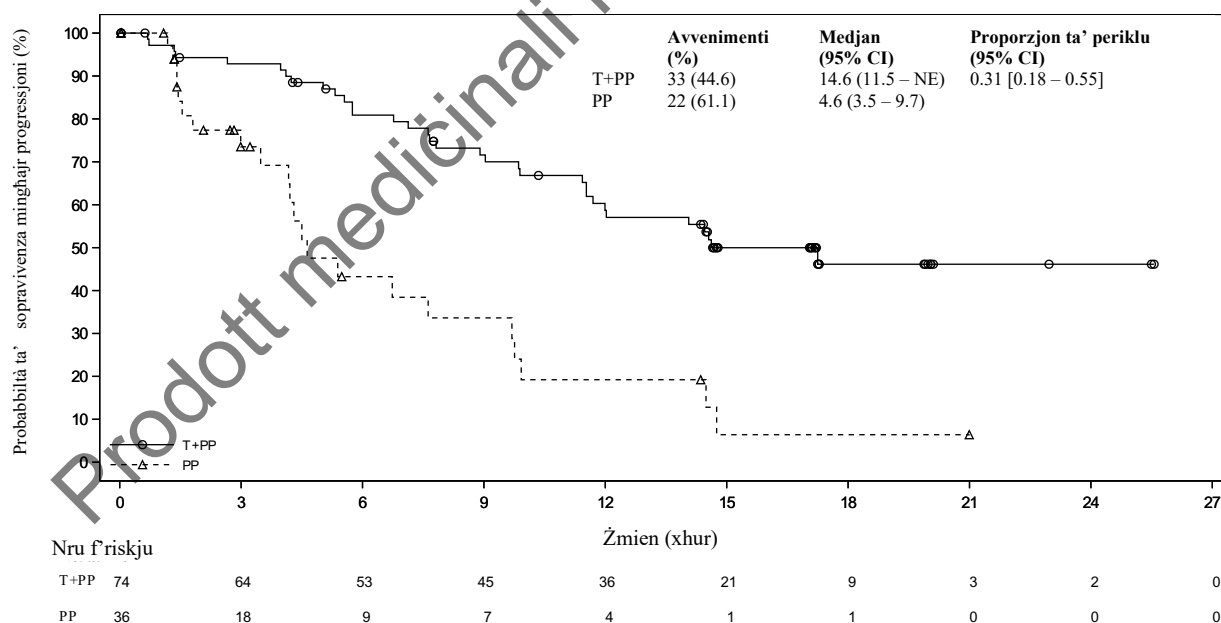
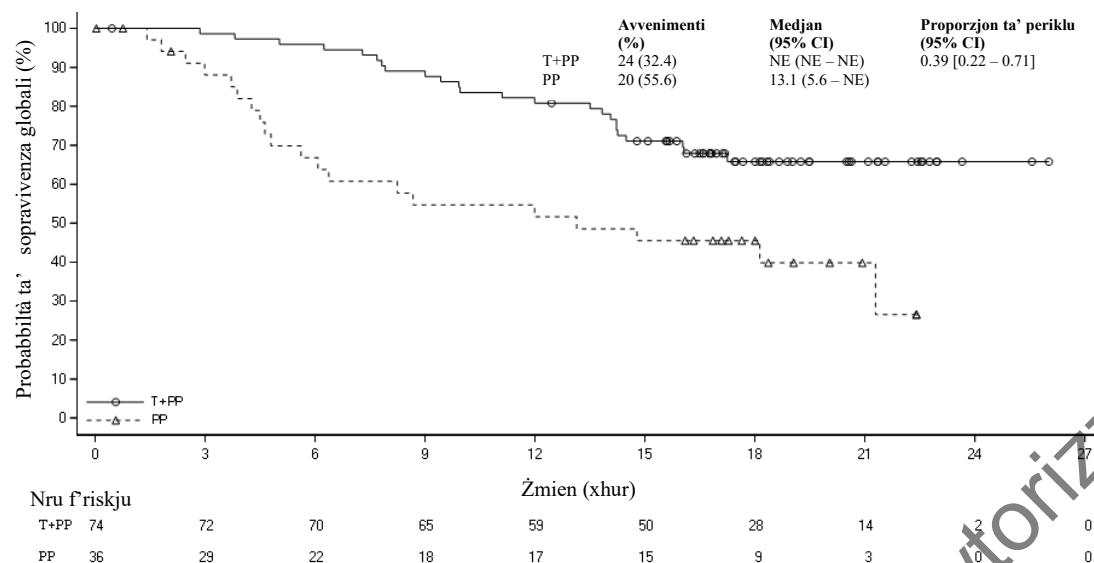


Figura 2 It-tifsil tal-OS skont Kaplan Meier f'BGB A317-304 f'pazjenti b'PD-L1 $\geq 50\%$



L-ewwel linja ta' trattament ta' NSCLC skwamoża: BGB-A317-307

BGB-A-304 kien studju randomizzat, open-label, multicentriku f'fażi III biex iqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' tislelizumab meta mogħti flimkien ma' paclitaxel flimkien ma' carboplatin jew nab-paclitaxel flimkien ma' carboplatin ma' dawg ta' paclitaxel flimkien ma' carboplatin waħdu bħala l-ewwel linja ta' trattament għal pazjenti mhux affettwati minn kemoterapija b'NSCLC skwamoża avanzat lokalment li ma kenux kandidati għal resezzjoni kirurgika jew għal kimoradjazzjoni bbażata fuq il-platinu, jew NSCLC skwamoża metastatika.

L-istudju eskluda pazjenti b'metastazi fil-moħħ jew leptomeningeali attiva, magħrufa bħala mutazzjonijiet EGFR jew translokazzjonijiet ALK sensitivi għal terapija b'inibitur mira disponibbli, mard awtoimmuni attiv, jew kwalunkwe kundizzjoni li teħtieġ trattament sistemiku jew b'kortikosteroidi (>10 mg kuljum prednisone jew ekwivalenti) jew trattamenti immunosuppressivi oħrajn.

Kien randomizzati total ta' 360 pazjent (1:1:1) biex jirċievu tislelizumab 200 mg flimkien ma' paclitaxel 175 mg/m² u carboplatin AUC 5 mg/ml/min (grupp T+PC, n = 120), jew tislelizumab 200 mg flimkien ma' nab-paclitaxel 100 mg/m² u carboplatin AUC 5 mg/ml/min (grupp T+nPC, n = 119), jew paclitaxel 175 mg/m² u carboplatin AUC 5 mg/ml/min (grupp PC, n = 121).

It-trattament ingħata f'ċiklu ta' 3 ġimgħat, sakemm il-pazjent spiċċa ngħata minn 4 sa 6 ċikli ta' kimoterapija jew tislelizumab flimkien ma' kimoterapija skont id-diskrezzjoni tal-investigatur. Pazjenti fil-grupp T+nPC u T+PC ingħataw tislelizumab sakemm ma kienx hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. Pazjenti fil-grupp PC bi progressjoni tal-marda ngħataw l-għażla li jgħaddu biex jibdew jiehdu tislelizumab bħala monoterapija mifruxa fuq ċiklu ta' 3 ġimgħat.

Ir-randomizzazzjoni tqassmet skont l-espressjoni PD-L1 fiċ-ċelluli tumurali (TC) ($<1\%$ kontra 1% sa 49% kontra $\geq 50\%$) u l-grad tat-tumur (IIIB kontra IV), skont kif ikklassifikat mill-American Joint Committee on Cancer (AJCC), is-7a edizzjoni ta' Cancer Staging Manual. L-espressjoni PD-L1 kienet evalwata f'laboratorju ċentrali billi ntuzat il-prova Ventana PD-L1 (SP263) li identifika tbaġġiet minn PD-L1 fuq ċelluli ta' tumuri. L-evalwazzjonijiet tat-tumuri twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 6 xhur, umbagħad kull 9 ġimgħat għall-kumplement tal-ewwel sena, u wara kull 12-il ġimgħa sakemm il-marda baqgħet tipprogrssa.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi għall-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 62.0 sena (firxa: minn 34 sa 74), 35.3% kellhom 65 sena jew aktar; 91.7% irġiel; 100% Ażjatiċi (kollha rreġistrati fiċ-Ċina), 23.6% b'ECOG PS ta' 0 u 76.4% b'ECOG PS ta' 1; 33.9% b'dijanjożi ta' stadju IIIB u 66.1% bi stadju IV fil-linja bażi; 16.4% qatt ma pejpu; 38.3% bl-iskor ta' PD-L1 TC ta' <1%, 25.3% bl-iskor ta' PD-L1 TC $\geq$ 1% u $\leq$ 49%, 34.7% bl-iskor ta' PD-L1 TC ta' $\geq$ 50%. Il-karatteristiċi tal-età, is-sess, l-ECOG PS, l-istadju, dwar jekk ipejpux jew le, l-iskor TC ta' PD-L1 u t-trattament kontra l-kanċer mogħti qabel kienu b'bilanċjati bejn il-fergħat ta' trattament.

L-endpoint dwar l-effikaċja primarja kienet is-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS) skont RECIST v1.1 mill-IRC waqt l-analiżi ITT li kellha tkun ittestjata sekwenzjalment fil-gruppi T+PC kontra PC u fil-gruppi T+nPC kontra PC. L-endpoints sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu s-sopravivenza totali (OS), ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) u d-dewmien tar-rispons (DoR) skont l-IRC u skont l-investigatur.

