

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Tizveni 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg tislelizumaba.

Ena 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg tislelizumaba.

Tislelizumab je humanizirano monoklonsko protitelo vrste imunoglobulin G4 (IgG4) s prirejenim fragmentom Fc, pridobljeno v rekombinantnih ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Pomožna snov z znanim učinkom

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 0,069 mmol (ali 1,6 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).

Bistra do nekoliko opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina.

Raztopina ima pH vrednost približno 6,5 in osmolalnost približno 270-330 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC - non small cell lung cancer)

Zdravilo Tizveni je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine kot prvolinijsko zdravljenje indicirano za odrasle bolnike z neploščatoceličnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom s tumorji z izraženim PD-L1 v $\geq 50\%$ tumorskih celic, pri katerem ni prisotnih mutacij receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) in anaplastične limfomske kinaze (ALK - anaplastic lymphoma kinase), pri tem pa imajo bolniki:

- lokalno napredovalo obliko nedrobnoceličnega pljučnega raka in niso primerni za kirurško resekcijo ali kemoradioterapijo na osnovi platine ali
- metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka.

Zdravilo Tizveni je v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom ali nab-paklitakselom kot prvolinijsko zdravljenje indicirano za odrasle bolnike z neploščatoceličnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo:

- lokalno napredovalo obliko nedrobnoceličnega pljučnega raka in niso primerni za kirurško resekcijo ali kemoradioterapijo na osnovi platine ali
- metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka.

Zdravilo Tizveni je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom po predhodni kemoterapiji na osnovi platine. Tudi za bolnike z nedrobnoceličnim pljučnim rakom s prisotno mutacijo EGFR ali ALK-pozitivnim statusom velja, da so morali že pred zdravljenjem s tislelizumabom prejemati tarčna zdravila.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Tizveni mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka.

Bolnike z neploščatoceličnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom prve linije je treba oceniti za zdravljenje na podlagi izražanja PD-L1 v tumorskih celicah, potrjenega s certificiranim *in vitro* diagnostičnim medicinskim pripomočkom za testiranje (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Monoterapija z zdravilom Tizveni

Priporočeni odmerek zdravila Tizveni je 200 mg apliciran z intravensko infuzijo enkrat na 3 tedne.

Kombinirana terapija z zdravilom Tizveni

Priporočeni odmerek zdravila Tizveni je 200 mg, ki se v kombinaciji s kemoterapijo daje z intravensko infuzijo enkrat na vsake 3 tedne.

Če bolnik zdravilo Tizveni in kemoterapijo prejme na isti dan, je treba zdravilo Tizveni dati pred kemoterapijo. Pri odmerjanju je treba upoštevati Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za zdravilo za kemoterapijo in priporočila o uporabi kortikosteroidov kot premedikacije za preprečevanje neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo.

Trajanje zdravljenja

Bolnike je treba zdraviti z zdravilom Tizveni do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti.

Odlog ali prekinitev odmerjanja (glejte tudi poglavje 4.4)

Pri zdravljenju z zdravilom Tizveni v monoterapiji ali v kombinaciji zniževanje odmerka ni priporočeno. Za začasno ali dokončno prekinitev odmerjanja zdravila Tizveni je treba upoštevati priporočila v preglednici 1.

Podrobna navodila za obvladovanje imunske pogojenih neželenih učinkov so opisana v poglavju 4.4.

Preglednica 1 Priporočene spremembe zdravljenja z zdravilom Tizveni

Imunsko pogojen neželeni učinek	Izraženost ¹	Sprememba zdravljenja z zdravilom Tizveni
pneumonitis	stopnja 2	Začasno prekinite odmerjanje. ^{2,3}
	ponovitev stopnje 2; stopnja 3 ali 4	Dokončno ukinite zdravljenje. ³
hepatitis	ALT ali AST >3 do 8 x ZMN ali celokupni bilirubin >1,5 do 3 x ZMN	Začasno prekinite odmerjanje. ^{2,3}
	ALT ali AST >8 x ZMN ali celokupni bilirubin >3 x ZMN	Dokončno ukinite zdravljenje. ³
izpuščaj	stopnja 3	Začasno prekinite odmerjanje. ^{2,3}
	stopnja 4	Dokončno ukinite zdravljenje. ³

hude kožne neželene reakcije (SCAR - severe cutaneous adverse reactions)	sum na SCAR, vključno s SJS ali TEN	Začasno prekinite odmerjanje. ^{2,3} Pri sumu na SJS ali TEN ne začnite s ponovnim odmerjanjem, razen če je bila možnost SJS/TEN izključena pri posvetu z enim ali več ustreznimi specialisti.
	potrjen sum na SCAR, vključno s SJS ali TEN	Dokončno ukinite zdravljenje.
kolitis	stopnja 2 ali 3	Začasno prekinite odmerjanje. ^{2,3}
	ponoven pojav stopnje 3; stopnja 4	Dokončno ukinite zdravljenje. ³
miozitis/rabdomioliza	stopnja 2 ali 3	Začasno prekinite odmerjanje. ^{2,3}
	ponoven pojav stopnje 3; stopnja 4	Dokončno ukinite zdravljenje. ³
hipotiroidizem	stopnja 2, 3 ali 4	Hipotiroidizem je mogoče obvladovati z nadomestnim zdravljenjem brez prekinitve odmerjanja.
hipertiroidizem	stopnja 3 ali 4	Začasno prekinite odmerjanje. ² V primeru težav stopnje 3 ali 4, ki se izboljšajo do stopnje ≤ 2 in so urejene s protitiroidnim zdravljenjem, je o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Tizveni, če je indicirano, mogoče razmisliti šele po postopnem zniževanju odmerjanja kortikosteroidov, sicer pa je treba zdravljenje ukiniti.
adrenalna insuficienca	stopnja 2	Razmislite o začasni prekinitvi odmerjanja, dokler težav ne uredite s HRT.
	stopnja 3 ali 4	Začasno prekinite odmerjanje. ³ V primeru težav stopnje 3 ali 4, ki se izboljšajo do stopnje ≤ 2 in so urejene s HRT, je o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Tizveni, če je indicirano, mogoče razmisliti šele po postopnem zniževanju odmerjanja kortikosteroidov, sicer pa je treba zdravljenje ukiniti. ³
hipofizitis	stopnja 2	Razmislite o začasni prekinitvi odmerjanja, dokler težav ne uredite s HRT.
	stopnja 3 ali 4	Začasno prekinite odmerjanje. ^{2,3} V primeru težav stopnje 3 ali 4, ki se izboljšajo do stopnje ≤ 2 in so urejene s HRT, je o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Tizveni, če je indicirano, mogoče razmisliti šele po postopnem zniževanju odmerjanja kortikosteroidov, sicer pa je treba zdravljenje ukiniti. ³
sladkorna bolezen tipa 1	sladkorna bolezen tipa 1 v povezavi s hiperglikemijo stopnje ≥ 3 (glukoza >250 mg/dl ali $>13,9$ mmol/l) ali v povezavi s ketoacidozo	Začasno prekinite odmerjanje. ² V primeru težav stopnje 3 ali 4, ki se z zdravljenjem z insulinom izboljšajo do stopnje ≤ 2 , je o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Tizveni, če je indicirano, mogoče razmisliti šele potem, ko je vzpostavljen metabolični nadzor. Sicer pa je treba zdravljenje ukiniti.

nefritis z ledvično disfunkcijo	stopnja 2 (kreatinin >1,5 do 3 x izhodiščna vrednost ali >1,5 do 3 x ZMN)	Začasno prekinite odmerjanje. ^{2,3}
	stopnja 3 (kreatinin >3 x izhodiščna vrednost ali >3 do 6 x ZMN) ali stopnja 4 (kreatinin >6 x ZMN)	Dokončno ukinite zdravljenje. ³
miokarditis	stopnja 2, 3 ali 4	Dokončno ukinite zdravljenje. ³
nevrolška toksičnost	stopnja 2	Začasno prekinite odmerjanje. ^{2,3}
	stopnja 3 ali 4	Dokončno ukinite zdravljenje. ³
pankreatitis	pankreatitis stopnje 3 ali zvišanje vrednosti amilaze ali lipaze v serumu stopnje 3 ali 4 (>2 x ZMN)	Začasno prekinite odmerjanje. ^{2,3}
	stopnja 4	Dokončno ukinite zdravljenje. ³
drugi imunsko pogojeni neželeni učinki	stopnja 3	Začasno prekinite odmerjanje. ^{2,3}
	ponovitev stopnje 3; stopnja 4	Dokončno ukinite zdravljenje. ³
Drugi neželeni učinki		
infuzijske reakcije	stopnja 1	Razmislite o premedikaciji za preprečevanje nadaljnjih infuzijskih reakcij. Zmanjšajte hitrost infundiranja za 50 %.
	stopnja 2	Prekinite infundiranje. Ponovno vzpostavite infuzijo, če težave izzvenijo ali se umirijo do stopnje 1, hitrost infundiranja pa zmanjšajte za 50 %.
	stopnja 3 ali 4	Dokončno ukinite zdravljenje.
ALT = alanin aminotransferaza, AST = aspartat aminotransferaza, HRT = nadomeščanje hormonov (hormone replacement therapy), SJS = Stevens-Johnsonov sindrom, TEN = toksična epidermalna nekroliza, ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti		
¹ Stopnje toksičnosti so v skladu s kriteriji CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Ameriškega onkološkega inštituta (National Cancer Institute) (kriteriji NCI-CTCAE v 4.0). Stopnje hipofizitisa so opredeljene v skladu s kriteriji NCI-CTCAE v5.0. ² S ponovnim odmerjanjem lahko začnete v primeru popolne ali delne umiritve težav (stopnje 0 do 1) po postopnem zniževanju odmerjanja kortikosteroidov v obdobju najmanj 1 meseca. Zdravljenje dokončno ukinite, če ne pride do popolne ali delne umiritve v 12 tednih od začetka zdravljenja s kortikosteroidi ali v primeru, da odmerjanja prednizona ni mogoče znižati na ≤10 mg/dan (oziroma ekvivalenta) v 12 tednih od začetka zdravljenja s kortikosteroidi. ³ Priporočen je začetni odmerek prednizona 1 do 2 mg/kg/dan ali ekvivalenta, ki ga je nato treba postopno zniževati na ≤10 mg/dan (oziroma ekvivalenta) v obdobju najmanj 1 meseca, razen v primeru pnevmonitisa, pri katerem je priporočen začetni odmerek 2 do 4 mg/kg/dan.		

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tizveni pri bolnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starostniki

Pri bolnikih, ki so stari ≥65 let, ni potrebno prilagajanje odmerjanja (glejte poglavje 4.8).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je premalo, da bi lahko podali priporočila za odmerjanje pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro jeter je premalo, da bi lahko podali priporočila za odmerjanje pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Tizveni je samo za intravensko uporabo. Aplikirati ga je treba v obliki infuzije, ne sme pa se ga dajati v obliki hitre intravenske infuzije ali enkratne bolusne injekcije. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Prva infuzija naj traja 60 minut. Če bolnik to dobro prenaša, je nadaljnje infuzije mogoče dajati s trajanjem 30 minut. Infuzijo je treba aplikirati po intravenski liniji, ki vključuje sterilni, apirogen 0,2- ali 0,22-mikrometrski linijski ali dodatni filter z nizko vezavo beljakovin.

Po isti infuzijski liniji sočasno ni dovoljeno dajati ali primešati drugih zdravil.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Kartica za bolnika

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Tizveni, je treba izročiti kartico za bolnika, tako da so seznanjeni s tveganjem za imunske pogojene neželene učinke v času zdravljenja z zdravilom Tizveni (glejte tudi Navodilo za uporabo).

Zdravnik se mora z bolnikom pogovoriti o tveganju za imunske pogojene neželene učinke v času zdravljenja z zdravilom Tizveni.

Imunsko pogojeni neželeni učinki

Poročali so o imunske pogojenih neželenih učinkih, vključno s smrtnimi primeri, do katerih je prišlo v času zdravljenja s tislelizumabom (glejte poglavje 4.8). Pri večini teh dogodkov je prišlo do izboljšanja po prekinitvi odmerjanja tislelizumaba, uporabi kortikosteroidov in/ali uvedbi podporne oskrbe. O imunske pogojenih neželenih učinkih so poročali tudi po prejemu zadnjega odmerka tislelizumaba. Sočasno se lahko razvije več imunske pogojenih neželenih učinkov, ki prizadenejo več kot en telesni sistem.

V primeru suma na imunske pogojene neželene učinke je treba izvesti ustrezno diagnostiko za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih možnih vzrokov, vključno z okužbo. Glede na izraženost neželenega učinka je treba začasno prekiniti odmerjanje tislelizumaba in uvesti kortikosteroide (glejte poglavje 4.2). Na osnovi maloštevilnih podatkov iz kliničnih študij je pri bolnikih z imunske pogojenimi neželenimi učinki, ki jih ni mogoče obvladati z uporabo kortikosteroidov, smiselno razmisliti o odmerjanju drugih sistemskih imunosupresivov (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Po izboljšanju do stopnje ≤ 1 je treba začeti s postopnim zniževanjem odmerjanja kortikosteroidov, ki naj traja najmanj 1 mesec.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so prejemali tislelizumab, so poročali o imunske pogojenem pnevmonitisu, vključno s smrtnimi primeri. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa. Pri bolnikih s sumom na pnevmonitis je treba izvesti radiografsko slikanje in izključiti infekcijske ali z boleznijo povezane vzroke.

Bolnike z imunsko pogojenim pnevmonitisom je treba zdraviti v skladu s priporočenimi spremembami zdravljenja v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni hepatitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o imunsko pogojenem hepatitisu, vključno s smrtnimi primeri. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hepatitisa in sprememb jetrne funkcije. Teste jetrne funkcije je treba izvesti ob izhodišču in nato občasno v času zdravljenja.

Bolnike z imunsko pogojenim hepatitisom je treba zdraviti v skladu s priporočenimi spremembami zdravljenja v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojene kožne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o imunsko pogojenem kožnem izpuščaju ali dermatitisu. Bolnike je treba spremljati glede pojavljanja suma na kožne reakcije in izključiti druge vzroke. Glede na izraženost kožnega neželenega učinka je treba začasno prekiniti odmerjanje tislelizumaba ali dokončno ukiniti zdravljenje, kot je priporočeno v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o primerih hudih kožnih neželenih reakcij (SCAR). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov reakcij SCAR (npr. prodromov z zvišano telesno temperaturo, gripi podobnimi simptomi, pojavljanjem sluzničnih lezij ali progresivnega kožnega izpuščaja) in izključiti druge vzroke. V primeru suma na reakcijo SCAR (kar vključuje hudo obliko multiformnega eritema [EM - erythema multiforme], Stevens-Johnsonov sindrom [SJS] in toksično epidermalno nekrolizo [TEN]) je treba začasno prekiniti odmerjanje tislelizumaba, bolnika pa napotiti na specialistično obravnavo, ki vključuje pregled in zdravljenje. Če je potrjena diagnoza reakcije SCAR, kar vključuje SJS ali TEN, je treba tislelizumab bolniku dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni kolitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o imunsko pogojenem kolitisu s pogosto pridruženo diarejo. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa. Izključiti je treba infekcijske ali z boleznijo povezane vzroke.