L-istudju lahaq l-endpoint primarju fl-analiżi interim (data meta twaqqfet tingabar id-data tas-06-Diċ-2019 u dewmien medjan tal-perjodu wara l-istudju ta' 8.4 xhur), li juri titjib qawwi statistikament fil-PFS b'tiselizumab flimkien ma' paclitaxel u carboplatin (grupp T+PC) u tiselizumab flimkien ma' nab-paclitaxel u carboplatin (grupp T+nPC) imqabbel ma' paclitaxel u carboplatin waħedhom (grupp PC). L-HR stratifikat (il-fergħa T+PC meta mqabbla mal-fergħa PC) kien ta' 0.48 (95% CI: 0.34, 0.69; $p < 0.0001$). L-HR stratifikat (il-fergħa T+nPC meta mqabbla mal-fergħa PC) kien ta' 0.45 (95% CI: 0.32, 0.64; $p < 0.0001$). Il-PFS medjana kienet ta' 7.6 xhur fil-fergħa T+PC, 7.6 xhur fil-fergħa T+nPC u 5.4 xhur fil-fergħa PC.

L-analiżi finali (data meta twaqqfet tingabar id-data tat-30-Set-2020 u dewmien medjan tal-perjodu wara l-istudju ta' 16.7 xhur) uriet ir-riżultati konsistenti mill-analiżi interim.

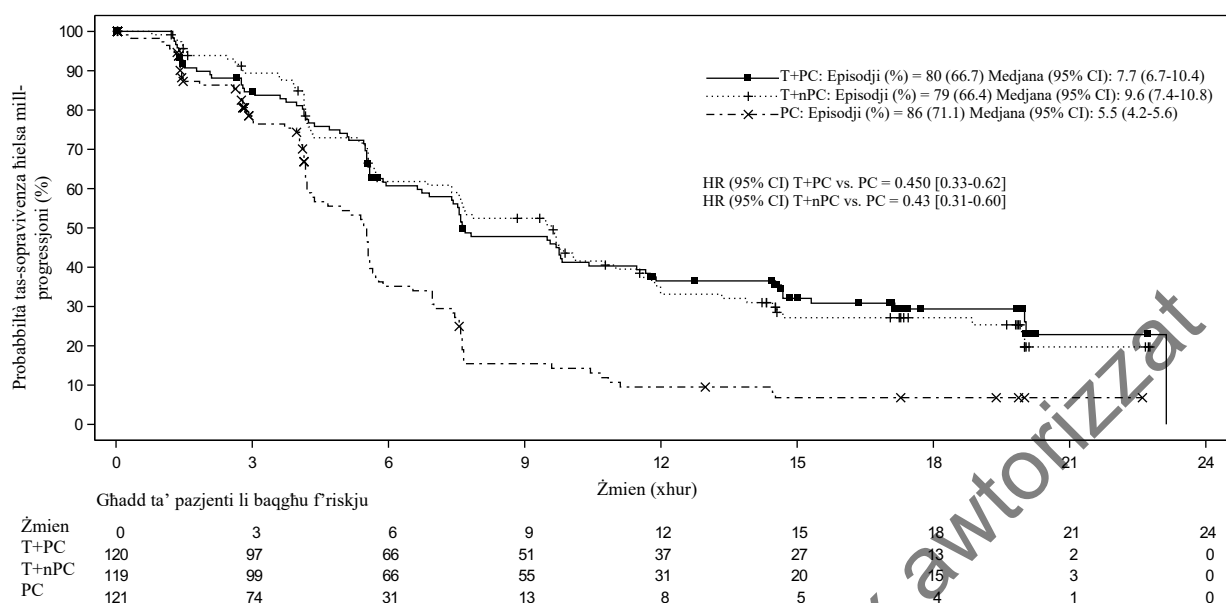
Ir-riżultati dwar l-effikaċja għall-analiżi finali qed jidhru f'Tabella 4, il-Figura 3 u l-Figura 4.

Tabella 4 Ir-riżultati dwar l-effikaċja f'BGB-A317-307

Endpoint	Tiselizumab + Paclitaxel + Carboplatin (n = 120)	Tiselizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin (n = 119)	Tiselizumab + Carboplatin (n = 121)
PFS			
Episodji, n (%)	80 (66.7)	79 (66.4)	86 (71.1)
PFS medjana (xhur) (95% CI)	7.7 (6.7, 10.4)	9.6 (7.4, 10.8)	5.5 (4.2, 5.6)
Proporzjon tal-periklu stratifikat ^a (95% CI)	0.45 (0.33, 0.62)	0.43 (0.31, 0.60)	-
OS			
Imwiet, n (%)	48 (40.0)	47 (39.5)	52 (43.0)
OS medjana (xhur) (95% CI)	22.8 (19.1, NE)	NE (18.6, NE)	20.2 (16.0, NE)
Proporzjon tal-periklu stratifikat (95% 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% 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			
DoR medjan (xhur) (95% CI)	13.2 (7.85, 18.79)	10.4 (8.34, 17.15)	4.8 (4.04, 5.72)
PFS = sopravivenza hielsa minn progressjoni; CI = intervall ta' kunfidenza; OS = sopravivenza globali, ORR = rata ta' rispons oġġettiv; CR = rispons komplut; PR = rispons parzjali; DoR = dewmien tar-rispons; NE = mhux stimabbli.			
^a Stratifikazzjoni skont il-fatturi ta' stratifikazzjoni: stadju tal-marda (IIIB kontra IV) u l-espressjoni PD-L1 taċ-ċellula tumurali (TC ta' $\geq$ 50% kontra 1% sa 49% tal-iskor TC ta' 1%).			
^b Il-PFS kienet ibbażata fuq valutazzjoni IRC, u l-ORR/id-DoR kien ibbażat fuq ir-rispons ikkonfermat mill-IRC.			

Figura 3 It-tifsil tal-PFS skont Kaplan-Meier f'BGB-A317-307 minn IRC

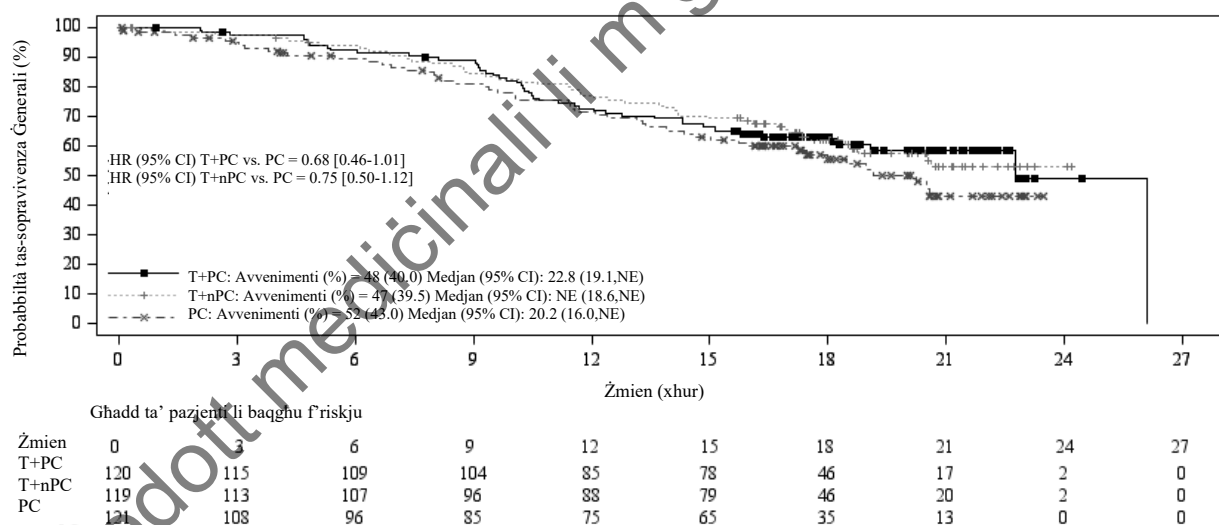
Il-grupp T+PC kontra l-grupp T+nPC kontra l-grupp PC



CI = Intervall ta' kunfidenza; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatin; PC = paclitaxel+carboplatin.

Figura 4 Plot Kaplan-Meier ta' OS f'BGB-A317-307

Il-fergħa T+PC meta mqabbla mal-fergħa T+nPC meta mqabbla mal-fergħa PC



CI = Intervall ta' kunfidenza; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatin; PC = paclitaxel+carboplatin; NE = ma tistax titthied stima.