Bolnike z imunsko pogojenim kolitisom je treba zdraviti v skladu s priporočenimi spremembami zdravljenja v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojene endokrinopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o imunsko pogojenih endokrinopatijah, vključno z motnjami delovanja ščitnice, adrenalno insuficienco, hipofizitisom in sladkorno boleznijo tipa 1. V primeru navedenih težav lahko bolnik potrebuje podporno zdravljenje glede na specifično vrsto endokrine motnje. V primerih imunsko pogojenih endokrinopatij lahko bolniki potrebujejo dolgotrajno nadomeščanje hormonov (HRT - hormone replacement therapy).

Bolnike z imunsko pogojenimi endokrinopatijami je treba zdraviti v skladu s priporočenimi spremembami zdravljenja v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Motnje delovanja ščitnice

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o motnjah delovanja ščitnice, vključno s tiroiditisom, hipotiroidizmom in hipertiroidizmom. Bolnike je treba spremljati (na začetku zdravljenja, občasno v času zdravljenja in v skladu z indikacijami na osnovi kliničnega pregleda) glede sprememb delovanja ščitnice ter kliničnih znakov in simptomov motenj delovanja ščitnice. Hipotiroidizem je mogoče obvladovati z nadomeščanjem hormonov brez prekinitve odmerjanja tislelizumaba in brez uvedbe kortikosteroidov. Hipertiroidizem je mogoče obvladovati simptomatsko (glejte poglavje 4.2).

Adrenalna insuficienca

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o adrenalni insuficienci. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov adrenalne insuficience. Razmisliti je treba o spremljanju adrenalne funkcije in ravni hormonov. Kadar je klinično indicirano, je treba uvesti kortikosteroide in nadomeščanje hormonov (glejte poglavje 4.2).

Hipofizitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o hipofizitisu. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hipofizitisa oziroma hipopituitarizma. Razmisliti je treba o spremljanju hipofizne funkcije in ravni hormonov. Kadar je klinično indicirano, je treba uvesti kortikosteroide in nadomeščanje hormonov (glejte poglavje 4.2).

Sladkorna bolezen tipa 1

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o sladkorni bolezni tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo. Bolnike je treba spremljati glede pojavljanja hiperglikemije ter drugih znakov in simptomov sladkorne bolezni. V primeru sladkorne bolezni tipa 1 je treba bolniku uvesti insulin. Bolnikom s hudo hiperglikemijo ali ketoacidozo (stopnje ≥ 3) je treba začasno prekiniti odmerjanje tislelizumaba in jim uvesti antihiperglikemično zdravljenje (glejte poglavje 4.2). Ko je pri bolniku vzpostavljen metabolični nadzor, se lahko ponovno uvede zdravljenje s tislelizumabom.

Imunsko pogojeni nefritis z ledvično disfunkcijo

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o imunsko pogojenem nefritisu z ledvično disfunkcijo. Bolnike je treba spremljati glede sprememb ledvične funkcije (zvišana vrednost kreatinina v serumu) in pri njih izključiti druge vzroke ledvične disfunkcije.

Bolnike z imunsko pogojenim nefritsom z ledvično disfunkcijo je treba zdraviti v skladu s priporočenimi spremembami zdravljenja v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki

Drugi pomembni imunsko pogojeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi tislelizumaba, so: miozitis, miokarditis, artritis, revmatična polimialgija, perikarditis in Guillain-Barréjev sindrom (glejte poglavje 4.8).

Bolnike z drugimi imunsko pogojenimi neželenimi učinki je treba zdraviti v skladu s priporočenimi spremembami zdravljenja v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Zavrnitev presajenega solidnega organa

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce PD-1, so v okviru spremljanja zdravila po prihodu na trg poročali o zavrnitvi presajenega solidnega organa. Zdravljenje s tislelizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih solidnega organa. Pri teh bolnikih je treba pretehtati koristi zdravljenja s tislelizumabom v primerjavi s tveganjem za zavrnitev presajenega organa.

Infuzijske reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o hudih infuzijskih reakcijah (stopnje 3 ali višje) (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov infuzijskih reakcij.

Infuzijske reakcije je treba obvladovati v skladu s priporočili v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Bolniki, ki jih niso vključili v klinične študije

V klinične študije niso vključevali bolnikov z naslednjimi motnjami oziroma stanji: izhodiščna ocena stanja zmogljivosti po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) večja ali enaka 2, aktivne možganske ali leptomeningealne metastaze, aktivna avtoimunska bolezen ali anamneza avtoimunske bolezni, ki se lahko ponovi, katerakoli bolezen, zaradi katere bolnik potrebuje sistemsko zdravljenje bodisi s kortikosteroidi (>10 mg/dan prednizona ali ekvivalent) ali z drugimi imunosupresivi v obdobju 14 dni pred študijskim zdravljenjem, aktivna ali nezdravljena okužba z virusom HIV, nezdravljen nosilec virusa hepatitisa B ali hepatitisa C, anamneza intersticijske bolezni pljuč, prejem živega cepiva v obdobju 14 dni pred študijskim zdravljenjem, okužba, zaradi katere bolnik potrebuje sistemsko zdravljenje v obdobju 14 dni pred študijskim zdravljenjem, anamneza hude preobčutljivosti na drugo monoklonsko protitelo. Zaradi pomanjkanja podatkov je pri uporabi tislelizumaba pri teh skupinah bolnikov potrebna posebna previdnost in predhodna skrbna presoja razmerja med koristmi in tveganji pri posamezniku.

Bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija

En mililiter tega zdravila vsebuje 0,069 mmol (ali 1,6 mg) natrija. To zdravilo vsebuje 16 mg natrija na 10-mililitrsko vialo, kar je enako 0,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tislelizumab je humanizirano monoklonsko protitelo in se iz krvnega obtoka odstranjuje s katabolizmom. Iz tega razloga niso izvajali formalnih študij farmakokinetičnih interakcij. Monoklonska protitelesa se ne presnavljajo z encimi iz skupine citokromov P450 (CYP) ali z drugimi encimi, ki presnavljajo zdravila, zato ni pričakovati, da bi zaviranje ali indukcija teh encimov s sočasno uporabljenimi zdravili lahko vplivala na farmakokinetiko tislelizumaba.

Uporabi sistemskih kortikosteroidov in drugih imunosupresivov ob izhodišču pred začetkom zdravljenja s tislelizumabom, z izjemo fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (10 mg/dan prednizona ali ekvivalent), se je treba izogibati, ker bi lahko vplivali na farmakodinamsko aktivnost in učinkovitost. Sistemske kortikosteroide in druge imunosupresive pa se lahko uporablja po začetku zdravljenja s tislelizumabom za zdravljenje imunske pogojenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4). Kadar bolnik prejema tislelizumab v kombinaciji s kemoterapijo, je kortikosteroide mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, in sicer za antiemetično profilakso in/ali za lajšanje neželenih učinkov kemoterapije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ne smejo prejemati tislelizumaba, razen če je zdravljenje s tislelizumabom potrebno zaradi kliničnega stanja ženske. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (metodo z možnostjo za neželeno nosečnost manj kot 1 %) v času zdravljenja in še najmanj 4 mesece po prejemu zadnjega odmerka tislelizumaba.

Nosečnost

O uporabi tislelizumaba pri nosečnicah ni na voljo nobenih podatkov. Glede na mehanizem delovanja bi tislelizumab lahko škodoval plodu, če ga prejema nosečnica.

S tislelizumabom niso izvajali študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih. V mišjih modelih nosečnosti pa se je pokazalo, da zaviranje PD-1/PD-L1 signaliziranja zmanjša toleranco do ploda in poveča pogostnost izgube ploda.

Znano je, da humani imunoglobulini IgG4 prehajajo placentarno bariero, zato za tislelizumab, ki je vrsta IgG4, obstaja možnost prenosa z matere na plod v razvoju. Ženske je treba opozoriti na možno tveganje za plod.

Tislelizumaba se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s tislelizumabom.

Dojenje

Ni znano, ali se tislelizumab izloča v materino mleko. Prav tako niso znani učinki na dojene novorojenčke/dojenčke in vpliv na nastajanje mleka.

Zaradi možnosti, da zdravilo Tizveni povzroča resne neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih, je treba ženske opozoriti, naj ne dojijo v času zdravljenja in še najmanj 4 mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila Tizveni.

Plodnost

Na voljo ni nobenih kliničnih podatkov o vplivu tislelizumaba na plodnost. S tislelizumabom niso izvedli nobene študije reproduktivne ali razvojne toksičnosti. Po podatkih 3-mesečne študije toksičnosti pri večkratnih odmerkih ni bilo opaznih učinkov na reproduktivne organe pri samcih in samicah opic *cinomolgus*, ki so 13 tednov prejemale odmerke 3, 10 ali 30 mg/kg enkrat na 2 tedna (7 odmerjanj) (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tizveni ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Nekateri bolniki so poročali o utrujenosti po odmerjanju tislelizumaba (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Varnost tislelizumaba kot monoterapije temelji na združenih podatkih 1534 bolnikov z različnimi vrstami tumorjev, ki so prejemali 200-mg tislelizumaba vsake 3 tedne. Najpogostejši neželeni učinki so bili anemija (29,2 %), utrujenost (22,9 %) in zvišana vrednost aspartat aminotransferaze (20,9 %). Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3/4 so bili anemija (5,0 %), pljučnica (4,2 %), hiponatriemija (2,7 %), zvišana vrednost aspartat aminotransferaze (2,6 %), zvišana vrednost bilirubina v krvi (2,0 %), pnevmonitis (2,0 %) in utrujenost (2,0 %). Pri 1,2 % bolnikov je prišlo do neželenih učinkov, ki so povzročili smrt. Neželeni učinki, ki so povzročili smrt, so bili pljučnica (0,78 %), hepatitis (0,13 %), pnevmonitis (0,07 %), dispneja (0,07 %), zmanjšan apetit (0,07 %) in trombocitopenija (0,07 %). Izmed 1534 bolnikov jih je bilo 40,1 % izpostavljenih tislelizumabu več kot 6 mesecev, 22,2 % pa jih je bilo izpostavljenih več kot 12 mesecev.

Varnost tislelizumaba pri zdravljenju v kombinaciji s kemoterapijo temelji na podatkih 497 bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Najpogostejši neželeni učinki so bili anemija (88,3 %), nevtropenija (86,5 %), trombocitopenija (67,0 %), zvišana vrednost alanin aminotransferaze (46,1 %), utrujenost (43,1 %), zvišana vrednost aspartat aminotransferaze (42,3 %), slabost (41,4 %), zmanjšan apetit (40,6 %) in izpuščaj (26,4 %). Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3/4 so bili nevtropenija (58,6 %), trombocitopenija (18,3 %), anemija (15,7 %), pljučnica (5,0 %), pnevmonitis (3,4 %), zvišana vrednost alanin aminotransferaze (3,2 %), limfopenija (2,8 %), izpuščaj (2,6 %) in utrujenost (2,2 %). Pri 1,6 % bolnikov je prišlo do neželenih učinkov, ki so povzročili smrt. Neželeni učinki, ki so povzročili smrt, so bili pnevmonitis (0,60 %), dispneja (0,40 %), miokarditis (0,40 %), pljučnica (0,20 %) in hipokaliemija (0,20 %). Izmed 497 bolnikov jih je bilo 65,8 % izpostavljenih tislelizumabu več kot 6 mesecev, 37,8 % pa jih je bilo izpostavljenih več kot 12 mesecev.

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v okviru zbirke združenih podatkov bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tizveni v monoterapiji (n = 1534) oziroma v kombinaciji s kemoterapijo (n = 497). Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po padajoči pogostnosti. Ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 Neželeni učinki pri uporabi zdravila Tizveni v monoterapiji (n = 1534) in v kombinaciji s kemoterapijo (n = 497)

	tislelizumab v monoterapiji n = 1534	tislelizumab skupaj s kemoterapijo n = 497
Neželeni učinki	kategorija pogostnosti (vse stopnje)	kategorija pogostnosti (vse stopnje)
Infekcijske in parazitske bolezni		
pljučnica ¹	pogosti*	zelo pogosti*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
anemija ²	zelo pogosti	zelo pogosti
trombocitopenija ³	pogosti*	zelo pogosti
nevtropenija ⁴	pogosti	zelo pogosti
limfopenija ⁵	pogosti	zelo pogosti
Bolezni endokrinega sistema		
Hipotiroidizem ⁶	zelo pogosti	zelo pogosti
Hipertiroidizem ⁷	pogosti	zelo pogosti
Tiroiditis ⁸	pogosti	občasni
adrenalna insuficienca ⁹	občasni	-
Hipofizitis ¹⁰	redki	-
Presnovne in prehranske motnje		
Hiperglikemija ¹¹	pogosti	zelo pogosti
hiponatriemija ¹²	pogosti	zelo pogosti
hipokaliemija ¹³	pogosti	zelo pogosti*
sladkorna bolezen ¹⁴	občasni	pogosti
Bolezni živčevja		
Guillain-Barrejev sindrom	-	občasni
Očesne bolezni		
Uveitis ¹⁵	občasni	-
Srčne bolezni		
Miokarditis ¹⁶	občasni	pogosti*
perikarditis	redki	-
Žilne bolezni		
hipertenzija ¹⁷	pogosti	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
kašelj	zelo pogosti	zelo pogosti
dispneja	pogosti*	zelo pogosti*
pnevmonitis ¹⁸	pogosti*	zelo pogosti*
Bolezni prebavil		
navzea	pogosti	zelo pogosti
diareja ¹⁹	pogosti	zelo pogosti
Stomatitis ²⁰	pogosti	pogosti

Pankreatitis ²¹	občasni	občasni
Kolitis ²²	občasni	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
Hepatitis ²³	pogosti*	pogosti
Bolezni kože in podkožja		
Izpuščaj ²⁴	zelo pogosti	zelo pogosti
srbenje	zelo pogosti	pogosti
hude kožne reakcije ²⁵	redki	-
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
artralgija	pogosti	zelo pogosti
mialgija	pogosti	pogosti
Miozitis ²⁶	občasni	občasni
Artritis ²⁷	občasni	pogosti
Bolezni sečil		
nefritis ²⁸	občasni	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
utrujenost ²⁹	zelo pogosti	zelo pogosti
zmanjšan apetit	zelo pogosti*	zelo pogosti
Preiskave		
zvišana vrednost aspartat aminotransferaze	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišana vrednost alanin aminotransferaze	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišana vrednost bilirubina v krvi ³⁰	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi	pogosti	zelo pogosti
zvišana vrednost kreatinina v krvi	pogosti	zelo pogosti
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		
infuzijske reakcije ³¹	občasni	pogosti

- ¹ Pljučnica vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: pljučnica, okužba spodnjih dihalnih poti, bakterijska okužba spodnjih dihalnih poti, bakterijska pljučnica, glivična pljučnica in pljučnica, ki jo povzroča bakterija pneumocystis jirovecii.
 - ² Anemija vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: anemija in zmanjšane vrednosti hemoglobina.
 - ³ Trombocitopenija vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: trombocitopenija in zmanjšanje števila trombocitov.
 - ⁴ Nevтроpenija vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: nevtropenija in zmanjšanje števila nevtrofilcev.
 - ⁵ Limfopenija vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: limfopenija, zmanjšanje števila limfocitov in zmanjšan odstotek limfocitov.
 - ⁶ Hipotiroidizem vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: hipotiroidizem, znižana vrednost prostega tiroksina, znižana vrednost prostega trijodtironina, znižana vrednost trijodtironina, primarni hipotiroidizem in znižana vrednost tiroksina.
 - ⁷ Hipertiroidizem vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: hipertiroidizem, znižana vrednost tirotropina (tiroideo stimulirajočega hormona) v krvi, zvišana vrednost prostega trijodtironina, zvišana vrednost prostega tiroksina, zvišana vrednost tiroksina in zvišana vrednost trijodtironina.
 - ⁸ Tiroiditis vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: tiroiditis, avtoimunski tiroiditis in subakutni tiroiditis.
 - ⁹ Adrenalna insuficienca vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: adrenalna insuficienca in sekundarna adrenokortikalna insuficienca.
 - ¹⁰ Hipofizitis vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: hipofizitis in hipopituitarizem.
 - ¹¹ Hiperglikemija vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: hiperglikemija in zvišana vrednost glukoze v krvi.
 - ¹² Hiponatriemija vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: hiponatriemija in zmanjšanje vrednosti natrija v krvi.
 - ¹³ Hipokaliemija vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: hipokaliemija in zmanjšanje vrednosti kalija v krvi.
 - ¹⁴ Sladkorna bolezen vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: sladkorna bolezen, sladkorna bolezen tipa 1 in latentna sladkorna bolezen pri odraslih.
 - ¹⁵ Uveitis vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: uveitis in iritis.
 - ¹⁶ Miokarditis vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: miokarditis, imunsko posredovani miokarditis in avtoimunski miokarditis.
 - ¹⁷ Hipertenzija vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: hipertenzija, povišan krvni tlak in esencialna hipertenzija.
 - ¹⁸ Pnevmonitis vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: pnevmonitis, imunsko posredovana bolezen pljuč, intersticijska bolezen pljuč in organizirajoča pljučnica.
 - ¹⁹ Diareja vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: diareja in pogosto odvajanje blata.
 - ²⁰ Stomatitis vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: stomatitis, razjede v ustni votlini in aftozna razjeda.
 - ²¹ Pankreatitis vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: zvišana vrednost amilaze, zvišana vrednost lipaze in akutni pankreatitis.
 - ²² Kolitis vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: kolitis in imunsko posredovani enterokolitis.
 - ²³ Hepatitis vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: hepatitis, nenormalna jetrna funkcija, imunsko posredovani hepatitis in poškodba jeter ter avtoimunski hepatitis.
 - ²⁴ Izpuščaj vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: izpuščaj, makulopapulozen izpuščaj, ekcem, eritematozni izpuščaj, dermatitis, alergijski dermatitis, papularen izpuščaj, urtikarija, eritem, luščenje kože, medikamentozni izpuščaj, makularen izpuščaj, psoriza, pustulozen izpuščaj, akneiformni dermatitis, srbeč izpuščaj, lihenoidna keratoza, dermatitis rok, imunsko posredovani dermatitis, folikularni izpuščaj, akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza, nodozni eritem in pemfigoid.
 - ²⁵ Huda kožna reakcija vključuje multiformni eritem.
 - ²⁶ Miozitis vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: miozitis in imunsko posredovani miozitis.
 - ²⁷ Artritis vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: artritis in imunsko posredovani artritis.
 - ²⁸ Nefritis vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: nefritis, fokalna segmentna glomeruloskleroza in imunsko posredovani nefritis.
 - ²⁹ Utrujenost vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: utrujenost, astenija, splošno slabo počutje in letargija.
 - ³⁰ Zvišana vrednost bilirubina v krvi vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: zvišana vrednost bilirubina v krvi, zvišana vrednost konjugiranega bilirubina, zvišana vrednost nekonjugiranega bilirubina in hiperbilirubinemia.
 - ³¹ Infuzijska reakcija vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: infuzijska reakcija in infuzijska preobčutljivostna reakcija.
- * vključuje smrtne primere

Opis izbranih neželenih učinkov

Spodaj navedeni podatki predstavljajo informacije o pomembnih neželenih učinkih tislelizumaba pri uporabi v monoterapiji v kliničnih študijah. Podrobnejši podatki o pomembnih neželenih učinkih tislelizumaba pri uporabi v kombinaciji s kemoterapijo so podani v primeru, da so opažali klinično pomembne razlike v primerjavi z uporabo tislelizumaba v monoterapiji.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do imunsko pogojenega pnevmonitisa prišlo pri 4,3 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (0,3 %), stopnje 2 (2,0 %), stopnje 3 (1,5 %), stopnje 4 (0,3 %) in stopnje 5 (0,2 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 3,2 meseca (od 1,0 dneva do 16,5 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 6,1 meseca (od 1,0+ dneva do 22,8+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 1,8 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 1,8 % bolnikov. Pnevmonitis je izzvenel pri 45,5 % bolnikov.

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do pnevmonitisa pogostejše prišlo pri bolnikih z anamnezo predhodnega obsevanja prsnega koša (6,3 %) kot pri bolnikih brez predhodnega obsevanja prsnega koša (2,8 %).

Pnevmonitis se je pojavil pri 9,1 % bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki so prejeli tislelizumab v kombinaciji s kemoterapijo. Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do pnevmonitisa prišlo pri 6,0 % bolnikov.

Imunsko pogojeni hepatitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do imunsko pogojenega hepatitisa prišlo pri 1,7 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (0,1 %), stopnje 2 (0,5 %), stopnje 3 (0,9 %), stopnje 4 (0,1 %) in stopnje 5 (0,1 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 31,0 dneva (od 8,0 dni do 13,1 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 2,0 meseca (od 1,0 dneva do 37,9+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zaradi imunsko pogojenega hepatitisa so zdravljenje s tislelizumabom dokončno ukinili pri 0,4 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 1,0 % bolnikov. Hepatitis je izzvenel pri 50,0 % bolnikov.

Imunsko pogojene neželene kožne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do imunsko pogojenih neželenih kožnih reakcij prišlo pri 1,8 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (0,4 %), stopnje 2 (0,8 %), stopnje 3 (0,3 %) in stopnje 4 (0,3 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 2,5 meseca (od 7,0 dneva do 11,6 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 11,2 meseca (od 4,0 dneva do 34,0+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 0,3 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 0,5 % bolnikov. Neželene kožne reakcije so izzvenele pri 51,9 % bolnikov.

Imunsko pogojeni kolitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do imunsko pogojenega kolitisa prišlo pri 0,7 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 2 (0,6 %) in stopnje 3 (0,1 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 6,0 meseca (od 12,0 dneva do 14,4 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 28,0 dneva (od 9,0 dneva do 3,6+ meseca). Zdravljenje s tislelizumabom niso dokončno ukinili pri nobenem bolniku, začasno pa so ga prekinili pri 0,6 % bolnikov. Kolitis je izzvenel pri 81,8 % bolnikov.

Imunsko pogojeni miozitis/rabdomioliza

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do imunsko pogojenega miozitisa/rabdomiolize prišlo pri 0,9 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (0,2 %), stopnje 2 (0,3 %), stopnje 3 (0,3 %) in stopnje 4 (0,1 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 1,8 meseca (od 15,0 dneva do 17,6 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 2,1 meseca (od 5,0 dneva do 11,2+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 0,2 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 0,7 % bolnikov. Miozitis/rabdomioliza je izzvenel/-a pri 57,1 % bolnikov.

Imunsko pogojene endokrinopatije

Motnje delovanja ščitnice

Hipotiroidizem:

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do hipotiroidizma prišlo pri 7,6 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (1,4 %), stopnje 2 (6,1 %) in stopnje 4 (0,1 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 3,7 meseca (od 0 dni do 16,6 meseca). Mediana trajanja od nastopa do umiritve je bila 15,2 meseca (od 12,0 dneva do 28,6+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenja s tislelizumabom niso dokončno ukinili pri nobenem bolniku, začasno pa so ga prekinili pri 0,4 % bolnikov. Hipotiroidizem je izzvenel pri 31,9 % bolnikov.

Hipertiroidizem:

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do hipertiroidizma prišlo pri 0,3 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (0,1 %) in stopnje 2 (0,3 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 31,0 dneva (od 19,0 dneva do 14,5 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 1,4 meseca (od 22,0 dneva do 4,0+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 0,1 % bolnikov, začasno pa ga niso prekinili pri nobenem bolniku. Hipertiroidizem je izzvenel pri 80,0 % bolnikov.

Tiroiditis:

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do tiroiditisa prišlo pri 0,8 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (0,2 %) in stopnje 2 (0,6 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 2,0 meseca (od 20,0 dneva do 20,6 meseca). Mediane trajanja od nastopa do umiritve ni bilo mogoče oceniti na podlagi takrat dostopnih podatkov (od 22,0 dneva do 23,1+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenja s tislelizumabom niso dokončno ukinili pri nobenem bolniku, začasno pa so ga prekinili pri 0,1 % bolnikov. Tiroiditis je izzvenel pri 16,7 % bolnikov.

Adrenalna insuficienca

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do adrenalne insuficience prišlo pri 0,3 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 2 (0,1 %), stopnje 3 (0,1 %) in stopnje 4 (0,1 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 3,1 meseca (od 1,3 meseca do 11,6 meseca). Mediane trajanja od nastopa do umiritve ni bilo mogoče oceniti na podlagi takrat dostopnih podatkov (od 1 meseca do 6,5+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenja s tislelizumabom niso dokončno ukinili pri nobenem bolniku, začasno pa so ga prekinili pri 0,2 % bolnikov. Adrenalna insuficienca je izzvenela pri 25,0 % bolnikov.

Hipofizitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do hipopituitarizma (stopnje 2) prišlo pri 0,1 % bolnikov.

Sladkorna bolezen tipa 1

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do sladkorne bolezni tipa 1 prišlo pri 0,4 % bolnikov, kar vključuje bolezen stopnje 1 (0,1 %) in stopnje 3 (0,3 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa bolezni je bil 2,5 meseca (od 33,0 dneva do 13,8 meseca). Mediane trajanja od nastopa do umiritve ni bilo mogoče oceniti na podlagi takrat dostopnih podatkov (od 4,0 dneva do 19,9+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 0,1 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 0,1 % bolnikov. Sladkorna bolezen tipa 1 je izzvenela pri 16,7 % bolnikov.

Imunsko pogojeni nefritis in ledvična disfunkcija

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do imunsko pogojenega nefritisa in ledvične disfunkcije prišlo pri 0,7 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 2 (0,3 %), stopnje 3 (0,2 %), stopnje 4 (0,1 %) in stopnje 5 (0,1 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 1,2 meseca (od 3,0 dneva do 5,7 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 1,9 meseca (od 3,0+ dneva do 16,2+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 0,3 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 0,3 % bolnikov. Imunsko pogojeni nefritis in ledvična disfunkcija sta izzvenela pri 50,0 % bolnikov.

Imunsko pogojeni miokarditis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do imunsko pogojenega miokarditisa prišlo pri 0,5 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (0,1 %), stopnje 2 (0,1 %), stopnje 3 (0,2 %) in stopnje 4 (0,1 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 1,6 meseca (od 14,0 dneva do 6,1 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 5,1 meseca (od 4,0 dneva do 7,6 meseca). Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 0,3 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 0,2 % bolnikov. Miokarditis je izzvenel pri 57,1 % bolnikov.

Do miokarditisa je prišlo pri 1,4 % bolnikov, ki so prejeli tislelizumab v kombinaciji s kemoterapijo, kar vključuje dogodke stopnje 5 (0,4 %).

Infuzijske reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do infuzijske reakcije prišlo pri 3,5 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 3 (0,3 %). Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 0,1 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 0,5 % bolnikov.

Nenormalne vrednosti laboratorijskih izvidov

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, so bili deleži bolnikov, pri katerih je pri laboratorijskih izvidih prišlo do spremembe od izhodiščne vrednosti do odstopanja stopnje 3 ali 4, naslednji: 0,1 % za zvišano vrednost hemoglobina, 4,4 % za znižano vrednost hemoglobina, 0,9 % za znižano število levkocitov, 8,5 % za znižano število limfocitov, 0,07 % za zvišano število limfocitov, 1,7 % za znižano število nevtrofilcev, 1,1 % za znižano število trombocitov, 2,0 % za zvišano vrednost alanin aminotransferaze, 0,4 % za znižano vrednost albumina, 2,3 % za zvišano vrednost alkalne fosfataze, 3,2 % za zvišano vrednost aspartat aminotransferaze, 2,2 % za zvišano vrednost bilirubina, 2,0 % za zvišano vrednost kreatin kinaze, 0,9 % za zvišano vrednost kreatinina, 0,9 % za zvišano vrednost kalija, 2,2 % za znižano vrednost kalija, 0,1 % za zvišano vrednost natrija, 5,7 % za znižano vrednost natrija.

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v kombinaciji s kemoterapijo, so bili deleži bolnikov, pri katerih je pri laboratorijskih izvidih prišlo do spremembe od izhodiščne vrednosti do odstopanja stopnje 3 ali 4, naslednji: 14,2 % za znižano vrednost hemoglobina, 17,3 % za znižano število levkocitov, 41,2 % za znižano število nevtrofilcev, 4,6 % za znižano število trombocitov, 3,1 % za zvišano vrednost alanin aminotransferaze, 0,9 % za zvišano vrednost alkalne fosfataze, 3,4 % za zvišano vrednost aspartat aminotransferaze, 0,6 % za zvišano vrednost bilirubina, 1,6 % za zvišano vrednost kreatin kinaze, 2,5 % za zvišano vrednost kreatinina, 2,8 % za zvišano vrednost kalija, 10,2 % za znižano vrednost kalija, 0,6 % za zvišano vrednost natrija, 18,9 % za znižano vrednost natrija.

Imunogenost

Izmed 1916 bolnikov, pri katerih je bilo mogoče oceniti prisotnost protiteles proti zdravilu (ADA - antidrug antibodies) in so prejeli priporočeni odmerek 200 mg enkrat na 3 tedne, je bilo 18,3 % bolnikov pozitivnih na prisotnost z zdravljenjem induciranih protiteles proti zdravilu (treatment-emergent ADA), medtem ko so prisotnost nevtralizirajočih protiteles (NABs - neutralising antibodies) odkrili pri 0,9 % bolnikov. Rezultati populacijske farmakokinetične analize so pokazali, da je status prisotnosti protiteles proti zdravilu statistično značilna sopspremenljivka očistka, vendar kaže, da prisotnost z zdravljenjem induciranih protiteles proti tislelizumabu nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko ali učinkovitost.