Analizi tas-sottogrupp uriet effett konsistenti mat-trattament bil-PFS fost is-sottogruppi demografiċi u pronjostiċi ewlenin, fosthom l-espressjoni PD-L1 <1%, 1 sa 49% u ≥50% u l-istadij tal-mard IIIB u IV:

- għal T+PC, b'PFS HR ta' 0.57 (95% CI, HR = 0.34, 0.94) għal PD-L1 <1%, 0.40 (95% CI, HR = 0.21, 0.76) għal 1 sa 49% u 0.44 (95% CI, HR = 0.26, 0.75) għal ≥50%
- għal T+nPC, b'PFS HR ta' 0.65 (95% CI, HR = 0.40, 1.06) għal PD-L1 <1%, 0.40 (95% CI, HR = 0.22, 0.74) għal 1 sa 49% u 0.33 (95% CI, HR = 0.18, 0.59) għal ≥50%

L-ewwel linja ta' trattament ta' NSCLC: BGB-A317-303

BGB-A317-303 kien studju randomizzat, open-label, multicentriku f'fażi III biex jinvestiga l-effikaċja u s-sigurtà ta' tislelizumab imqabbel ma' docetaxel f'pazjenti b'NSCLC (skwamoża jew mhux skwamoża) avanzata lokalment jew metastatika, li raw il-marda tagħhom tipprogrressa jew li ngħataw minn qabel reġim li jinvolvi l-platinu.

L-istudju eskluda pazjenti b'mutazzjoni magħrufa ta' EGFR jew b'arrangament mill-ġdid tal-ALK, bi trattament mogħti minn qabel b'inibitur PD-(L)1 jew CTLA-4, mard awtoimmuni attiv, jew kwalunkwe kundizzjoni li teħtieġ trattament sistemiku jew b'kortikosteroidi (>10 mg kuljum prednisone jew ekwivalenti) jew trattamenti immunosuppressivi oħrajn.

Total ta' 805 pazjenti kienu randomizzati b'mod proporzjonali (2:1) biex jingħataw tislelizumab 200 mg fil-vina kull 3 ġimgħat (n = 535) jew docetaxel 75 mg/m² fil-vina kull 3 ġimgħat (n = 270). Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont l-istologija (skwamoża kontra mhux skwamoża), il-linja ta' terapija (it-tieni linja kontra t-tielet), u l-espressjoni PD-L1 fiċ-ċelluli tumurali (TC) (≥25% kontra <25%). L-ghoti ta' docetaxel u tislelizumab kompli sakemm il-marda baqgħet tipprogrressa, skont kif evalwat mill-investigatur għal RECIST v1.1, jew kien hemm tossiċità inaċċettabbli. L-espressjoni PD-L1 kienet evalwata f'laboratorju ċentrali billi ntuzat il-prova Ventana PD-L1 (SP263) li identifika tbaġġiet minn PD-L1 fuq ċelluli ta' tumuri. L-evalwazzjonijiet tumurali twettqu kull 9 ġimgħat għal 52 ġimgħa wara r-randomizzazzjoni u wara komplew kull 12-il ġimgħa. Kienet analizzata l-qagħda tas-sopravivenza kull 3 xhur wara li twaqqaf it-trattament għall-istudju.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi għall-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 61 sena (firxa: minn 28 sa 88), 32.4% kellhom 65 sena jew aktar, 3.2% kellhom 75 sena jew aktar; 77.3% irġiel; 17.0% Bojod u 79.9% Ażjatiċi; 20.6% b'PS ta' ECOG ta' 0 u 79.4% b'PS ta' ECOG ta' 1; 85.5% b'mard metastatiku; 30.3% qatt ma pejpu; 46.0% b'istologija skwamoża u 54.0% mhux skwamoża; 65.8% bil-qagħda tal-EGFR tat-tip salvaġġ u 34%; 46.1% bil-qagħda tal-ALK tat-tip salvaġġ u 53.9% mhux magħrufa; 7.1% b'metastazi tal-moħħ ittrattati minn qabel.

57.0% tal-pazjenti kellhom l-iskor TC tal-PD-L1 TC ta' <25% u 42.5% kellhom l-iskor TC tal-PD-L1 TC ta' ≥25%. Il-pazjenti kollha kienu ngħataw minn qabel terapija b'reġim ta' platinu u doublet: 84.7% tal-pazjent ngħataw minn qabel terapija waħda, 15.3% ingħataw żewġ terapiji minn qabel.

Iż-żewġ endpoints tal-effikaċja primarji kienu OS fl-ITT u skor TC tal-PD-L1 ta' ≥25% fis-settijiet tal-analiżi. Endpoints tal-effikaċja addizzjonali kienu jinkludu l-PFS, l-ORR u d-DoR kif evalwati mill-investigatur.

BGB-A317-303 laqat kemm iż-żewġ endpoints koprimarji tal-OS fl-analiżi tal-ITT u PD-L1 ta' ≥25% fis-settijiet tal-analiżi. Waqt l-analiżi interim prespedifikata (data meta twaqqfet tingabar id-data tal-10-Aww-2020 u dewmien medjan tal-perjodu ta' segwitu ta' 11.7 xhur), kien osservat titjib statistikament qawwi fl-OS fost il-popolazzjoni b'ITT. Ir-riżultati kienu jxaqilbu lejn il-fergħa ta' tislelizumab (HR = 0.64; 95% CI: 0.53, 0.78; p < 0.0001). L-OS medjana kienet ta' 17.2-il xahar għall-fergħa ta' tislelizumab u 11.9-il xahar għall-fergħa ta' docetaxel. Fl-analiżi finali (data meta twaqqfet tingabar id-data tal-15 ta' Lulju 2021 b'tul medjan ta' segwitu ta' 14.2-il xahar), gie osservat titjib statistikament sinifikanti fl-OS fis-sett ta' analiżi PD-L1 ≥25% li jxaqleb favur il-fergħa ta' tislelizumab (HR stratifikat = 0.53; 95% CI: 0.41, 0.70; p < 0.0001) b'OS medjana ta' 19.3-il xahar għall-fergħa ta' tislelizumab u 11.5-il xahar għall-fergħa ta' docetaxel.

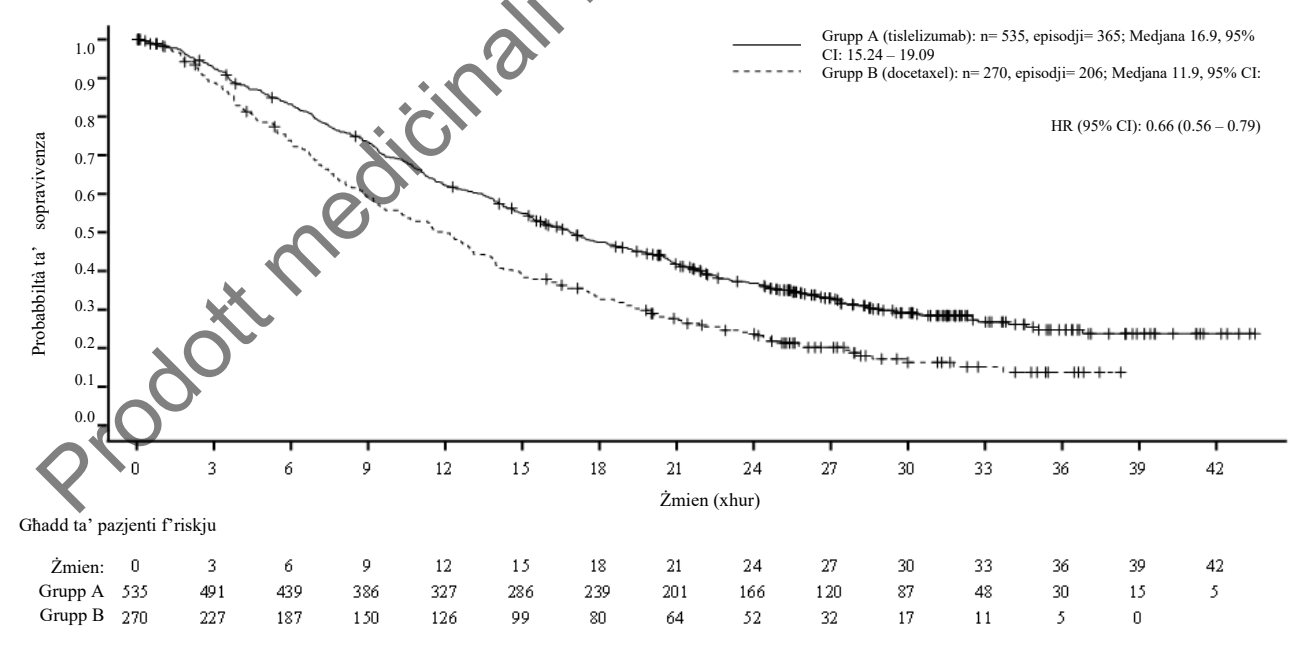
L-analiżi aħharija (data meta twaqqfet tingabar id-data tal-15-Lul-2021 u dewmien medjan ta' segwitu ta' 14.2 xhur) uriet riżultati tal-effikaċja konsistenti fost il-popolazzjoni b'ITT imqabbel mal-analiżi interim.

Tabella 5 u Figura 5 jagħtu fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja għal BGB-A317-303 (sett tal-analiżi ITT) fl-analiżi aħharija.

Tabella 5 Ir-riżutati dwar l-effikaċja f'BGB-A317-303 skont IRC

Endpoint	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxel (n = 270)
OS		
Imwiet, n (%)	365 (68.2)	206 (76.3)
OS medjana (xhur) (95% CI)	16.9 (15.24, 19.09)	11.9 (9.63, 13.54)
Proporzjon tal-periklu (95% Ci) ^{a, b}	0.66 (0.56, 0.79)	
PFS		
Episodji, n (%)	451 (84.3)	208 (77.0)
PFS medjana (xhur) (95% CI)	4.2 (3.88, 5.52)	2.6 (2.17, 3.78)
Proporzjon tal-periklu ^a (95% CI)	0.63 (0.53, 0.75)	
ORR (%) (95% CI)^c	20.9 (17.56, 24.63)	3.7 (1.79, 6.71)
L-aħjar rispons totali^c		
CR (%)	1.7	0.4
PR (%)	19.3	3.3
DoR^c		
DoR medjan (xhur) (95% CI)	14.7 (10.55, 21.78)	6.2 (4.11, 8.31)
OS = sopravivenza totali; CI = intervall ta' kunfidenza; PFS = sopravivenza hielsa minn progressjoni; ORR = rata ta' rispons oggettiv; CR = rispons komplut; PR = rispons parzjali; DoR = dewmien tar-rispons; Il-medjani kienu stmati skont il-metodu Kaplan-Meier b'95% tas-CIs stmati billi ntuzat l-metodu Brookmeyer and Crowley.		
^a Proporzjon tal-periklu stmat skont il-mudell Cox bil-grupp moghti mal-grupp ta' docetaxel mehud bħala l-grupp ta' referenza.		
^b Stratifikati skont il-fatturi ta' stratifikazzjoni: l-istoloġija (skwamoża kontra mhux skwamoża), il-linji ta' terapija (it-tieni linja kontra t-tielet) u l-espressjoni PD-L1 f'ċelluli tumurali (skor tal-PD-L1 ta' ≥25% kontra l-iskor ta' <25%).		
^c Ikkonfermat mill-investigatur.		

Figura 5 It-tifsil ta' OS skont Kaplan-Meier f'GB-A317-303 (Sett ta' Analizi ITT)



Analzi prespeċifikata tas-sottogrupp uriet effett konsistenti tat-trattament OS favur tislelizumab fost is-sottogruppi demografici u pronjostiċi ewlenin.

Tabella 6 tagħti fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja tal-OS skont l-espressjoni ($< 25\%$ TC, $\geq 25\%$ TC) PD-L1 tat-tumur fl-analiżi tas-sottogrupp speċifikat.

Tabella 6 Ir-riżultati dwar l-effikaċja ta' OS f'BGB-A317-303 skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur (<25% TC, ≥25% TC)

	Fergha ta' tislelizumab	Fergha ta' docetaxel
	n = 535	n = 270
Espressjoni PD-L1 f'ċelluli tat-tumur <25%, n	307	152
Avvenimenti, n (%)	223 (72.6)	117 (77.0)
OS medjana (xhur) (95% CI)	15.2 (13.4, 17.6)	12.3 (9.3, 14.3)
Proporzjoni ta' periklu ^a (95% CI)	0.79 (0.64, 0.99)	
Espressjoni PD-L1 f'ċelluli tat-tumur ≥25%, n	227	115
Avvenimenti, n (%)	141 (62.1)	86 (74.8)
OS medjana (xhur) (95% CI)	19.3 (16.5, 22.6)	11.5 (8.2, 13.5)
Proporzjoni ta' periklu ^a (95% CI)	0.54 (0.41, 0.71)	
^a Il-proporzjon ta' periklu u l-95% CI tiegħu ġew stmati minn mudell Cox mhux stratifikat.		

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'tislelizumab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' neoplażmi malinni (hlief is-sistema nervuża ċentrali, it-tessut linfoidi) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi (PK) ta' tislelizumab kienu evalwati għal Tizveni kemm bħala monoterapija kif ukoll meta jingħata flimkien ma' kemoterapija.

Il-PK ta' tislelizumab kienu kkaratterizzati billi ntuzat analizi tal-PK tal-popolazzjoni b'data ta' konċentrazzjoni minn 2 596 pazjent b'malinni avvanzati mogħtija doži ta' 0.5 sa 10 mg/kg tislelizumab kull ġimgħtejn, 2.0 u 5.0 mg/kg kull 3 ġimgħat, u 200 mg kull 3 ġimgħat.

Iż-żmien sakemm jintlaħaq 90% tal-livell ta' qagħda stabbli hu ta' madwar 84 jum (12-il ġimgħa) wara doži ta' 200 mg darba kull 3 ġimgħat, u l-proporzjon ta' tiġmigh tal-qagħda stabbli tal-espożizzjoni tal-PK ta' tislelizumab hi, bejn wiehded u iehor, darbtejn aktar.

Assorbiment

Tislelizumab jingħata ġol-vini u għaldaqstant huwa bijodisponibbli minnufih u b'mod sħiħ.

Distribuzzjoni

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li l-volum tal-qagħda stabbli ta' distribuzzjoni hu ta' 6.42 l, meqjus tipiku tal-antikorpi monoklonali b'distribuzzjoni limitata.

Bijotrasformazzjoni

Tislelizumab hu mistenni li jitfarrak f'peptidi żgħar u aċti amini permezz tal-mogħdijiet kataboliċi.

Eliminazzjoni

Skont analizi tal-PK fil-popolazzjoni, it-tneħħija mill-ġisem ta' tislelizumab kienet ta' 0.153 l/jum b'varjabbiltà bejn individwu u iehor ta' 26.3% u l-medja ġeometrika tal-half-life terminali kienet ta' madwar 23.8 ġranet b'varjazzjoni tal-koeffiċjenza (CV) ta' 31%.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Meta mogħtija regimi ta' dozi ta' 0.5 mg/kg sa 10 mg/kg darba kull ġimagħtejn jew 3 ġimagħat (inkluż 200 mg darba kull 3 ġimagħat), deher li l-PK ta' tislelizumab kienu lineari u l-espożizzjoni kienet proporzjonali għad-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

L-effetti ta' kovarjetajiet varji fuq il-PK ta' tislelizumab kienu evalwati f'analizi tal-PK fil-popolazzjoni. Il-fatturi li ġejjin ma kellhom ebda effett rilevanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' tislelizumab: età (minn 18 sa 90 sena), piż (minn 32 sa 130 kg), ġeneru, razza (Bojod, Ażjatiċi u oħrajn), indeboliment tal-kliwi minn ħafif sa moderat (tneħħija tal-kreatinina [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), indeboliment tal-kliwi minn ħafif sa moderat (bilirubina totali ≤ 3 darbiet il-ULN u kull AST), u l-massa tat-tumur.

Indeboliment tal-kliwi

Ma twettaq ebda studju ddedikat għal tislelizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Fl-analizi tal-PK ta' tislelizumab fil-popolazzjoni, ma nstabet ebda differenza rilevanti klinikament fil-mod kif tislelizumab jitneħħa mill-ġisem bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif (CL_{Cr} 60 sa 89 ml/min, $n = 1046$) jew b'indeboliment tal-kliwi moderat (CL_{Cr} 30 sa 59 ml/min, $n = 320$) u pazjenti b'funzjoni renali normali ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1223$). La l-indeboliment tal-kliwi ħafif u lanqas dak moderat ma kellhom effett fuq l-espożizzjoni ta' tislelizumab (ara sezzjoni 4.2). Minhabba n-numru limitat ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliwi gravi ($n = 5$), l-effett ta' indeboliment tal-kliwi gravi fuq il-farmakokinetiċi ta' tislelizumab mhuwiex konklussiv.

Indeboliment tal-fwied

Ma twettaq ebda studju ddedikat għal tislelizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Fl-analizi tal-PK ta' tislelizumab fil-popolazzjoni, ma nstabet ebda differenza rilevanti klinikament fil-mod kif tislelizumab jitneħħa mill-ġisem bejn pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina $\leq$ ULN u AST $>ULN$ jew bilirubina >1.0 sa $1.5 \times ULN$ u kwalunkwe AST, $n = 396$) jew b'indeboliment tal-kliwi moderat (bilirubina >1.5 sa $3 \times ULN$ u kwalunkwe AST; $n = 12$), imqabbel ma' pazjenti b'indeboliment tal-fwied normali (bilirubina $\leq$ ULN u AST = ULN, $n = 2182$) (ara sezzjoni 4.2). Minhabba n-numru limitat ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi (bilirubina $>3 \times ULN$ u kull AST, $n = 2$), l-effett ta' indeboliment tal-fwied gravi fuq il-farmakokinetiċi ta' tislelizumab mhuwiex magħruf.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Waqt studji tossikologiċi minn dozi ripetuti fost xadini ċinomologi mogħtija doża ġol-vina f'dozi ta' 3, 10, 30 jew 60 mg/kg kull ġimagħtejn għal 13-il ġimagħa (7 dozi mogħtija), ma dehret ebda probabbiltà ta' tossiċità relatata mat-trattament jew tibdiliet istopatologiċi meta mogħtija dozi sa 30 mg/kg kull ġimagħtejn, li jikkorrispondu għal espożizzjoni 4.3 sa 6.6 darbiet għal dik fil-bnedmin bid-doża klinika ta' 200 mg.

Ma twettaq ebda studju dwar effett tossikologiku minn tislelizumab fuq l-iżvilupp jew is-sistema riproduttiva jew studju dwar il-fertilità fl-annimali.

Ma twettaq ebda studju biex jevalwa l-potenzjal ta' tislelizumab li jikkawża karċinogeniċità jew ġentossiċità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium citrate dihydrate
Citric acid monohydrate
L-histidine hydrochloride monohydrate
L-histidine
Trehalose dihydrate
Polysorbate 20
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuh

3 snin.