Med bolniki, pri katerih je bilo mogoče oceniti prisotnost protiteles proti zdravilu (ADA), je bila v populaciji s pozitivnimi protitelesi proti zdravilu (ADA-positive) v primerjavi s populacijo z negativnimi protitelesi proti zdravilu (ADA-negative) opažena naslednja stopnja neželenih učinkov: neželeni učinki stopnje ≥ 3 50,9 % v primerjavi z 39,3 %, resni neželeni učinki 37,1 % v primerjavi z 29,7 %, neželeni učinki, zaradi katerih je bilo zdravljenje prekinjeno, 10,8 % v primerjavi z 10,2 % (za monoterapijo; neželeni učinki stopnje ≥ 3 85,6 % v primerjavi z 78,2 %, resni neželeni učinki 45,9 % v primerjavi z 38,2 %, neželeni učinki, zaradi katerih je bilo zdravljenje prekinjeno 13,5 % v primerjavi s 13,3 % (za kombinirano zdravljenje). Bolniki, pri katerih so se pojavila protitelesa proti zdravilu, so imeli na začetku zdravljenja na splošno slabše zdravstvene in bolezenske značilnosti, kar lahko zmede interpretacijo analize varnosti. Razpoložljivi podatki ne omogočajo trdnih zaključkov o možnih vzorcih neželenih učinkov zdravil.

Starostniki

Med bolniki, ki so bili stari <65 let, in tistimi, ki so bili stari od 65 do 74 let, na splošno niso opazili razlik glede varnosti pri monoterapiji s tislelizumabom. Podatkov pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je premalo, da bi lahko sprejeli zaključke glede te skupine bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju tislelizumaba ni na voljo nobenih podatkov. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: monoklonska protitelesa in konjugati protitelesa in zdravila, oznaka ATC: L01FF09

Mehanizem delovanja

Tislelizumab je humanizirano monoklonsko protitelo vrste imunoglobulin G4 (IgG4), ki je usmerjeno proti proteinu programirane celične smrti 1 (PD-1 - programmed cell death protein 1) in se veže na zunajcelično domeno humanega proteina PD-1. V celičnih testiranjih *in vitro* je tislelizumab kompetitivno zaviral vezavo ligandov PD-L1 in PD-L2 in s tem zaviral s PD-1-posredovano negativno signaliziranje in povečal funkcionalno aktivnost celic T.

Klinična učinkovitost in varnost

Nedrobnocelični pljučni rak

Prvolinijsko zdravljenje neploščatoceličnega nedrobnoceličnega pljučnega raka: študija BGB-A317-304

Študija BGB-A317-304 je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija faze III za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti tislelizumaba v kombinaciji s platino in pemetreksedom v primerjavi s samostojnim zdravljenjem s platino in pemetreksedom kot prvolinijskim zdravljenjem pri bolnikih, ki še niso prejeli kemoterapije in imajo lokalno napredovalega neploščatoceličnega nedrobnoceličnega pljučnega raka, a niso kandidati za kirurško resekcijo ali kemoradioterapijo na osnovi platine ali imajo metastatskega neploščatoceličnega nedrobnoceličnega pljučnega raka.

V študijo niso vključevali bolnikov za aktivnimi možganskimi ali leptomeningealnimi metastazami, bolnikov z ugotovljeno mutacijo EGFR ali translokacijo gena za ALK, ki so občutljivi za zdravljenje z razpoložljivimi tarčnimi zdravili, bolnikov z aktivno avtoimunsko boleznijo ali katerokoli boleznijo, zaradi katere bolnik potrebuje sistemsko zdravljenje bodisi s kortikosteroidi (>10 mg/dan prednizona ali ekvivalent) ali z drugimi imunosupresivi.

Skupno 334 bolnikov so randomizirali (2:1) tako, da so prejeli bodisi tislelizumab 200 mg v kombinaciji s pemetreksedom 500 mg/m² in karboplatinom AUC 5 mg/ml/min ali cisplatinom 75 mg/m² (skupina T+PP, n = 223) ali samo pemetreksed 500 mg/m² in karboplatin AUC 5 mg/ml/min ali cisplatin 75 mg/m² (skupina PP, n = 111). Vrsto zdravila na osnovi platine (cisplatin ali karboplatin) je izbral raziskovalec po svoji presoji.

Zdravljenje je potekalo v 3-tedenskih ciklikih. Po zaključenem 4., 5. ali 6. ciklusu kemoterapije ali tislelizumaba v kombinaciji s kemoterapijo po presoji raziskovalca so bolniki v skupini T+PP prejeli tislelizumab 200 mg v kombinaciji s pemetreksedom 500 mg/m² v 3-tedenskih ciklikih do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolniki v skupini PP so prejeli samo pemetreksed 500 mg/m² do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti, pri čemer so tistim z napredovanjem bolezni, ki ga je potrdil neodvisni odbor za pregled (IRC - independent review committee), ponudili možnost prehoda na prejetje tislelizumaba v monoterapiji v 3-tedenskih ciklikih.

Randomizacija je bila stratificirana glede na izražanje PD-L1 v tumorskih celicah (TC) (<1 % oziroma 1 % do 49 % oziroma ≥50 %) in stadij bolezni (IIIB oziroma IV) po merilih v 7. izdaji priročnika za opredelitev stadija raka (Cancer Staging Manual) v skladu s klasifikacijo AJCC (American Joint Committee on Cancer). Izražanje PD-L1 so ocenjevali v centralnem laboratoriju s testom Ventana PD-L1 (SP263), ki prikaže obarvanje proteina PD-L1 na tumorskih celicah. Tumorje so ocenjevali prvih 6 mesecev enkrat na 6 tednov, drugih 6 mesecev enkrat na 9 tednov, kasneje pa enkrat na 12 tednov.

Izhodiščne karakteristike za bolnike v študiji BGB-A317-304 so bile: mediana starost 61 let (od 25 do 75 let), 29 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več, 74 % jih je bilo moškega spola, 100 % je bilo Azijcev (vsi so bili v študijo vključeni v Aziji), 23,4 % jih je imelo oceno stanja zmogljivosti ECOG 0, 76,6 % pa oceno 1, 18,3 % jih je imelo stadij bolezni IIIB, 26,6 % jih je imelo neznan status preureditve ALK, 73,4 % pa negativen status preureditve ALK, 36,2 % jih ni nikoli kadilo, 5,4 % jih je imelo možganske metastaze. Naslednje karakteristike so bile enakovredno porazdeljene med obema študijskima skupinama: starost, spol, ocena stanja zmogljivosti ECOG, stadij bolezni, kadilski status, ocena PD-L1 TC in predhodno protitumorsko zdravljenje.

Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS progression-free survival) po merilih RECIST v1.1 po oceni odbora IRC v analizi podatkov populacije z namenom zdravljenja (ITT - intent-to-treat). Sekundarni cilji opazovanja za oceno učinkovitosti so vključevali celokupno preživetje (OS - overall survival), stopnjo objektivnega odziva (objective response rate, ORR) in trajanje odziva (DoR - duration of response) po oceni odbora IRC in mnenju raziskovalca.

Izid primarnega cilja opazovanja v študiji je bil dosežen pri vmesni analizi (s presečnim datumom za zajem podatkov 23. januar 2020 in medianim časom spremljanja bolnikov v študiji 9,8 meseca), in sicer je pokazal statistično značilno boljše preživetje brez napredovanja bolezni v skupini T+PP kot v skupini PP. Stratificirano razmerje ogroženosti je bilo 0,65 (95-odstotni IZ: 0,47, 0,91; $p = 0,0054$) z medianim časom preživetja brez napredovanja bolezni 9,7 meseca v skupini T+PP in 7,6 meseca v skupini PP.

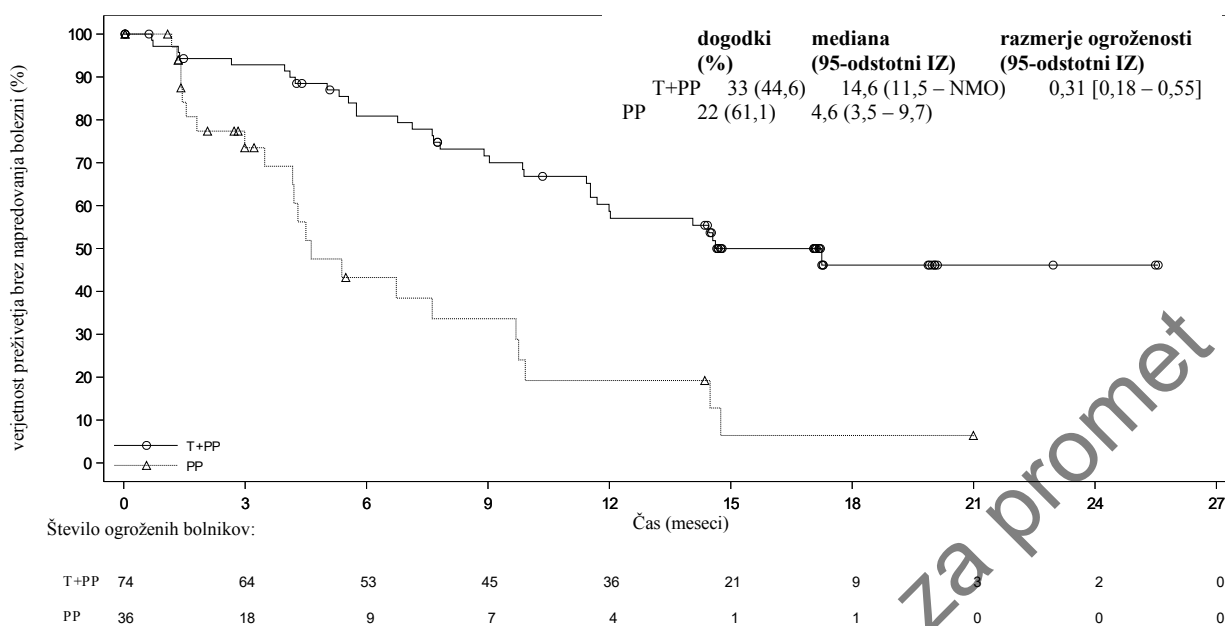
Rezultati za oceno učinkovitosti iz zaključne analize (s presečnim datumom za zajem podatkov 26. oktober 2020 in medianim časom spremljanja bolnikov v študiji 16,1 meseca) so bili skladni z rezultati vmesne analize.

Med 334 bolniki v študiji BGB-A317-304 je imelo 110 (33 %) bolnikov ≥ 50 -odstotno izražanje PD-L1 v tumorskih celicah. Od tega je bilo 74 bolnikov v skupini s tislelizumabom in kemoterapijo ter 36 bolnikov v skupini s placebom in kemoterapijo. Rezultati za oceno učinkovitosti pri bolnikih z ≥ 50 -odstotnim izražanjem PD-L1 v tumorskih celicah iz zaključne analize so prikazani v preglednici 3, Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja brez napredovanja bolezni in celokupnega preživetja pa so prikazane na slikah 1 in 2.

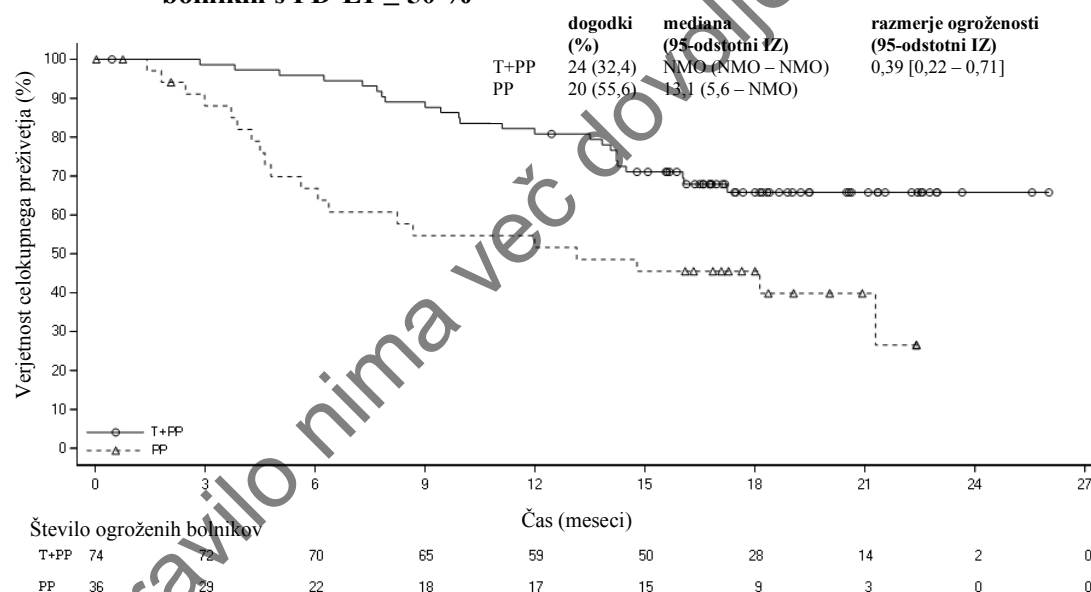
Preglednica 3 Rezultati za oceno učinkovitosti v študiji BGB-A317-304 pri bolnikih z ≥ 50 -odstotnim izražanjem PD-L1

Cilj opazovanja	tislelizumab + pemetreksed + platina (N = 74)	pemetreksed + platina (N = 36)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
dogodki, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (meseči) (95-odstotni IZ)	14,6 (11,5 NMO)	4,6 (3,5, 9,7)
stratificirano razmerje ogroženosti ^a (95-odstotni IZ)	0,31 (0,18, 0,55)	
Celokupno preživetje		
umrli, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
mediana celokupnega preživetja (meseči) (95-odstotni IZ)	NMO (NMO, NMO)	13,1 (15,6, NMO)
stratificirano razmerje ogroženosti ^a (95-odstotni IZ)	0,39 (0,22, 0,71)	
Najboljši dosežen odziv, n (%)^b		
ORR^b, n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95-odstotni IZ ^c	(58,5, 80,3)	(16,3, 48,1)
CR, n(%)	7 (9,5)	0 (30,6)
PR, n(%)	45 (60,8)	11 (30,6)
DoR^b		
mediana DoR (meseči) (95-odstotni IZ)	NMO (13,2, NMO)	8,5 (3,3, NMO)
IZ = interval zaupanja; OS = celokupno preživetje (overall survival); ORR = stopnja objektivnega odziva (objective response rate); CR = popolni odziv (complete response); PR = delni odziv (partial response); DoR = trajanje odziva (duration of response); NMO = ni mogoče oceniti Mediane so ocenjene po Kaplan-Meierjevi metodi s 95-odstotnimi IZ, izračunanimi po Brookmeyer-Crowleyevi metodi.		
^a Razmerje ogroženosti je ocenjeno na osnovi stratificiranega Coxovega modela z upoštevanjem skupine s pemetreksedom in platino kot referenčne skupine in stratificirano glede na stadij bolezni (IIIB v primerjavi s IV).		
^b Preživetje brez napredovanja bolezni je temeljilo na oceni odbora IRC, ORR/DoR pa na odzivu, ki ga je potrdil odbor IRC.		
^c 95-odstotni IZ je izračunan po Clopper-Pearsonovi metodi		

Slika 1 Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni v študiji BGB-A317-304 pri bolnikih s PD-L1 $\geq 50\%$



Slika 2 Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji BGB-A317-304 pri bolnikih s PD-L1 $\geq 50\%$



Prvotlinjsko zdravljenje ploščatoceličnega nedrobnoceličnega pljučnega raka: študija BGB-A317-307

Študija BGB-A317-307 je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija faze III za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti tislelizumaba v kombinaciji s paklitakselom skupaj s karboplatinom ali nab-paklitakselom skupaj s karboplatinom v primerjavi s samostojnim zdravljenjem s paklitakselom skupaj s karboplatinom kot prvotlinjskim zdravljenjem pri bolnikih, ki še niso prejeli kemoterapije in imajo lokalno napredovalega ploščatoceličnega nedrobnoceličnega pljučnega raka, a niso kandidati za kirurško resekcijo ali kemoradioterapijo na osnovi platine, ali imajo metastatskega ploščatoceličnega nedrobnoceličnega pljučnega raka.

V študijo niso vključevali bolnikov z aktivnimi možganskimi ali leptomeningealnimi metastazami, bolnikov z ugotovljeno mutacijo EGFR ali translokacijo gena za ALK, ki so občutljivi za zdravljenje z razpoložljivimi tarčnimi zdravili, bolnikov z aktivno avtoimunsko boleznijo ali katerokoli boleznijo, zaradi katere bolnik potrebuje sistemsko zdravljenje bodisi s kortikosteroidi (>10 mg/dan prednizona ali ekvivalent) ali z drugimi imunosupresivi.

Skupno 360 bolnikov so randomizirali (1:1:1) tako, da so prejeli bodisi tislelizumab 200 mg v kombinaciji s paklitakselom 175 mg/m² in karboplatinom AUC 5 mg/ml/min (skupina T+PC, n = 120) ali tislelizumab 200 mg v kombinaciji z nab-paklitakselom 100 mg/m² in karboplatinom AUC 5 mg/ml/min (skupina T+nPC, n = 119) ali paklitaksel 175 mg/m² in karboplatin AUC 5 mg/ml/min (skupina PC, n = 121).

Zdravljenje je potekalo v 3-tedenskih ciklikih, dokler bolnik ne zaključi 4. do 6. ciklusa kemoterapije ali tislelizumaba v kombinaciji s kemoterapijo po presoji raziskovalca. Bolniki v skupinah T+nPC in T+PC so prejeli tislelizumab do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolnikom v skupini PC z napredovanjem bolezni so ponudili možnost prehoda na prejemanje tislelizumaba v monoterapiji v 3-tedenskih ciklikih.

Randomizacija je bila stratificirana glede na izražanje PD-L1 v tumorskih celicah (TC) (<1 % oziroma 1 % do 49 % oziroma ≥50 %) in stadij bolezni (IIIB oziroma IV), po merilih v 7. izdaji priročnika za opredelitev stadija raka (Cancer Staging Manual) v skladu s klasifikacijo AJCC (American Joint Committee on Cancer). Izražanje PD-L1 so ocenjevali v centralnem laboratoriju s testom Ventana PD-L1 (SP263), ki prikaže obarvanje proteina PD-L1 na tumorskih celicah. Tumorje so ocenjevali prvih 6 mesecev enkrat na 6 tednov, preostali del prvega leta so jih ocenjevali enkrat na 9 tednov, kasneje pa enkrat na 12 tednov do napredovanja bolezni.

Izhodiščne karakteristike v študijski populaciji so bile: mediana starost 62,0 leta (od 34 do 74 let), 35,3 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več, 91,7 % jih je bilo moškega spola, 100 % je bilo Azijcev (vsi so bili v študijo vključeni v Aziji), 23,6 % jih je imelo oceno stanja zmogljivosti ECOG 0, 76,4 % pa oceno 1, 33,9 % jih je imelo ob izhodišču stadij bolezni IIIB, 66,1 % stadij IV, 16,4 % jih ni nikoli kadilo, 38,3 % jih je imelo ocenjeno prisotnost PD-L1 v tumorskih celicah (oceno PD-L1 TC) <1 %, 25,3 % oceno PD-L1 TC ≥1 % in ≤49 %, 34,7 % pa jih je imelo oceno PD-L1 TC ≥50 %. Naslednje karakteristike so bile enakovredno porazdeljene med študijskimi skupinami: starost, spol, ocena stanja zmogljivosti ECOG, stadij bolezni, kadilski status, ocena PD-L1 TC in predhodno protitumorsko zdravljenje.

Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) po merilih RECIST v1.1 po oceni odbora IRC v analizi podatkov populacije z namenom zdravljenja (ITT - intent-to-treat) z zaporednim testiranjem primerjave med skupino T+PC in skupino PC ter med skupino T+nPC in skupino PC. Sekundarni cilji opazovanja za oceno učinkovitosti so vključevali celokupno preživetje (OS - overall survival), stopnjo objektivnega odziva (ORR - objective response rate) in trajanje odziva (DoR - duration of response) po oceni odbora IRC in mnenju raziskovalca.

Izid primarnega cilja opazovanja v študiji je bil dosežen pri vmesni analizi (s presečnim datumom za zajem podatkov 6. december 2019 in medianim časom spremljanja bolnikov v študiji 8,4 meseca), in sicer je pokazal statistično značilno boljše preživetje brez napredovanja bolezni v skupini s tislelizumabom v kombinaciji s paklitakselom in karboplatinom (skupina T+PC) in v skupini s tislelizumabom v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom (skupina T+nPC) kot v skupini s samostojnim zdravljenjem s paklitakselom in karboplatinom (skupina PC). Stratificirano razmerje ogroženosti (skupina T+PC v primerjavi s skupino PC) je bilo 0,48 (95-odstotni IZ: 0,34, 0,69; p < 0,0001). Stratificirano razmerje ogroženosti (skupina T+nPC v primerjavi s skupino PC) je bilo 0,45 (95-odstotni IZ: 0,32, 0,64; p < 0,0001). Mediana časa preživetja brez napredovanja bolezni je bila 7,6 meseca v skupini T+PC, 7,6 meseca v skupini T+nPC in 5,4 meseca v skupini PC.

Zaključna analiza (s presečnim datumom za zajem podatkov 30. september 2020 in medianim časom spremljanja bolnikov v študiji 16,7 meseca) je pokazala rezultate, ki so bili skladni z vmesno analizo.

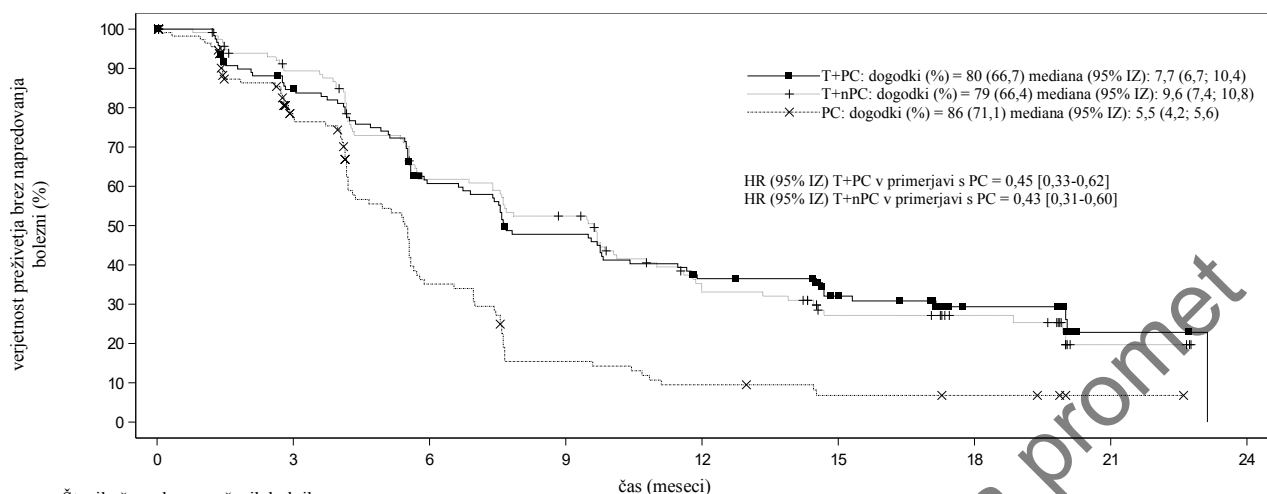
Rezultati za oceno učinkovitosti iz zaključne analize so prikazani v preglednici 4, na sliki 3 in na sliki 4.

Preglednica 4 Rezultati za oceno učinkovitosti v študiji BGB-A317-307 po oceni odbora IRC

Cilj opazovanja	tislelizumab + paklitaksel + karboplatin (n = 120)	tislelizumab + nab-paklitaksel + karboplatin (n = 119)	paklitaksel + karboplatin (n = 121)
PFS			
dogodki, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
mediana PFS (mesece) (95-odstotni IZ)	7,7 (6,7, 10,4)	9,6 (7,4, 10,8)	5,5 (4,2, 5,6)
stratificirano razmerje ogroženosti ^a (95-odstotni IZ)	0,45 (0,33, 0,62)	0,43 (0,31, 0,60)	
Celokupno preživetje			
umrli, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
mediana celokupnega preživetja (mesece) (95-odstotni IZ)	22,8 (19,1, NMO)	NMO (18,6, NMO)	20,2 (16,0, NMO)
stratificirano razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	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-odstotni IZ	(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			
mediana DoR (mesece) (95-odstotni IZ)	13,2 (7,85, 18,79)	10,4 (8,34, 17,15)	4,8 (4,04, 5,72)
PFS = preživetje brez napredovanja bolezni (progression-free survival); IZ = interval zaupanja; OS = celokupno preživetje (overall survival); ORR = stopnja objektivnega odziva (objective response rate); CR = popolni odziv (complete response); PR = delni odziv (partial response); DoR = trajanje odziva (duration of response); NMO = ni mogoče oceniti			
^a Stratificirano po naslednjih dveh stratifikacijskih dejavnikih: stadij bolezni (IIIB oziroma IV) in izražanje PD-L1 v tumorskih celicah (≥50 % tumorskih celic oziroma od 1 % do 49 % tumorskih celic oziroma <1 % tumorskih celic).			
^b Preživetje brez napredovanja bolezni je temeljilo na oceni odbora IRC, ORR/DoR pa na odzivu, ki ga je potrdil odbor IRC.			

Slika 3 Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja brez napredovanja bolezni v študiji BGB-A317-307 po oceni odbora IRC

Skupina T+PC v primerjavi s skupino T+nPC in skupino PC



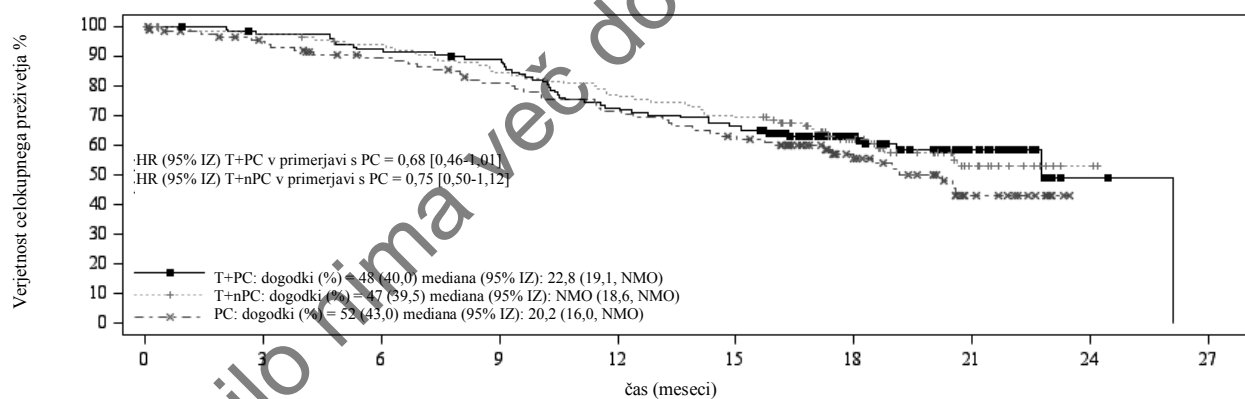
Število še vedno ogroženih bolnikov

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

IZ = interval zaupanja; T+PC = tislelizumab+paklitaksel+karboplatin; T+nPC = tislelizumab + nab-paklitaksel + karboplatin; PC = paklitaksel + karboplatin

Slika 4 Kaplan-Meierjev graf celokupnega preživetja v študiji BGB-A317-307

Skupina T+PC v primerjavi s skupino T+nPC in skupino PC



Število še vedno ogroženih bolnikov

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

IZ = interval zaupanja; T+PC = tislelizumab+paklitaksel+karboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaksel +karboplatin; PC = paklitaksel+karboplatin; NMO = ni mogoče oceniti.

Rezultati analiz podatkov po podskupinah kažejo, da so učinki zdravljenja na preživetje brez napredovanja bolezni konsistentni v vseh glavnih demografskih in prognostičnih podskupinah, vključno s podskupinami glede na izražanje PD-L1 < 1 %, od 1 do 49 % in ≥ 50 % in stadij bolezni IIIB in IV:

- za skupino T+PC, z razmerjem ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni 0,57 (95-odstotni IZ, razmerje ogroženosti = 0,34, 0,94) za PD-L1 < 1 %, 0,40 (95-odstotni IZ, razmerje ogroženosti = 0,21, 0,76) za od 1 do 49 % in 0,44 (95-odstotni IZ, HR = 0,26, 0,75) za ≥ 50 %.

- za skupino T+nPC z razmerjem ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni 0,65 (95-odstotni IZ, razmerje ogroženosti = 0,40, 1,06) za PD-L1 < 1 %, 0,40 (95-odstotni IZ, razmerje ogroženosti = 0,22, 0,74) za 1 do 49 % in 0,33 (95-odstotni IZ, razmerje ogroženosti = 0,18, 0,59) za ≥ 50 %

Drugolinijsko zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka: študija BGB-A317-303

Študija BGB-A317-303 je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija faze III za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti tislelizumaba v primerjavi z docetakselom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (ploščatoceličnim ali neploščatoceličnim), pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni v času zdravljenja ali po zdravljenju po shemi na osnovi platine.

V študijo niso vključevali bolnikov z ugotovljeno mutacijo EGFR ali preureditvijo ALK, bolnikov, ki so predhodno prejeli zdravljenje z zaviralcem PD-(L)1 ali zaviralcem CTLA-4 in bolnikov z aktivno avtoimunsko boleznijo ali katerokoli boleznijo, zaradi katere bolnik potrebuje sistemsko zdravljenje bodisi s kortikosteroidi (>10 mg/dan prednizona ali ekvivalent) ali z drugimi imunosupresivi.

Skupno 805 bolnikov so randomizirali (2:1) tako, da so prejeli bodisi tislelizumab 200 mg intravensko enkrat na 3 tedne ($n = 535$) ali docetaxel 75 mg/m² intravensko enkrat na 3 tedne ($n = 270$). Randomizacija je bila stratificirana glede na histologijo (ploščatocelično oziroma neploščatocelično), linijo zdravljenja (drugolinijsko oziroma tretjelinijsko) in glede na izražanje PD-L1 v tumorskih celicah (≥ 25 % oziroma <25 %). Bolniki so docetaxel ali tislelizumab prejeli, dokler ni prišlo do napredovanja bolezni po oceni raziskovalca po merilih RECIST v1.1 1 ali do nesprejemljive toksičnosti. Izražanje PD-L1 so ocenjevali v centralnem laboratoriju s testom Ventana PD-L1 (SP263), ki prikaže obarvanje proteina PD-L1 na tumorskih celicah. Tumorje so prvih 52 tednov po randomizaciji ocenjevali enkrat na 9 tednov, kasneje pa enkrat na 12 tednov. Po zaključku zdravljenja v študiji so status preživetja preverjali enkrat na 3 mesece.