Wara li jinfetah

Ġaladarba jinfetah, il-prodott mediċinali għandhu jithallat u jingħata minnufih (ara sezzjoni 6.6 għal istruzzjonijiet dwar kif jithallat il-prodott mediċinali qabel ma jingħata).

Wara t-thejjija tas-soluzzjoni għall-infużjoni

Tizveni ma fihx preservattivi. Intwera li hemm stabbiltà kimika u fiżika waqt li qed jintuża li ddum 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C u 8°C. L-24 siegħa jinkludu l-hin tal-ħażna tas-soluzzjoni ddilwita fil-frigġ (2°C sa 8°C) għal mhux aktar minn 20 siegħa, il-hin meħtieġ biex terġa' lura għat-temperatura ambjentali (25°C jew anqas) u l-hin biex tingħata l-infużjoni shiħa fi żmien 4 sigħat.

Minn perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' dilwizzjoni jipperkludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża minnufih.

Jekk ma jintużax minnufih, hija r-responsabbiltà ta' dak li jkun li jara kemm se jżommu merfugħ huwa u jużah u f'liema kundizzjonijiet. Is-soluzzjoni ddilwita ma tistax titqiegħed fil-friza.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahžen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

10 ml ta' Tizveni kkonċentrat ipprovdut f'kunnett tal-ħġieġ tat-Tip 1, bi stopper griż tal-klorobutil b'kisja Fluro Tec u tapp sigillanti b'buttuna flip-off.

Tizveni huwa disponibbli f'pakketti tal-wiehed li jinkludu kunjett wiehed li fih 2 (2 pakketti tal-1) kunjetti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Is-soluzzjoni ddilwita għall-infużjoni għandha tithejja minn professjonist tal-kura tas-saħħa billi tintuża teknika aseptika.

Thejjija tas-soluzzjoni għall-infużjoni

- Jeħtieġu żewġ kunjetti ta' Tizveni għal kull doża.
- Ohroġ il-kunjetti mill-frigġ filwaqt li toqghod attent li ma thawwadhomx.
- Qabel tużahom, iċċekkja b'għajnejk kull kunjett biex tara li m'hemmx frak jew li nbidel il-kulur. Il-konċentrat jinkludi soluzzjoni minn ċara għal ħarira opalexxenti, bla kulur għal ħarira fl-isfar. Tużahx il-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, jew jekk tara xi frak jew jekk inbidel il-kulur.
- Dawwar bil-galbu l-kunjett rasu 'l isfel mingħajr ma thawdu. Iġbed is-soluzzjoni miż-żewġ kunjetti (total ta' 200 mg f'20 ml) f'siringa u għaddiha f'borża maħsuba biex tgħaddi l-infużjoni għol-vina li fiha 9 mg/ml (0.9%) kloru tas-sodju soluzzjoni għall-infużjoni, biex thejji s-soluzzjoni ddilwita b'konċentrazzjoni finali ta' bejn 2 u 5 mg/ml. Hallat is-soluzzjoni ddilwita billi ddawwarha rasha 'l isfel bil-galbu halli tevita li ttella' r-ragħwa jew taqta' s-soluzzjoni.

Amministrazzjoni

- Agħti s-soluzzjoni ddilwita ta' Tizveni bħala infużjoni u għandha tingħata permezz ta' pajp li jagħti għal għol-vina li jinkludi filtru fil-pajp stess jew miżjud ta' 0.2 mikron jew 0.22 mikron, sterili, mhux piroġeniku, u li miegħu ma jehlux wisq il-proteini. b'wiċċ ta' madwar 10 cm².
- L-ewwel infużjoni għandha tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk din tkun ittollerata sew, l-infużjonijiet li jmissu jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta.
- Prodotti mediċinali oħrajn m'għandhomx jingħataw fl-istess hin mill-istess pajp tal-infużjoni.
- Tizveni m'għandux jingħata bħala injezzjoni mġaġġla jew bolus waħdanija għol-vini.
- Il-pajp li jagħti għal għol-vina għandu jitlaħlaħ bl-ilma fi tmiem l-infużjoni.
- Armi kull porzjon mhux użat li jkun għad baqa' fil-kunjett.
- Il-kunjetti ta' Tizveni għandhom jintużaw darba biss.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1797/001-002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVAI U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA/I U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva/i

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U
EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Tizveni f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-Kartuna għall-Pazjent, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' tqassim, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Il-Kartuna għall-Pazjent għandha l-għan li żżid l-għarfien fost il-pazjenti dwar is-sinjali u s-sintomi rilevanti biex dak li jkun jirrikonoxxi/jidentifika minn kmieni r-reazzjonijiet avversi li jista' jkun hemm b'rabta mas-sistema immuni u jurihom meta għandhom ifittxu parir mediku. Din tinkludi wkoll struzzjonijiet biex jiddaħhlu d-dettalji ta' kuntatt tat-tabib u biex javżaw lil tobba oħra li l-pazjent qed jiġi ttrattat b'Tizveni. Il-Kartuna għall-Pazjent hija mfassla biex il-pazjent iżommha dejjem fuq u tiġi ppreżentata lil kull professjonista tal-kura tas-saħħa li jista' jgħin.

L-MAH għandu jara li f'kull Stat Membru fejn qed jinbiegħ Tizveni, il-professionisti kollha tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti u/jew il-kuraturi tagħhom li huma mistennija li jippreskrivu u jużaw Tizveni jkollhom aċċess u/jew jingħataw il-Kartuna għall-Pazjent li titqassam mill-professionisti tal-kura tas-saħħa.

Il-Kartuna għall-Pazjent għandha tinkludi dawn l-elementi ewlenin:

- Deskrizzjoni tas-sinjali jew is-sintomi magħgħuri tar-reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immuni (pneumonite, kolite, epatite, endokrinopati, reazzjonijiet avversi tal-ġilda medjati mis-sistema immuni, nefrite u reazzjonijiet avversi oħra relatati mas-sistema immuni) u reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, u l-importanza li jgħarf minnufih lit-tabib kuranti tagħhom jekk ifeġġu s-sintomi.
- L-importanza li dak li jkun ma jippruvax jitratta huwa stess is-sintomi li jfeġġu mingħajr ma l-ewwel jiehu parir mingħand il-professionist tal-kura tas-saħħa.
- L-importanza li tingarr il-hin kollu l-Kartuna għall-Pazjent u biex tintwera kull meta jkun hemm vista medika għand professjonist tal-kura tas-saħħa li mhuwiex it-tabib li ppreskriva l-prodott mediċinali (eż. professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-emergenza).
- Messaġġ ta' twissija biex jinforma lill-professionisti tal-kura tas-saħħa li qed jitrattaw lill-pazjent fi kwalunkwe hin, inkluż f'kundizzjonijiet ta' emergenza, li l-pazjent qed jiġi ttrattat b'Tizveni.
- Tfakkira li r-reazzjonijiet avversi (ADRs) kollha magħrufa jew suspettati jistgħu jiġu rrappurtati wkoll lill-awtoritajiet regolatorji lokali.
- Id-dettalji ta' kuntatt tat-tabib li ppreskrivilhom Tizveni.

Il-Kartuna għall-Pazjent tfakkar lill-pazjent dwar sintomi ewlenin li jehtieġu jkunu rrappurtati minnufih lit-tabib.

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tizveni 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tislelizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium-citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett 1
100 mg/10 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Sabiex jinghata fil-vini wara d-dilwizzjoni.
Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahžen il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1797/001

Kunjett 1

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tizveni 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tislelizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium-citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate-20, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Pakkett b'hafna: 2 kunjetti (2 x 1)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Sabiex jinghata fil-vini wara d-dilwizzjoni.
Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.
Ahžen il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1797/002

2 kunjetti (2 x 1)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tizveni 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tislelizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium-citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate-20, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett 1. Komponent tal-pakkett b'hafna. M'għadux jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Sabiex jinghata fil-vini wara d-dilwizzjoni.
Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.
Ahžen il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1797/002

2 kunjetti (2 x 1)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
IT-TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tizveni 100 mg konċentrat sterili
tislelizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wiehed ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium-citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate-20, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

100 mg/10 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

IV wara d-dilwizzjoni
Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahžen il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Beigene Ireland Limited

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1797/001
EU/1/24/1797/002

Kunjett 1
2 kunjetti (2 x 1)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni b'leż ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tizveni 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni tislelizumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Importanti li dejjem iżżomm miegħek il-Kartuna għall-Pazjent inti u tiehu t-trattament.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Tizveni u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Tizveni
3. Kif għandek tinghata Tizveni
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Tizveni
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tizveni u għalxiex jintuża

Tizveni huwa mediċina kontra l-kanċer li fih s-sustanza attiva tislelizumab. Huwa antikorp monoklonali, tip ta' proteina li hija mfassla biex tagħraf u teħel ma' mira speċifika fil-ġisem imsejha riċettur tal-mewt programmata-1 (PD-1) li jinstab fuq il-wiċċ taċ-ċelluli T u B (tipi ta' ċelluli bojod tad-demm li jiffurmaw parti mis-sistema immuni, id-difiża naturali tal-ġisem). Meta PD-1 jiġi attivat miċ-ċelluli tal-kanċer, dan jista' jiddizattiva l-attività taċ-ċelluli T. Billi jimblokka PD-1, Tizveni jipprevjenih milli jitfi ċ-ċelluli T tiegħek u dan jgħin lis-sistema immuni tiegħek tigġielel il-kanċer.