Izhodiščne karakteristike v študijski populaciji so bile: mediana starost 61 let (od 28 do 88 let), 32,4 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več, 3,2 % pa 75 let ali več, 77,3 % jih je bilo moškega spola, 17,0 % je bilo belcev in 79,9 % Azijcev, 20,6 % jih je imelo oceno stanja zmogljivosti ECOG 0, 79,4 % pa oceno 1, 85,5 % bolnikov je imelo metastatsko bolezen, 30,3 % jih ni nikoli kadilo, 46,0 % jih je imelo tumor ploščatocelične, 54,0 % pa neploščatocelične histologije, 65,8 % jih je imelo divji tip EGFR, 34 % pa neznan status EGFR, 46,1 % jih je imelo divji tip ALK, 53,9 % pa neznan status ALK, 7,1 % bolnikov je imelo predhodno zdravljene možganske metastaze.

57,0 % bolnikov je imelo ocenjeno prisotnost PD-L1 v tumorskih celicah (oceno PD-L1 TC) <25 %, 42,5 % pa jih je imelo oceno PD-L1 TC ≥ 25 %. Vsi bolniki so predhodno prejeli terapijo z dvojčkom na osnovi platine: 84,7 % bolnikov je prejelo eno predhodno terapijo, 15,3 % pa jih je prejelo dve predhodni terapiji.

Dvojna primarna cilja opazovanja za oceno učinkovitosti sta bila celokupno preživetje v analizi podatkov populacije ITT in podskupine z oceno PD-L1 ≥ 25 % TC. Drugi cilji opazovanja za oceno učinkovitosti so vključevali preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni raziskovalca, stopnjo objektivnega odziva (ORR) in trajanje odziva (DoR).

V študiji BGB-A317-303 sta bila dosežena izida obeh dvojnih primarnih ciljev opazovanja celokupnega preživetja v analizi podatkov populacije ITT in podskupine z oceno PD-L1 $\geq 25\%$. V vnaprej opredeljeni vmesni analizi (s presečnim datumom za zajem podatkov 10. avgust 2020 in medianim časom spremljanja bolnikov 11,7 meseca), in sicer so opažali statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja v populaciji ITT. Rezultati govorijo v prid skupini, ki se je zdravila s tislelizumabom (stratificirano HR = 0,64; 95-odstotni IZ: 0,53, 0,78; $p < 0,0001$). Mediana celokupnega preživetja je bila 17,2 meseca v skupini s tislelizumabom in 11,9 meseca v skupini z docetakselom. Pri zaključni analizi (s presečnim datumom za zajem podatkov 15. julij 2021 in medianim časom spremljanja bolnikov 14,2 meseca) so v podskupini z oceno PD-L1 $\geq 25\%$ opazili značilno in klinično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja v prid skupine s tislelizumabom (HR = 0,53; 95-odstotni IZ: 0,41, 0,70; $p < 0,0001$) z mediano celokupnega preživetja 19,3 meseca za skupino s tislelizumabom in 11,5 meseca za skupino z docetakselom.

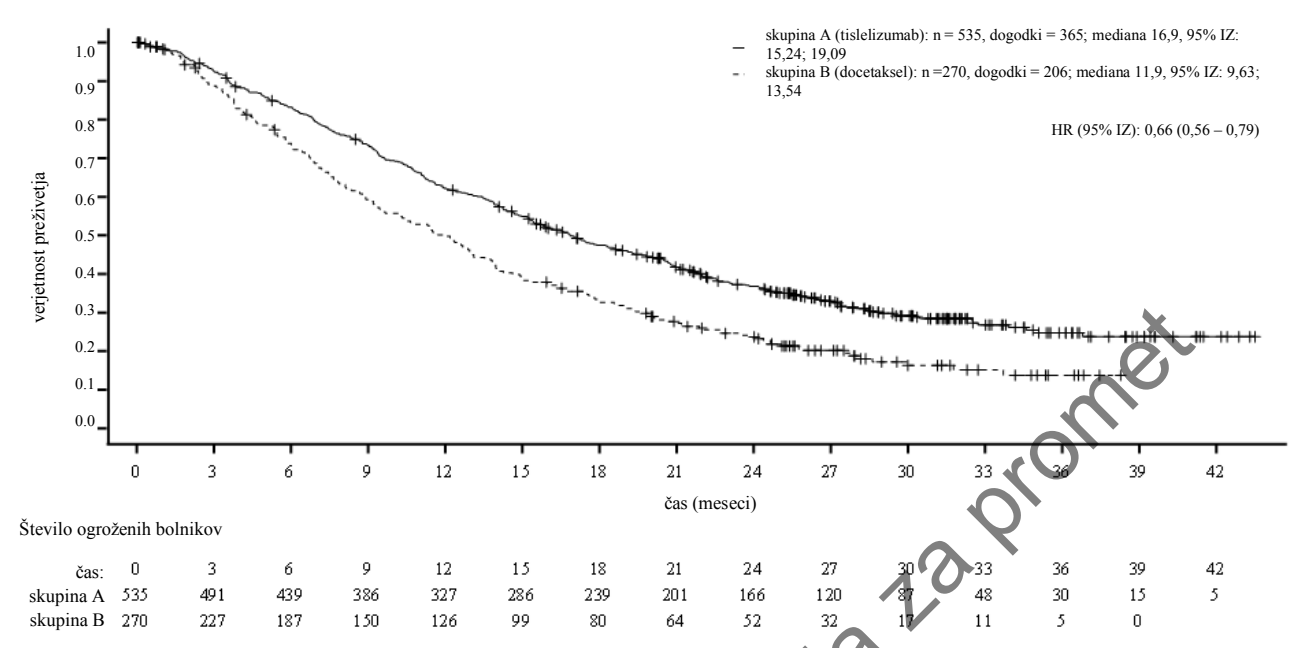
Rezultati zaključne analize glede učinkovitosti v populaciji ITT (s presečnim datumom za zajem podatkov 15. julij 2021 in medianim časom spremljanja bolnikov 14,2 meseca) so se ujemali z rezultati vmesne analize.

Rezultati za oceno učinkovitost v študiji BGB-A317-303 (analiza v populaciji ITT) iz zaključne analize so prikazani v preglednici 5 in na sliki 5.

Preglednica 5 Rezultati za oceno učinkovitosti v študiji BGB-A317-303

Cilj opazovanja	tislelizumab (n = 535)	docetaksel (n = 270)
OS		
umrli, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
mediana OS (meseci) (95-odstotni IZ)	16,9 (15,24, 19,09)	11,9 (9,63, 13,54)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) ^{a, b}	0,66 (0,56, 0,79)	
PFS		
dogodki, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
mediana PFS (meseci) (95-odstotni IZ)	4,2 (3,88, 5,52)	2,6 (2,17, 3,78)
razmerje ogroženosti ^a (95-odstotni IZ)	0,63 (0,53, 0,75)	
ORR (%) (95-odstotni IZ)^c	20,9 (17,56, 24,63)	3,7 (1,79, 6,71)
Najboljši dosežen odziv ^c		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
DoR^c		
mediana DoR (meseci) (95-odstotni IZ)	14,7 (10,55, 21,78)	6,2 (4,11, 8,31)
OS = celokupno preživetje (overall survival); IZ = interval zaupanja; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni (progression-free survival); ORR = stopnja objektivnega odziva (objective response rate); CR = popolni odziv (complete response); PR = delni odziv (partial response); DoR = trajanje odziva (duration of response); Mediane so ocenjene po Kaplan-Meierjevi metodi s 95-odstotnimi IZ, izračunanimi po Brookmeyer-Crowleyevi metodi.		
^a razmerje ogroženosti je ocenjeno na osnovi stratificiranega Coxovega modela z upoštevanjem skupine z docetakselom kot referenčne skupine		
^b stratificirano po naslednjih stratifikacijskih dejavnikih: histologija (ploščatocelična oziroma neploščatocelična), linija zdravljenja (drugolinjsko oziroma tretjelinijsko zdravljenje) in izražanje PD-L1 v tumorskih celicah (ocena PD-L1 ≥25 % oziroma <25 %).		
^c odziv je potrdil raziskovalec		

Slika 5 Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji BGB-A317-303 (analiza podatkov populacije ITT)



Rezultati analiz podatkov po vnaprej opredeljenih podskupinah kažejo konsistentne učinke zdravljenja na celokupno preživetje v prid tislelizumaba v vseh glavnih demografskih in prognostičnih podskupinah.

V preglednici 6 so navedeni rezultati za oceno učinkovitosti za celokupno preživetje na osnovi analize po vnaprej opredeljenih podskupinah glede na izražanje PD-L1 v tumorju (< 25 % TC, ≥ 25 % TC).

Preglednica 6 Rezultati za oceno učinkovitosti za celokupno preživetje glede na izražanje PD-L1 v tumorju (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) v študiji BGB-A317-303

	Skupina s tislelizumabom	Skupina z docetakselom
	n = 535	n = 270
izražanje PD-L1 v tumorskih celicah < 25 %, n	307	152
dogodki, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
mediana celokupnega preživetja (meseči) (95-odstotni IZ)	15,2 (13,4; 17,6)	12,3 (9,3; 14,3)
razmerje ogroženosti ^a (95-odstotni IZ)	0,79 (0,64; 0,99)	
izražanje PD-L1 v tumorskih celicah ≥ 25 %, n	227	115
dogodki, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
mediana celokupnega preživetja (meseči) (95-odstotni IZ)	19,3 (16,5; 22,6)	11,5 (8,2; 13,5)
razmerje ogroženosti ^a (95-odstotni CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
^a Razmerje ogroženosti in 95-odstotni IZ sta ocenjena na osnovi stratificiranega Coxovega modela.		

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom, ki vsebuje tislelizumab za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju malignih neoplazem (z izjemo neoplazem centralnega živčnega sistema ter hematopoetskega in limfatičnega tkiva) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko tislelizumaba so ocenjevali tako pri odmerjanju zdravila Tizveni v monoterapiji kot v kombinaciji s kemoterapijo.

Farmakokinetiko tislelizumaba so opredeljevali z uporabo populacijske farmakokinetične analize na podatkih o koncentraciji pri 2596 bolnikih z napredovalim rakom, ki so prejeli tislelizumab v odmerkih od 0,5 do 10 mg/kg enkrat na 2 tedna, 2,0 oziroma 5,0 mg/kg enkrat na 3 tedne ali 200 mg enkrat na 3 tedne.

Pri odmerjanju 200-miligramskih odmerkov enkrat na 3 tedne je čas, ki je potreben do doseganja 90-odstotne koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, približno 84 dni (12 tednov), razmerje kopičenja farmakokinetične izpostavljenosti tislelizumabu v stanju dinamičnega ravnovesja pa je približno 2-kratno.

Absorpcija

Tislelizumab se aplicira intravensko, zato je takoj in v celoti biološko uporaben.

Porazdelitev

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize je volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 6,42 l, kar je običajno pri monoklonskih protitelesih z majhnim obsegom porazdelitve.

Biotransformacija

Tislelizumab se predvidoma v kataboličnih procesih razgradi v majhne peptide in aminokisline.

Izločanje

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize je bil očistek tislelizumaba 0,153 l/dan z interindividualno variabilnostjo 26,3 % in geometričnim povprečjem končnega razpolovnega časa približno 23,8 dneva s koeficientom variacije (CV) 31 %.

Linearnost/nelinearnost

Pri odmernih režimih od 0,5 mg/kg do 10 mg/kg enkrat na 2 ali 3 tedne (kar vključuje odmerjanje 200 mg enkrat na 3 tedne) so opazili linearno farmakokinetiko tislelizumaba, izpostavljenost tislelizumabu pa je bila sorazmerna z velikostjo odmerka.

Posebne skupine bolnikov

V populacijski farmakokinetični analizi so ocenjevali vpliv raznih sospremenljivk na farmakokinetiko tislelizumaba. Naslednji dejavniki niso imeli klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost tislelizumabu: starost (od 18 do 90 let), telesna masa (od 32 do 130 kg), spol, rasa (bela, azijska in druge), blaga do zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), blaga do zmerna okvara jeter (vrednost celokupnega bilirubina ≤ 3 -kratnik ZMN ob katerikoli vrednosti AST) in tumorsko breme.

Okvara ledvic

Posebni študij uporabe tislelizumaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvajali. V populacijski farmakokinetični analizi uporabe tislelizumaba niso opazili klinično pomembnih razlik očistka tislelizumaba med bolniki z blago okvaro ledvic (CL_{Cr} od 60 do 89 ml/min, $n = 1046$) ali zmerno okvaro ledvic (CL_{Cr} od 30 do 59 ml/min, $n = 320$) in bolniki z normalno ledvično funkcijo ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1223$). Blaga in zmerna okvara ledvic nista imela vpliva na izpostavljenost tislelizumabu (glejte poglavje 4.2). Na osnovi majhnega števila bolnikov s hudo okvaro ledvic ($n=5$) ni mogoče zanesljivo sklepati o vplivu hude okvare ledvic na farmakokinetiko tislelizumaba.

Okvara jeter

Posebnih študij uporabe tislelizumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso izvajali. V populacijski farmakokinetični analizi uporabe tislelizumaba niso opazili klinično pomembnih razlik očistka tislelizumaba med bolniki z blago okvaro jeter (vrednost bilirubina $\leq$ ZMN in vrednost AST $>$ ZMN ali vrednost bilirubina $>1,0$ do $1,5 \times$ ZMN ob katerikoli vrednosti AST, $n = 396$) ali zmerno okvaro jeter (vrednost bilirubina $>1,5$ do $3 \times$ ZMN ob katerikoli vrednosti AST; $n=12$) in bolnikih z normalno jetrno funkcijo (vrednost bilirubina $\leq$ ZMN in vrednost AST = ZMN, $n = 2182$) (glejte poglavje 4.2). Na osnovi majhnega števila bolnikov s hudo okvaro jeter (vrednost bilirubina $>3 \times$ ZMN ob katerikoli vrednosti AST, $n = 2$), ni mogoče zanesljivo sklepati o vplivu hude okvare jeter na farmakokinetiko tislelizumaba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na opicah cinomolgus, ki so jim intravenske odmerke po 3, 10, 30 ali 60 mg/kg na vsaka 2 tedna dajali 13 tednov (7 odmerjanj), niso opazili od višine odmerka odvisne toksičnosti ali histopatoloških sprememb pri odmerjanju do 30 mg/kg enkrat na 2 tedna, kar ustreza 4,3 do 6,6-kratniku izpostavljenosti pri človeku pri kliničnem odmerjanju 200 mg.

S tislelizumabom niso izvedli nobene študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ali vpliva na plodnost pri živalih.

Študij za oceno kancerogenega potenciala ali genotoksičnosti tislelizumaba niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat dihidrat
citronska kislina monohidrat
L-histidin hidroklorid monohidrat
L-histidin
trehaloza dihidrat
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Po odprtju

Po odprtju je treba zdravilo takoj razredčiti in infundirati (za navodila za redčenje zdravila pred odmerjanjem glejte poglavje 6.6).

Po pripravi raztopine za infundiranje

Zdravilo Tizveni ne vsebuje konzervansa. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Navedenih 24 ur vključuje največ 20 ur za shranjevanje razredčene raztopine v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C), čas za ogrevanje na sobno temperaturo (25 °C ali manj) in 4 ure za izvedbo infuzije.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo.

Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja zdravila med uporabo odgovoren uporabnik sam. Razredčene raztopine se ne sme zamrzniti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml koncentrata zdravila Tizveni je na voljo v viali iz stekla tipa I s sivim klorobutilnim zamaškom, prevlečenim s fluorotekom, in tesnilnim pokrovčkom s snemno zaporko.

Zdravilo Tizveni je na voljo v posamičnih pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo, in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 2 viali (2 pakiranj po 1 vialo).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Razredčeno raztopino za infundiranje mora pripraviti zdravstveno osebje z uporabo aseptičnih tehnik.

Priprava raztopine za infundiranje

- Za en odmerek sta potrebni dve viali zdravila Tizveni.
- Viali vzemite iz hladilnika in pazite, da ju pri tem ne pretresete.
- Pred odmerjanjem vsako vialo preglejte glede vsebnosti delcev in morebitne spremembe barve. Koncentrat je bistra do nekoliko opalescentna in brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina. Če je raztopina motna, vsebuje delce ali je drugačne barve, vialo ne smete uporabiti.
- Viali nežno obračajte, ne da bi ju pri tem stresali. Iz obeh vial aspirirajte raztopino (skupno 200 mg v 20 ml) v brizgo in jo prenesite v intravensko infuzijsko vrečo, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za infundiranje, tako da pripravite razredčeno raztopino s končno koncentracijo od 2 do 5 mg/ml. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem, da ne pride do penjenja ali prekomernih strižnih obremenitev v raztopini.

Odmerjanje

- Razredčeno raztopino zdravila Tizveni aplicirajte v obliki infuzije po intravenski liniji, ki vključuje sterilni linijski ali dodaten apirogen 0,2- ali 0,22-mikrometrski filter z majhno vezavo beljakovin in površino približno 10 cm².

- Prva infuzija naj traja 60 minut. Če bolnik to dobro prenaša, je nadaljnje infuzije mogoče dajati s trajanjem 30 minut.
- Po isti infuzijski liniji sočasno ni dovoljeno dajati drugih zdravil.
- Zdravilo Tizveni se ne sme aplicirati v obliki hitre intravenske infuzije ali enkratne bolusne injekcije.
- Intravensko linijo je treba na koncu infundiranja izprati.
- Ves neporabljeni del v viali zavržete.
- Viala z zdravilom Tizveni so samo za enkratno uporabo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1797/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Nemčija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Tizveni na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki kartice za bolnika, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja ter vsemi drugimi vidiki programa.

Namen kartice za bolnika je povečati ozaveščenost bolnikov in/ali njihovih skrbnikov o znakih in simptomih, ki so pomembni za zgodnje prepoznavanje oziroma odkrivanje morebitnih imunsko pogojenih neželenih učinkov, in jih opozoriti, kdaj je treba poiskati zdravniško pomoč. Kartica za bolnika vsebuje tudi pozive za vnos kontaktnih podatkov zdravnika in za opozorilo drugim zdravnikom, da se bolnik zdravi z zdravilom Tizveni. Kartica za bolnika je zasnovana tako, da jo bolnik vedno nosi s seboj in jo predloži vsakemu zdravstvenemu delavcu, ki mu lahko pomaga.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Tizveni na trgu, vsem zdravstvenim delavcem in bolnikom, oziroma skrbnikom, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali oziroma uporabljali zdravilo Tizveni, kartice za bolnika na voljo oziroma jih bodo prejeli in bodo razdeljene zdravstvenim delavcem.

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

- opis poglavitnih znakov in simptomov imunsko pogojenih neželenih učinkov (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, endokrinopatije, imunsko pogojeni neželeni učinki na koži, nefritis in drugi imunsko pogojeni neželeni učinki) in z infuzijo povezanih reakcij ter opozorilo, kako pomembno je takojšnje obveščanje lečečega zdravnika v primeru pojava teh simptomov,
- opozorilo, kako pomembno je, da bolniki nobenih simptomov ne poskušajo zdraviti sami, ne da bi se prej posvetovali z zdravstvenim osebjem,
- opozorilo, kako pomembno je, da imajo kartico za bolnika vedno s seboj in jo pri vsakem obisku zdravstvene ustanove pokažejo zdravstvenim delavcem z izjemo zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo (npr. zdravstvenim delavcem v dejavnosti nujne medicinske pomoči),
- opozorilo, s katerim bodo zdravstveni delavci, ki zdravijo bolnika, kadar koli, tudi pri zagotavljanju nujne medicinske pomoči, obveščeni, da se bolnik zdravi z zdravilom Tizveni,
- opomnik, da lahko o vseh znanih ali domnevnih neželenih učinkih zdravil poročate tudi lokalnim regulativnim organom,
- kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo Tizveni.

Na kartici so za bolnika navedeni ključni simptomi, o katerih je treba takoj obvestiti zdravnika.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tizveni 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
tislelizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg tislelizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev citrat dihidrat, citronsko kislino monohidrat, L-histidin hidroklorid monohidrat, L-histidin, trehalozo dihidrat, polisorbit 20, vodo za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala
100 mg/10 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po redčenju.
Za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1797/001

1 viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Tizveni 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
tislelizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg tislelizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev citrat dihidrat, citronsko kislino monohidrat, L-histidin hidroklorid monohidrat, L-histidin, trehalozo dihidrat, polisorbit 20, vodo za injekcije. Za več informacij glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

Skupno pakiranje: 2 viali (2 x 1)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po redčenju.
Za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1797/002

2 viali (2 x 1)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Tizveni 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
tislelizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg tislelizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev citrat dihidrat, citronsko kislino monohidrat, L-histidin hidroklorid monohidrat, L-histidin, trehalozo dihidrat, polisorbit 20, vodo za injekcije. Za več informacij glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala. Del skupnega pakiranja. Ni namenjena ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po redčenju.
Za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1797/002

2 viali (2 x 1)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VIALI****1. IME ZDRAVILA**

Tizveni 100 mg sterilni koncentrat
tislelizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg tislelizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev citrat dihidrat, citronsko kislino monohidrat, L-histidin hidroklorid monohidrat, L-histidin, trehalozo dihidrat, polisorbit 20, vodo za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

100 mg/10 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

i.v. po redčenju
Za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Beigene Ireland Limited

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1797/001

EU/1/24/1797/002

1 viala

2 viali (2 x 1)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Tizveni 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje tislelizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Pomembno je, da imate v času zdravljenja kartico za bolnika vedno pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tizveni in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tizveni
3. Kako uporabljati zdravilo Tizveni
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tizveni
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tizveni in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tizveni je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino tislelizumab. Gre za monoklonsko protitelo, vrsto beljakovine, ki je oblikovana tako, da prepozna in se veže na posebno tarčno mesto v telesu, imenovano receptor za programirano smrt-1 (PD-1 -programmed death-1 receptor), ki se nahaja na površini celic T in B (vrste belih krvničk, ki so del imunskega sistema, naravne obrambe telesa). Ko rakave celice aktivirajo receptor PD-1, lahko ta izklopi delovanje celic T. Z blokado receptorja PD-1 zdravilo Tizveni prepreči, da bi ta izklopil vaše celice T, kar pomaga vašemu imunskemu sistemu v boju proti raku.

Zdravilo Tizveni uporabljamo pri odraslih za zdravljenje:

- nedrobnoceličnega pljučnega raka, ki se je razširil na druge dele telesa, ga še niso zdravili s kemoterapijo in ga ni mogoče odstraniti s kirurškim posegom. Pri zdravljenju te vrste raka zdravilo Tizveni uporabljamo v kombinaciji s kemoterapijo.
- nedrobnoceličnega pljučnega raka, ki se je razširil na druge dele telesa in so ga že zdravili s kemoterapijo. Pri zdravljenju te vrste raka zdravilo Tizveni uporabljamo samostojno.

Če imate kakršna koli vprašanja glede tega, kako zdravilo Tizveni deluje ali zakaj so vam ga predpisali, se obrnite na svojega zdravnika.

Zdravilo Tizveni je mogoče uporabljati v kombinaciji z drugimi protitumorskimi zdravili. Pomembno je, da preberete tudi navodilo za uporabo teh drugih zdravil. Če imate kakršna koli vprašanja glede teh zdravil, se obrnite na svojega zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tizveni

Ne uporabljajte zdravila Tizveni

- če ste alergični na tislelizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če o tem niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Tizveni se posvetujte z zdravnikom, če imate ali ste imeli kdaj prej:

- avtoimunsko bolezen (bolezen, pri kateri lasten obrambni sistem telesa napada normalne celice)
- vnetje jeter (hepatitis) ali druge težave z jetri
- vnetje ledvic (nefritis)
- pljučnico ali vnetje pljuč (pnevmonitis)
- vnetje debelega črevesa (kolitis)
- resen izpuščaj
- težave z žlezami, ki izločajo hormone (kar vključuje nadledvično žlezo, hipofizo in ščitnico)
- sladkorno bolezen tipa 1
- presaditev solidnega organa
- infuzijsko reakcijo

Če kaj od navedenega velja za vas ali če o tem niste povsem prepričani, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite zdravilo Tizveni.

Bodite pozorni na resne neželene učinke

Zdravilo Tizveni ima lahko resne neželene učinke, ki so lahko včasih smrtno nevarni in lahko povzročijo smrt. Takoj obvestite zdravnika, če v času zdravljenja z zdravilom Tizveni pride do katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- vnetje jeter (hepatitis)
- vnetje ledvic (nefritis)
- vnetje pljuč (pnevmonitis)
- vnetje debelega črevesa (kolitis)
- hude kožne reakcije: simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, izpuščaj, srbenje, pojavljanje mehurjev ali razjed v ustih ali na drugih vlažnih predelih
- težave z žlezami, ki izločajo hormone (zlasti z nadledvično žlezo, hipofizo in ščitnico): med simptomi so lahko hiter srčni utrip, izredna utrujenost, povečanje ali zmanjšanje telesne mase, omotičnost ali omedlevica, izpadanje las, občutek hladu, zaprtje, glavoboli, ki ne minejo, ali neobičajni glavoboli
- sladkorna bolezen tipa 1
- infuzijska reakcija
- vnetje mišic (miozitis)
- vnetje srčne mišice (miokarditis)
- vnetje mrežnice, ki obdaja srce (perikarditis)
- vnetje sklepov (artritis)
- vnetne bolezni, ki povzročajo bolečine v mišicah in okorelost mišic, zlasti v ramenih in kolkih (revmatična polimialgija): simptomi lahko vključujejo bolečine v ramenih, vratu, nadlakti, zadnjici, kolkah ali stegnih, okorelost prizadetih predelov, bolečine ali okorelost v zapestjih, komolcih ali kolenih
- vnetje živcev: simptomi lahko vključujejo bolečine, šibkost in ohromelost okončin (Guillain-Barréjev sindrom).

- Za več podatkov o simptomih zgoraj navedenih učinkov glejte poglavje 4 ("Možni neželeni učinki"). Če imate kakršnakoli vprašanja ali pomisleke, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Kartica za bolnika

Ključne informacije iz tega navodila za uporabo boste našli tudi v kartici za bolnika, ki vam jo je dal vaš zdravnik. Pomembno je, da kartico bolnika vedno nosite s seboj in jo v primeru znakov in simptomov, ki lahko kažejo na imunsko pogojene neželene učinke (navedeni zgoraj v poglavju »Bodite pozorni na resne neželene učinke«), pokažete zdravstvenemu delavcu zaradi hitre diagnoze in ustreznega zdravljenja.

Spremljanje v času zdravljenja z zdravilom Tizveni

Zdravnik vas bo pred in med zdravljenjem napotil na redne preiskave (teste jetrne funkcije, teste ledvične funkcije, radiografska slikanja).

Zdravnik vas bo pred in med zdravljenjem z zdravilom Tizveni napotil tudi na redne krvne preiskave za spremljanje ravni krvnega sladkorja in hormonov v telesu, kar je potrebno zato, ker zdravilo Tizveni lahko vpliva na ravni krvnega sladkorja in hormonov.

Otroci in mladostniki

Zdravila Tizveni se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Tizveni

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zeliščna zdravila in zdravila, ki ste jih dobili brez zdravniškega recepta.

Še zlasti opozorite zdravnika, če jemljete zdravila, ki zavirajo imunski sistem, kar vključuje kortikosteroide (kot je prednizon), saj ta zdravila lahko vplivajo na učinek zdravila Tizveni. Ko pa boste začeli prejemati zdravilo Tizveni, vam bo zdravnik verjetno predpisal kortikosteroide za zmanjševanje neželenih učinkov, do katerih lahko pride.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Če ste noseči, ne uporabljajte zdravila Tizveni, razen če vam ga zdravnik izrecno predpiše. Učinki uporabe zdravila Tizveni pri nosečnicah niso znani, obstaja pa možnost, da učinkovina tislelizumab, škoduje nerojenemu otroku.

- Če ste ženska, ki lahko zanosi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj 4 mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila Tizveni.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, obvestite svojega zdravnika.

Ni znano, ali zdravilo Tizveni prehaja v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Če dojite, povejte svojemu zdravniku. V času zdravljenja z zdravilom Tizveni in še najmanj 4 mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila Tizveni ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Tizveni ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Utrujenosti ali občutek šibkosti sta možna neželena učinka zdravila Tizveni. Po prejemu zdravila Tizveni ne vozite in ne upravljajte strojev, če niste prepričani, da se počutite dobro.

Zdravilo Tizveni vsebuje natrij

Če se držite diete z nizko vsebnostjo natrija, to povejte svojemu zdravniku, preden boste prejeli zdravilo Tizveni. To zdravilo vsebuje 1,6 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 1 ml koncentrata. Enkratna infuzija zdravila Tizveni vsebuje 32 mg natrija v dveh 10-mililitrskih vialah. To je enako 1,6 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo Tizveni

Zdravilo Tizveni vam bodo dajali v bolnišnici ali ambulantni pod nadzorom izkušenega zdravnika.

- Običajni dnevni odmerek zdravila Tizveni je 200 mg, ki se daje v obliki intravenske infuzije (kapanje v žilo) enkrat na 3 tedne. Prvi odmerek zdravila Tizveni boste prejeli v obliki infuzije v s trajanjem 60 minut. Če boste prvo odmerjanje dobro prenesli, lahko naslednjo infuzija traja 30 minut.
- Če prejemate zdravilo Tizveni v kombinaciji s kemoterapijo, boste najprej prejeli zdravilo Tizveni, nato pa še kemoterapijo.
- Preglejte tudi navodilo za uporabo drugih protitumorskih zdravil, da boste spoznali uporabo teh zdravil. Če imate kakršna koli vprašanja, se obrnite na svojega zdravnika.
- Zdravnik bo določil, koliko odmerjanj potrebujete.

Če izpustite odmerek zdravila Tizveni

- Takoj pokličite zdravnika, da se dogovorite za nov datum.
- Zelo pomembno je, da ne izpustite nobenega odmerjanja tega zdravila.