Tizveni jintuża f'adulti biex jittratta:

- kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun li nfirx f'partijiet oħrajn tal-ġisem, għadu ma ġiex ittrattat b'kimoterapija u ma jistax jitneħħa b'operazzjoni. Meta jintuża biex jittratta dan it-tip ta' kanċer, Tizveni jinghata flimkien ma' kimoterapija.
- kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun li nfirx f'partijiet oħrajn tal-ġisem u diġà ġie ttrattat b'kimoterapija. Meta jintuża biex jittratta dan it-tip ta' kanċer, Tizveni jinghata wahdu.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Tizveni jew dwar għala ngħatajt din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

Tizveni jista' jinghata flimkien ma' mediċini oħrajn għal kontra l-kanċer. Huwa importanti wkoll li inti taqra l-fuljetti ta' tagħrif tal-mediċini l-oħrajn. Jekk ikollok kwalunkwe mistoqsija dwar dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tizveni

Ma għandekx tinghata Tizveni

- jekk inti allergiku għal tislelizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata Tizveni jekk għandek jew kellek:

- mard awtoimmuni (kundizzjoni fejn is-sistema ta' difiża stess tal-ġisem tattakka liċ-ċelluli normali)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite) jew problemi oħrajn tal-fwied
- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite)
- pulmonite jew infjammazzjoni tal-pulmun
- infjammazzjoni tal-musrana l-kbira (kolite)
- raxx gravi
- problemi bil-glandoli li jipproduċu l-ormoni (fosthom il-glandoli adrenali, pitwitarji u tat-tirojde)
- dijabete mellitus tip 1
- trapjant ta' organu solidu
- reazzjoni b'rabta mal-infuzjoni

Jekk kwalunkwe waħda minn dawn ta' fuq jgħoddu għalik, jew m'intix ċert, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Tizveni.

Attent għal xi effetti sekondarji serji

Tizveni jista' jkollu effetti sekondarji serji, li kultant jistgħu jsiru ta' theddida għall-ħajja u jistgħu jwasslu għall-mewt. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji serji waqt li għaddej bit-trattament bi Tizveni:

- infjammazzjoni tal-fwied (epatite) jew problemi oħrajn tal-fwied
- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite)
- pulmonite jew infjammazzjoni tal-pulmun
- infjammazzjoni tal-musrana l-kbira (kolite)
- reazzjonijiet serji fil-ġilda: is-sintomi jistgħu jinkludu deni, sintomi jixbhu lil tal-influwenza, raxx, ħakk, infafet fil-ġilda jew ulċeri fil-ħaf, jew uċuħ niedja oħrajn
- problemi fil-glandoli li jipproduċu l-ormoni (b' mod speċjali l-glandoli adrenali, pitwitarji jew tat-tirojde): is-sintomi jistgħu jinkludu rata mgħaġġla tat-taħbit tal-qalb, għeja kbira, žieda fil-piż jew telf fil-piż, sturdamenti jew mejt, telf ta' xagħar, thoss il-bard, xedda, uġiġħ ta' ras li ma jgħaddix jew uġiġħ ta' ras mhux tas-soltu
- dijabete mellitus tip 1
- reazzjoni b'rabta mal-infuzjoni
- infjammazzjoni tal-muskoli (mijosite)
- infjammazzjoni tal-muskoli tal-qalb (mijokardite)
- infjammazzjoni tal-membrana madwar il-qalb (perikardite)
- infjammazzjoni tal-ġogi (artrite)
- disturb infjammatorju li jikkawża uġiġħ u ebusija fil-muskoli, speċjalment fl-ispallejn u l-ġenbejn (polmijaġġa rewmatika): is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ fl-ispallejn, għonq, il-parti ta' fuq tad-dirgħajn, fil-warrani, fil-qadd jew il-kuxxejn, ebusija fil-partijiet affettwati, uġiġħ jew ebusija fil-polz, minkbejn jew irkopptejn
- infjammazzjoni tan-nervituri: is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ, dgħjufija u paralizi fl-estremitajiet (sindrome ta' Guillain-Barré)

- Għal aktar informazzjoni dwar xi wieħed minn kwalunkwe sintomu ta' hawn fuq, aqra sezzjoni 4 ("Effetti sekondarji possibbli"). Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek kwalunkwe mistoqsija jew thossok imħasseb.

Kartuna għall-Pazjent

Se ssib ukoll informazzjoni ewlenija minn dan il-fuljett ta' tagħrif fil-Kartuna għall-Pazjent li tkun ingħatajt mit-tabib tiegħek. Huwa importanti li żżomm fuqek il-Kartuna għall-Pazjent il-hin kollu u li turiha lil professjonist tal-kura tas-saħħa f'każ ta' sinjali u sintomi li jistgħu jindikaw reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni (elenkati hawn fuq taħt "Attent għal xi effetti sekondarji serji"), għal dijanjożi fil-pront u trattament adegwat.

Monitoraġġ waqt it-trattament tiegħek b'Tizveni

It-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet regolari (testijiet tal-funzjoni tal-fwied, testijiet tal-funzjoni tal-kliwi, testijiet ta' immaġnijiet radjografiki) qabel it-trattament u waqtu.

It-tabib tiegħek se jwettaq ukoll testijiet regolari tad-demem kemm qabel it-trattament b'Tizveni kif ukoll waqtu sabiex jiċċekkja l-livelli taz-zokkor fid-demem u tal-ormoni f'gismek. Dan għaliex il-livelli taz-zokkor fid-demem u tal-ormoni f'gismek jistgħu jaffettwaw lil Tizveni.

Tfal u adolexxenti

Tizveni m'għandux jintuza fit-tfal u fl-adolexxent ta' taħt it-18-il sena.

Mediċini ohra u Tizveni

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra. Dan jinkludi mediċini minn hxejjex u mediċini miksuba mingħajr riċetta.

B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu mediċini li jrażżnu s-sistema immuni tiegħek, fosthom kortikosteroidi (bħal prednisone), minhabba li dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' Tizveni. Madanakollu, għaladarba tkun bdejt it-trattament b'Tizveni, it-tabib tiegħek jista' jagħtik l-kortikosteroidi biex jonqsu l-effetti sekondarji li jaf ikollhom.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tingħata din il-mediċina.

Ma għandekx tingħata Tizveni jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jippreskrivulekx speċifikament. L-effetti ta' Tizveni f'nisa tqal mhux magħruf, imma jista' jkun li s-sustanza attiva, tislelizumab, tista' tagħmel ħsara lit-tarbija fil-guf.

- Jekk inti mara li tista' tohrog tqila, għandek tuża kontraċettivi effettivi waqt li tkun għaddejja bit-trattament b'Tizveni u tkompli għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Tizveni.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellek lit-tabib tiegħek.

Mhuwiex magħruf jekk Tizveni jgħaddix fil-halib tas-sider. Mhuwiex eskluż li jista' jkun hemm effett fuq it-tarbija mredgħa. Jekk qed tredda', kellek lit-tabib tiegħek. M'għandekx tredda' waqt li għaddejja matul it-trattament b'Tizveni u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Tizveni.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tizveni għandu effett żgħir fuq il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Li thossok għajjen jew dgħajjef huma effetti sekondarji possibbli ta' Tizveni. Issuqx u thaddimx magni wara li tingħata Tizveni sakemm ma tkunx ċert li qed thossok sew.

Tizveni fih is-sodju

Għid lit-tabib tiegħek jekk qieghed fuq dieta b'livell baxx ta' sodju (livell baxx ta' melħ) qabel ma tingħata Tizveni. Din il-mediċina fiha 1.6 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuza mal-ikel) f'kull ml ta' konċentrat. Infużjoni wahda ta' Tizveni fiha 32 mg ta' sodju f'żewġ kunjetti ta' 10 ml. Dan huwa ekwivalenti għal 1.6% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif ghandek tiehu Tizveni

Tizveni se jinghatalek fi sptar jew klinika taht is-supervizjoni ta' tabib bl-esperjenza.

- Id-doza ta' kuljum ta' Tizveni hi ta' 200 mg, li tinghata bhala infużjoni fil-vini (dripp gol-vina) darba kull 3 ġimgħat. L-ewwel doza ta' Tizveni se tinghata permezz ta' infużjoni fuq medda ta' 60 minuta. Jekk l-ewwel doza tittolleraha sew, umbagħad it-tieni infużjoni tista' tinghatalek fuq medda ta' 30 minuta.
- Meta Tizveni jinghata flimkien mal-kimoterapija, l-ewwel tinghata Tizveni u mbagħad il-kimoterapija.
- Jekk jogħġbok irreferi għall-fuljett ta' tagħrif tal-medicini l-oħra kontra l-kanċer sabiex tifhem l-użu ta' dawn il-medicini. Jekk għandek mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm-il trattament għandek bżonn.

Jekk taqbez doza ta' Tizveni

- Ċempel minnufih lit-tabib tiegħek biex tagħmel appuntament iehor.
- Importanti hafna li ma taqbez ebda doza ta' din il-medicina.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Tizveni

Jekk tieqaf tiehu t-trattament tiegħek jaf iwaqqaf l-effett tal-medicina. Twaqqaf it-trattament bi Tizveni sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar it-trattament tiegħek jew l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi whud mill-effetti sekondarji ta' Tizveni jistgħu jkunu serji (ara l-lista taht "Attent għal xi effetti sekondarji serji") f'sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett. Jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji, **għid lit-tabib tiegħek minnufih**.

L-effetti sekondarji li għejjin għew irrappurtati b'Tizveni wahdu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- Ipotirjodizmu (meta l-glandola tat-tirojde taħdem anqas milli suppost tista' twassal biex thossok għajjen, tizdied fil-piż, tara tibdil fil-ġilda u x-xagħar)
- Sogħla
- Raxx
- Hakk (prurite)
- Għeja
- Tnaqqis l-aptit
- Dgħufija (fsada jew tbengil spontanju u infezzjonijiet frekwenti, deni, tertir u uġigh fil-grizmejn (anemija))
- Livell għoli ta' bilirubina fid-demm, prodott li jkisser iċ-ċelluli ħomor tad-demm, li jista' jikkawża sfurija fil-ġilda u l-għajnejn, li jindika problemi fil-fwied
- Jiżdied il-livell fid-demm tal-enzima tal-fwied aspartat aminotransferasi
- Jiżdied il-livell fid-demm tal-enzima tal-fwied alanina aminotransferasi

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- Pnewmonja
- Dijarea
- Dardir
- Fsada jew tbengil spontanju (tromboċitopenja)

- Infazzjonijiet frekwenti, deni, tertir, ugiġh fil-grizmejn jew ulċeri fil-ħalq minħabba infazzjonijiet (newtopenja jew limfopenja)
- Thossok ma tiffaħx (dardir), rimettar, tnaqqis l-aptit, ugiġh fuq in-naħa tal-lemin tal-istonku, sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-ġhajnejn, nġhas, awrina ta' kulur skur, fsada jew tbengil li jiffirma aktar faċilment min-normal – sintomi possibbli ta' problemi fil-fwied (epatite)
- Ugiġh fil-ġogi (artralġja)
- Ugiġh fil-muskoli (mialġja)
- Qtuġh ta' nifs, sogħla jew ugiġh fis-sider - sintomi possibbli ta' problemi fil-pulmun (pnewmonite)
- Gheja, nefha fil-qieġh tal-ġhonq, ugiġh quddiem il-gerżuma - sintomi possibbli ta' problemi fil-glandola tat-tirojde (tirojdite)
- Żieda fil-livell taz-zokkor fid-demm, ġhatx, ħalq xott, ħtieġa li tġhaddi l-awrina aktar ta' spiss, gheja, aptit akbar b'telf ta' piż, konfużjoni, dardir, rimettar, nifs b'riħa ta' frott, diffikultà biex tieħu n-nifs u ġilda xotta jew ħamra – sintomi possibbli ta' ipergliċemija
- Gheja, konfużjoni, kontrazzjonijiet fil-muskoli, konvulżjonijiet (iponatremija)
- Dġħufija fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, ritmu anormali tal-qalb (ipokalemija)
- Iptirojdzimu (meta l-glandola tat-tirojde taħdem aktar milli suppost tista' twassal għal attività eċċessiva, ġħaraq, telf ta' piż u ġhatx)
- Diffikultà biex tieħu n-nifs (dispnea)
- Żieda fil-pessjoni tad-demm (ipertensjoni)
- Infafet jew ulċeri fil-ħalq bid-dras infjammati (stomatite)
- Jiżdied il-livell fid-demm tal-enzima tal-fwied alkalina fosfatazi
- Livell għoli fid-demm tal-enzima tal-kreatina kinażi
- Livell għoli ta' kreatinina fid-demm

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Bidliet fl-ammont jew fil-kulur tal-awrina, ugiġh meta tġhaddi l-awrina, ugiġh fejn jinsabu l-kliwi – sintomi possibbli ta' problemi fil-kliwi (nefrite)
- Dijarea jew movimenti tal-musrana aktar min-normal, ippurgar iswed qisu qatran u li jwaħħal, ippurgar b'demm jew b'mukus, ugiġh qawwi jew sensitività fl-istonku – sintomi possibbli ta' problemi fl-imsaren (kolite)
- Ugiġh sever fl-istonku fin-naħa ta' fuq, dardir, rimettar, deni, sensitività fl-addome – sintomi possibbli ta' problemi fil-frixa (pankreatite)
- Zokkor għoli fid-demm, thossok aktar bil-ġuħ jew bil-ġhatx min-normal, tġhaddi l-awrina aktar ta' spiss min-normali – sintomi possibbli ta' dijabete mellitus
- Ugiġh fil-muskoli, ebusija, dġħufija, ugiġh fis-sider jew gheja kbira – sintomi possibbli ta' problemi fil-muskoli (mijsite)
- Ugiġh fis-sider, taħbit tal-qalb mġaġġel jew mhux normali, qtuġh ta' nifs waqt il-mistrieħ jew waqt l-attività, akkumulazzjoni ta' fluwidu b'nefha fir-riġlejn, l-ġhekiesi u s-saqajn, gheja – sintomi possibbli ta' problemi fil-muskoli tal-qalb (mijokardite)
- Ugiġh, ebusija, nefha jew ħmura fil-ġogi, tnaqqis fil-firxa ta' moviment tal-ġogi – sintomi possibbli ta' problemi fil-ġogi (artrite)
- Ħmura fl-ġhajnejn, ugiġh fl-ġhajnejn u nefha – sintomi possibbli ta' problemi li jaffettwaw l-uvea, is-saff taħt l-abjad tal-boċċa tal-ġhajnejn (uveite)
- Insuffiċjenza adrenali (disturb li fih il-glandoli adrenali ma jipproduċux biżżejjed minn ċerti ormoni)
- Infjammazzjoni tan-nervituri: is-sintomi jistgħu jinkludu ugiġh, dġħufija u paralizi fl-estremittajiet (sindrome ta' Guillain-Barré)
- Tertir jew roġħda, ħakk jew raxx, fwawar, qtuġh ta' nifs jew tharħir, sturdament jew deni li jistgħu jseħħu waqt l-infużjoni jew sa 24 siegħa wara l-infużjoni – sintomi possibbli ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni
- Livell baxx ta' lewkoċiti fid-demm
- Livelli għoljin fid-demm ta' emoglobina, potassju u sodju
- Livell baxx ta' albumina fid-demm

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna minn kull 1 000)

- Uġigh fis-sider, deni, sogħla, palpitazzjonijiet - sintomi possibbli ta' problemi li jaffettwaw il-membrana madwar il-qalb (perikardite)
- Uġigh ta' ras frekwenti, bidliet fil-vista (jew vista batuta jew vista doppja), gheja u/jew dgħufija, konfużjoni, tnaqqis fil-pressjoni tad-demm, sturdament - sintomi possibbli ta' problemi fil-glandola pitwitarja (ipofizite)
- Ħakk fil-ġilda jew ġilda li titqaxxar, feriti fil-ġilda - sintomi possibbli ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati ma' Tizveni meta Tizveni jingħata flimkien ma' mediċini ohrajn għal kontra l-kanċer

Innota li huwa importanti li inti taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif tal-mediċini l-ohrajn għal kontra l-kanċer li ngħatajt minhabba li dawn jistghu jgħolqulekk xi effetti sekondarji.

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Qtuġh ta' nifs, sogħla jew uġigh f' sidrek – jistghu jkunu sintomi ta' problemi fil-pulmun (pulmonite).
 - Żieda fil-livelli taz-zokkor fid-demm, għatx, haq xott, bżonn li tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss, gheja, zieda fl-aptit filwaqt li tonqos fil-piż, konfużjoni, dardir, rimettar, nifs b'riha ta' frott, diffikultà biex tiehu n-nifs u ġilda xotta jew ħamra – jistghu jkunu sintomi ta' iperglicemija
 - Meta l-glandola tat-tirojde taħdem anqas milli suppost li tista' twassal biex thossok għajjen(a), tiżdied fil-piż, tara tibdil fil-ġilda u x-xagħar (ipotirjodizmu)
 - Meta l-glandola tat-tirojde taħdem aktar milli suppost tista' twassal għal attività eċċessiva, għaraq, telf ta' piż u għatx (ipertirjodizmu)
 - Sogħla
 - Diffikultà biex tiehu n-nifs (dispnea)
 - Dijarrea
 - Raxx
 - Uġigh fil-ġogi (artralġja)
 - Gheja
 - Jiżdied il-livell fid-demm tal-enzima tal-fwied aspartat aminotransferasi
 - Jiżdied il-livell fid-demm tal-enzima tal-fwied alanina aminotransferasi
 - Jiżdied il-livell tad-demm ta' bilirubina, prodott li jkisser iċ-ċelluli ħomor tad-demm
 - Jiżdied il-livell tad-demm tal-enzima tal-fwied alkalina fosfatazi
 - Livelli baxxi ta' emoglobina
 - Livelli baxxi ta' ċelluli tad-demm li ġejjin: lewkoċiti, newtrofili, plejtlits
 - Livelli għoljin tal-enzimi li ġejjin: alanina aminotransferasi, alkalina fosfatazi, aspartat aminotransferasi
 - Livelli għoljin ta' bilirubina
 - Livelli għoljin ta' kreatina kinażi u kreatinina
 - Livelli għoljin ta' potassju
- Livelli baxxi ta' potassju u sodju