Če prekinete zdravljenje z zdravilom Tizveni

Če prekinete zdravljenje, se lahko zgodi, da zdravilo ne bo učinkovalo. Ne prekinite zdravljenja z zdravilom Tizveni, če se niste o tem prej pogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o zdravljenju ali o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki zdravila Tizveni so lahko resni (glejte seznam v poglavju »Bodite pozorni na resne neželene učinke« v poglavju 2 tega navodila). Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, **takoj obvestite zdravnika**.

Pri uporabi zdravila Tizveni so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (lahko prizadenejo več kot 1 od 10 oseb)

- hipotiroidizem (zmanjšano delovanje ščitnice, kar lahko povzroča utrujenost, povečanje telesne mase in spremembe kože in las)
- kašelj
- izpuščaj
- srbenje (pruritus)
- utrujenost (izčrpanost)
- zmanjšan apetit
- šibkost (spontane krvavitve ali modrice in pogoste okužbe, vročina, mrzlica in boleče grlo (anemija))
- visoka vrednost bilirubina v krvi, razgradnega produkta rdečih krvničk, ki lahko povzroči porumenelost kože in oči, kar kaže na težave z jetri
- zvišana vrednost jetrnega encima aspartat aminotransferaze v krvi
- zvišana vrednost jetrnega encima alanin aminotransferaze v krvi

Pogosti (lahko prizadenejo največ 1 od 10 oseb)

- pljučnica
- diareja
- slabost
- spontana krvavitev ali modrice (trombocitopenija)
- pogoste okužbe, vročina, mrzlica, boleče grlo ali razjede v ustih zaradi okužb (nevtropenija ali limfopenija)

- siljenje na bruhanje (slabost), bruhanje, izguba apetita, bolečine na desni strani trebuha, porumenelost kože ali beločnic v očeh, dremavost, temno obarvan urin, krvavitev ali pojavljanje modric lažje kot običajno – to so lahko simptomi težav z jetri (hepatitis)
- bolečine v sklepih (artralgija)
- bolečine v mišicah (mialgija)
- zadihanost, kašelj ali bolečine za prsnico – to so lahko simptomi težav s pljuči (pnevmonitis)
- utrujenost, oteklina na spodnjem delu vratu, bolečine v predelu pred grlom – to so lahko simptomi težav s ščitnico (tiroiditis)
- zvišana raven krvnega sladkorja, žeja, suha usta, potreba po uriniranju, ki je pogostejša kot običajno, utrujenost, povečan apetit s sočasnim hujšanjem, zmedenost, občutek slabosti, bruhanje, zadah s sadnim vonjem, oteženo dihanje ter suha in pordela koža – to so lahko simptomi hiperglikemije
- utrujenost, zmedenost, trzanje mišic, krči (hiponatriemija)
- mišična oslabeledost, mišični krči, nenormalen srčni ritem (hipokaliemija)
- hipertiroidizem (prekomerno delovanje ščitnice, ki lahko povzroči hiperaktivnost, znojenje, izgubo telesne teže in žejo)
- oteženo dihanje (dispneja)
- zvišan krvni tlak (hipertenzija)
- ranice ali razjede v ustih z vnetjem dlesni (stomatitis)
- zvišana vrednost jetrnega encima alkalne fosfataze v krvi
- zvišana vrednost encima kreatin kinaze v krvi
- zvišana vrednost kreatinina v krvi

Občasni (lahko prizadenejo največ 1 od 100 oseb)

- sprememba količine ali barve urina, bolečina pri uriniranju, bolečine v predelu ledvic – to so lahko simptomi težav z ledvicami (nephritis)
- diareja ali odvajanje blata pogostejše kot običajno, črno, smolasto, lepljivo blato, kri ali sluz na blatu, hude bolečine ali povečana občutljivost v trebuhu – to so lahko simptomi težav s črevesjem (kolitis)
- hude bolečine v zgornjem delu trebuha, slabost, bruhanje, vročina, občutljiv trebuh – to so lahko simptomi težav s trebušno slinavko (pankreatitis)
- zvišana raven krvnega sladkorja, občutek večje lakote ali žeje kot običajno, odvajanje vode pogostejše kot običajno – to so lahko simptomi sladkorne bolezni
- bolečine v mišicah, okorelost, šibkost, bolečine za prsnico ali huda utrujenost – to so lahko simptomi težav z mišicami (miozitis)
- bolečine za prsnico, hiter ali nepravilen srčni utrip, zadihanost v mirovanju ali med telesno aktivnostjo, zastajanje tekočine z otekanjem nog, gležnjev in stopal, utrujenost – to so lahko simptomi težav s srčno mišico (miokarditis)
- bolečine v sklepih, okorelost, otekanje ali rdečina ter zmanjšan obseg gibljivosti v sklepih – to so lahko simptomi težav s sklepi (arthritis)
- rdeče oči, bolečina in oteklina v očeh – to so lahko simptomi težav, ki prizadenejo uveo, plast pod beločnico očesnega zrkla (uveitis)
- adrenalna insuficienca (motnja, pri kateri nadledvični žlezi ne proizvajata dovolj določenih hormonov)
- vnetje živcev: simptomi lahko vključujejo bolečine, šibkost in paralizo v okončinah (Guillain-Barréjev sindrom)
- mrzlica ali tresenje, srbenje ali izpuščaj, rdečica, težko dihanje ali piskanje, omotica ali vročina, ki se lahko pojavijo med infuzijo ali do 24 ur po infuziji – to so lahko simptomi reakcije, povezane z infuzijo
- nizka raven levkocitov v krvi
- zvišane vrednosti hemoglobina, kalija in natrija v krvi
- znižana vrednost albumina v krvi

Redki (lahko prizadenejo največ 1 od 1000 oseb)

- bolečine za prsnico, zvišana telesna temperatura, kašelj, palpitacije – to so lahko simptomi težav z mreno, ki obdaja srce (perikarditis)

- pogosti glavoboli, spremembe vida (slabovidnost ali dvojni vid), utrujenost in/ali šibkost, zmedenost, znižan krvni tlak, omotica – to so lahko simptomi težav s hipofizo (hipofizitis)
- srbenje ali luščenje kože, kožne rane – to so lahko simptomi hudih kožnih reakcij

O naslednjih neželenih učinkih zdravila Tizveni so poročali pri uporabi zdravila Tizveni skupaj z drugimi protitumorskimi zdravili

Pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo drugih protitumorskih zdravil, ki jih prejimate, saj tudi ta zdravila lahko povzročajo neželene učinke.

Zelo pogosti (lahko prizadenejo več kot 1 od 10 oseb)

- zadihanost, kašelj ali bolečine za prsnico – to so lahko simptomi težav s pljuči (pnevmonitis)
- zvišana raven krvnega sladkorja, žeja, suha usta, potreba po uriniranju, ki je pogostejša kot običajno, utrujenost, povečan apetit s sočasnim hujšanjem, zmedenost, občutek slabosti, bruhanje, zadah s sadnim vonjem, oteženo dihanje ter suha in pordela koža - to so lahko simptomi hiperglikemije
- zmanjšano delovanje ščitnice, kar lahko povzroča utrujenost, povečanje telesne mase in spremembe kože in las (hipotiroidizem)
- prekomerno delovanje ščitnice, kar lahko povzroča hiperaktivnost, potenje, zmanjšanje telesne mase in žejo (hipertiroidizem)
- kašelj
- oteženo dihanje (dispneja)
- diareja
- izpuščaj
- bolečine v sklepih (artralgija)
- utrujenost (izčrpanost)
- zvišana vrednost jetrnega encima aspartat aminotransferaze v krvi
- zvišana vrednost jetrnega encima alanin aminotransferaze v krvi
- zvišana vrednost bilirubina v krvi, razgradnega produkta rdečih krvničk
- zvišana vrednost jetrnega encima alkalne fosfataze v krvi
- znižana vrednost hemoglobina
- znižano število naslednjih vrst krvnih celic: levkocitov, nevtrofilcev, trombocitov
- zvišane vrednosti naslednjih encimov: alanin aminotransferaze, alkalne fosfataze, aspartat aminotransferaze
- zvišana vrednost bilirubina
- zvišane vrednosti kreatin kinaze in kreatinina
- zvišana vrednost kalija
- znižane vrednosti kalija in natrija

Pogosti (lahko prizadenejo največ 1 od 10 oseb)

- občutek slabosti, bruhanje, izguba apetita, bolečine na desni strani trebuha, porumenevanje kože ali beločnic v očeh, dremavost, temno obarvan urin, krvavitev ali pojavljanje modric laže kot običajno – to so lahko simptomi težav z jetri (hepatitis)
- diareja ali odvajanje blata pogostejše kot običajno, črno, smolasto, lepljivo blato, kri ali sluz na blatu, hude bolečine ali povečana občutljivost v trebuhu – to so lahko simptomi težav s črevesjem (kolitis)
- zvišana raven krvnega sladkorja, občutek večje lakote ali žeje kot običajno, odvajanje vode pogostejše kot običajno - to so lahko simptomi sladkorne bolezni
- mraženje ali tresenje, srbenje ali izpuščaj, oblivi rdečice, zadihanost ali piskajoče dihanje, omotičnost ali zvišana telesna temperatura, ki se pojavijo med prejetjem infuzije ali v prvih 24 urah po prejemu infuzije – to so lahko simptomi infuzijske reakcije
- bolečine za prsnico, hiter ali nepravilen srčni utrip, zadihanost v mirovanju ali med telesno aktivnostjo, zastajanje tekočine z otekanjem nog, gležnjev in stopal, utrujenost - to so lahko simptomi težav s srčno mišico (miokarditis)
- bolečine v sklepih, okorelost, otekanje ali rdečina ter zmanjšan obseg gibljivosti v sklepih – to so lahko simptomi težav s sklepi (artritis)

- ranice ali razjede v ustih z vnetjem dlesni (stomatitis)
- srbenje (pruritus)
- bolečine v mišicah (mialgija)
- zvišane vrednosti hemoglobina
- zvišane vrednosti natrija

Občasni (lahko prizadenejo največ 1 od 100 oseb)

- sprememba količine ali barve urina, bolečina pri uriniranju, bolečine v predelu ledvic – to so lahko simptomi težav z ledvicami (nefritis)
- utrujenost, oteklina na spodnjem delu vratu, bolečine v predelu pred grlom - to so lahko simptomi težav s ščitnico (tiroiditis)
- hude bolečine v zgornjem delu trebuha, občutek slabosti, bruhanje, zvišana telesna temperatura, občutljivost trebuha – to so lahko simptomi težav s trebušno slinavko (pankreatitis)
- bolečine v mišicah, okorelost, šibkost, bolečine za prsnico ali huda utrujenost – to so lahko simptomi težav z mišicami (miozitis)
- resne težave z živčevjem, ki lahko povzročajo oteženo dihanje, občutek zbadanja ali mravljinčenja v prstih rok in nog ali v gležnjih oziroma zapestjih, šibkost v nogah, ki se širi v zgornji del telesa, nestabilna hoja ali nesposobnost hoje in vzpenjanja po stopnicah, oteženo premikanje obraznih mišic, kar vključuje govorjenje, žvečenje in požiranje, dvojni vid ali nezmožnost premikanja oči, težave z nadzorovanjem sečnega mehurja ali črevesja, hiter srčni utrip in ohromelost - to so lahko simptomi Guillain-Barréjevega sindroma

Če pride do katerega od zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tizveni

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra so odgovorni za pravilno shranjevanje tega zdravila in odstranjevanje neuporabljenega zdravila. Naslednje informacije so namenjene zdravstvenim delavcem.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Tizveni ne vsebuje konzervansa. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Navedenih 24 ur vključuje največ 20 ur za shranjevanje razredčene raztopine v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C), čas za ogrevanje na sobno temperaturo (25 °C ali manj) in 4 ure za izvedbo infuzije.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo.

Če se zdravila ne uporabi takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja zdravila med uporabo odgovoren uporabnik sam. Razredčene raztopine se ne sme zamrzniti.

Morebitnega neuporabljenega preostanka infuzijske raztopine ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tizveni

- Učinkovina je tislelizumab. En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg tislelizumaba.
- Ena viala vsebuje 100 mg tislelizumaba v 10 ml koncentrata.

Druge sestavine so natrijev citrat dihidrat (glejte poglavje 2, "Zdravilo Tizveni vsebuje natrij"), citronska kislina monohidrat, L-histidin hidroklorid monohidrat, L-histidin, trehaloza dihidrat, polisorbit 20 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Tizveni in vsebina pakiranja

Tizveni koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) je bistra do nekoliko opalescentna in brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina.

Zdravilo Tizveni je na voljo v posamičnih pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo, in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 2 viali (2 pakiranj po 1 vialo).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Beigene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irska

Tel. +353 1 566 7660

E-pošta: bg.ireland@beigene.com

Proizvajalec

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Španija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nuremberg

Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Viale z zdravilom Tizveni so samo za enkratno uporabo. Ena viala vsebuje 100 mg tislelizumaba.

Razredčeno raztopino za infundiranje mora pripraviti zdravstveno osebje z uporabo aseptičnih tehnik.

Priprava raztopine za infundiranje

- Za en odmerek sta potrebni dve viali zdravila Tizveni.
- Viali vzemite iz hladilnika in pazite, da ju pri tem ne pretresete.
- Pred odmerjanjem vsako vialo pregledajte glede vsebnosti delcev in morebitne spremembe barve. Koncentrat je bistra do nekoliko opalescentna in brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina. Če je raztopina motna, vsebuje delce ali je drugačne barve, vialo ne smete uporabiti.
- Viali nežno obračajte, ne da bi ju pri tem stresali. Iz obeh vial aspirirajte raztopino (skupno 200 mg v 20 ml) v brizgo in jo prenesite v intravensko infuzijsko vrečo, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za infundiranje, tako da pripravite razredčeno raztopino s končno koncentracijo od 2 do 5 mg/ml. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem, da ne pride do penjenja ali prekomernih strižnih obremenitev v raztopini.

Odmerjanje

- Razredčeno raztopino Tizveni aplicirajte v obliki infuzije po intravenski liniji, ki vključuje sterilni, apirogen 0,2- ali 0,22-mikrometrski linijski ali dodatni filter z nizko vezavo beljakovin in površino približno 10 cm².
- Prva infuzija naj traja 60 minut. Če bolnik to dobro prenaša, je nadaljnje infuzije mogoče dajati s trajanjem 30 minut.
- Po isti infuzijski liniji sočasno ni dovoljeno dajati drugih zdravil.
- Zdravilo Tizveni se ne sme aplicirati v obliki hitre intravenske infuzije ali enkratne bolusne injekcije.
- Zdravilo Tizveni ne vsebuje konzervansa. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Navedenih 24 ur vključuje največ 20 ur za shranjevanje razredčene raztopine v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C), čas za ogrevanje na sobno temperaturo (25 °C ali manj) in 4 ure za izvedbo infuzije. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja zdravila med uporabo odgovoren uporabnik sam.
- Razredčene raztopine se ne sme zamrzniti.
- Morebiten neuporabljen preostanek zdravila v viali zavrzite.
- Intravensko linijo je treba na koncu infundiranja izprati.
- Viale zdravila Tizveni so namenjene izključno enkratni uporabi.