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Dardir, remettar, nuqqas ta' aptit, uġigh fuq in-naħa tal-lemin tal-istonku, ġilda jew l-abjad tal-għajnejn sofor, sturdament, awrina skura, fsada jew titbengel malajr aktar mis-soltu – jistghu jkunu sintomi ta' problemi fil-fwied (epatite).
- Dijarrea jew aktar ippurgar mis-soltu, ippurgar iswed qisu qatran u jwaħħal, demm jew mukoża mal-ippurgar, uġigh qawwi fl-istonku jew stonku sensitiv – jistghu jkunu sintomi ta' problemi fil-musrana (kolite)
- Livell għoli ta' zokkor fid-demm, thossok aktar bil-ġuħ jew bil-għatx mis-soltu, tgħaddi awrina aktar mis-soltu – jistghu jkunu sintomi ta' dijabete mellitus
- Dehxiet ta' bard jew tregħid, ħakk jew raxx, ħmura f'wiċċek, qtuġh ta' nifs jew tisfir, sturdament jew deni li jistghu jiġru waqt l-infużjoni jew sa 24 siegħa wara l-infużjoni – jistghu jkunu sintomi ta' reazzjoni b'rabta mal-infużjoni.

- Uġiġh f'sidrek, tahbit tal-qalb mgħaġġel jew mhux normali, qtugħ ta' nifs meta tkun mistrieħ jew waqt xi attività, riġlejk, għekiesek u saqajk jintefhu b'ilma miġmugh, gheja – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-muskoli tal-qalb (mijokardite)
- Uġiġh fil-ġogi, ebusija, nefha jew ħmura, ma tkunx tista' ċcaqlaq il-ġogi bhas-soltu – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-ġogi (artrite)
- Infafet jew ulċeri fil-ħalq bid-dras infjammati (stomatite)
- Ħakk (prurite)
- Uġiġh fil-muskoli (mijaġġa)
- Livelli għoljin ta' emoglobina
- Livelli għoljin ta' sodju

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Tibdil fl-ammont jew fil-lewn tal-awrina, uġiġh waqt li qed tghaddi l-awrina, uġiġh madwar il-kliwi – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-kliwi (nefite)
- Gheja, nefha n-naħa ta' isfel ta' għonqok, uġiġh fuq quddiem tal-grizmejn – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-glandola tat-tirojde (tirojdite)
- Uġiġh qawwi fil-parti ta' fuq tal-istonku, dardir, remettar, deni, addome sensitiv – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-frixa (pankreatite)
- Uġiġh fil-muskoli, ebusija, dgħufija, uġiġh f'sidrek jew thoss tagħfis kbir f'sidrek – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-muskoli (mijosite)
- Problemi gravi fin-nervi, li jistgħu jgħolqu diffikultà biex tiehu n-nifs, sensazzjoni ta' tneħħim jew tingiż fis-swaba' tal-idejn u tar-riġlejn, tal-għekiesi jew il-polz, dgħufija fir-riġlejn li tinfirex fil-parti ta' fuq ta' ġismek, instabbiltà fil-mixi jew nuqqas ta' hila biex timxi jew titla' t-taraġ, diffikultà fil-movimenti ta' wiċċek inkluż biex titkellem, tomghod jew tibla', tara doppju jew nuqqas ta' hila biex iċcaqlaq għajnejk, diffikultà biex tikkontrolla l-awrina jew l-ippurgar, rata mgħaġġla tat-tahbit tal-qalb u paralizi – jistgħu jkunu sintomi tas-sindrome Guillain-Barré

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tizveni

It-tabib, l-ispiżjar jew l-internier tiegħek huwa responsabbli biex jaħzen din il-medicina u biex jarmi kwalunkwe prodott mhux użat b'mod korrett. L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tizveni ma fiħx preservattivi. Intwera li hemm stabbiltà kimika u fiżika waqt li qed jintuza li ddum 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C u 8°C. L-24 siegħa jinkludu l-hin tal-ħażna tas-soluzzjoni ddilwita fil-friġġ (2°C sa 8°C) għal mhux aktar minn 20 siegħa, il-hin meħtieġ biex terġa' lura għat-temperatura ambjentali (25°C jew anqas) u l-hin biex tingħata l-infużjoni sħiħa fi żmien 4 sigħat.

Minn perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' dilwizzjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża minnufih.

Jekk ma jintużax minnufih, hija r-responsabbiltà ta' dak li jkun li jara kemm se jżommu merfugh huwa u jużah u f'liema kundizzjonijiet. Is-soluzzjoni ddilwita ma tistax titqiegħed fil-friza.

Taħżen ebda porzjon mhux użata tas-soluzzjoni għall-infużjoni bil-għan li terġa' tużaha. Kull fdal tal-medicina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Tizveni

- Is-sustanza attiva hi tislelizumab. Kull ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 10 mg tislelizumab.
- Kull kunjett fih 100 mg tislelizumab f' 10 ml ta' konċentrat.

Is-sustanzi l-oħra huma sodium citrate dihydrate (ara sezzjoni 2, "Tizveni fih is-sodju"), citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate-20 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Tizveni u l-kontenut tal-pakkett

Tizveni konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) huwa soluzzjoni minn ċara għal ħarira opalexxenti, bla kulur għal ħarira fl-isfar.

Tizveni huwa disponibbli f'pakketti li jinkludu kunjett wieħed li fih 2 (2 pakketti tal-1) kunjetti.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

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

Novartis Pharma GmbH
Reconstrasse 25
90429 Nürnberg
Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professionisti tal-kura tas-saħha biss:

Il-kunjetti ta' Tizveni għandhom jintużaw darba biss. Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab.

Is-soluzzjoni ddilwita għall-infużjoni għandha tithejja minn professionist tal-kura tas-saħha billi tintuża teknika aseptika.

Thejjija tas-soluzzjoni għall-infużjoni

- Jeħtieġ żewġ kunjetti ta' Tizveni għal kull doża.
- Ohrog il-kunjetti mill-frigġ filwaqt li toqghod attent li ma thawwadhomx.
- Qabel tużahom, iċċekkja b'għajnejk kull kunjett biex tara li m'hemmx frak jew li nbidel il-kulur. Il-konċentrat jinkludi soluzzjoni minn ċara għal ħarira opalexxenti, bla kulur għal ħarira fl-isfar. Tużahx il-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, jew jekk tara xi frak jew jekk nbidel il-kulur.
- Dawwar bil-galbu l-kunjett rasu 'l isfel mingħajr ma thawdu. Iġbed is-soluzzjoni miż-żewġ kunjetti (total ta' 200 mg f'20 ml) f'siringa u itfaghha f'borża maħsuba biex tgħaddi l-infużjoni għol-vina li fiha soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) kloru tas-sodju, biex thejji s-soluzzjoni ddilwita b'konċentrazzjoni finali ta' bejn 2 u 5 mg/ml. Hallat is-soluzzjoni ddilwita billi ddawwarha rasha 'l isfel bil-galbu halli tevita li ttella' r-ragħwa jew taqta' s-soluzzjoni.

Amministrazzjoni

- Aġhti s-soluzzjoni ddilwita ta' Tizveni bħala infużjoni u għandha tinghata permezz ta' pajp li jagħti għal għol-vina li jinkludi filtru fil-pajp stess jew miżjud ta' 0.2 mikron jew 0.22 mikron, sterili, mhux piroġeniku, u li miegħu ma jehlux wisq il-proteini, b'wiċċ ta' madwar 10 cm².
- L-ewwel infużjoni għandha tinghata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk din tkun ittollerata sew, l-infużjonijiet li jmissu jistgħu jinghataw fuq medda ta' 30 minuta.
- Prodotti mediċinali oħrajn m'għandhomx jinghataw fl-istess hin mill-istess pajp tal-infużjoni.
- Tizveni m'għandux jinghata bħala injezzjoni mgħaġġla jew bolus wahdanija għol-vini.
- Tizveni ma fihx preservattivi. Intwera li hemm stabbiltà kimika u fiżika waqt li qed jintuża li ddum 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C u 8°C. L-24 siegħa jinkludu l-hin tal-ħażna tas-soluzzjoni ddilwita fil-frigġ (2°C sa 8°C) għal mhux aktar minn 20 siegħa, il-hin meħtieġ biex terġa' lura għat-temperatura ambjentali (25°C jew anqas) u l-hin biex tinghata l-infużjoni shiħa fi żmien 4 sigħat. Minn perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' dilwizzjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, hija r-responsabbiltà ta' dak li jkun li jara kemm se jżommu merfugħ huwa u jgħid li jkollu kundizzjonijiet.
- Is-soluzzjoni ddilwita ma tistax titqiegħed fil-friza.
- Ehles minn kull parti tal-porzjon fil-kunjett li ma ntuzatx.
- Il-pajp li jagħti għal għol-vina għandu jitlaħlaħ bl-ilma fi tmiem l-infużjoni.
- Il-kunjetti ta' Tizveni għandhom jintużaw darba biss.