

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoliv podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tizveni 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 10 mg tislelizumabu.

Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje 100 mg tislelizumabu.

Tislelizumab je imunoglobulin G4 (IgG4), humanizovaná monoklonální protilátka s upravenou funkcí Fc domény produkovaná v rekombinantních ovariálních buňkách křečička čínského.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 0,069 mmol (nebo 1,6 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

Roztok má pH přibližně 6,5 a osmolalitu přibližně 270 až 330 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Tizveni je indikován v kombinaci s chemoterapií obsahující pemetrexed a platinu jako první linie léčby dospělých pacientů s nespinoceulárním nemalobuněčným karcinomem plic, jejichž nádory mají expresi PD-L1 na ≥ 50 % nádorových buněk bez pozitivních mutací EGFR nebo ALK a kteří mají:

- lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní pro chirurgickou resekci nebo chemoradiaci s platinou, nebo
- metastazující NSCLC.

Tizveni je indikován v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem jako první linie léčby dospělých pacientů se spinoceulárním nemalobuněčným karcinomem plic, kteří mají:

- lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní pro chirurgickou resekci nebo chemoradiaci s platinou, nebo
- metastazující NSCLC.

Tizvenije indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po předchozí terapii založené na platině. Pacienti s EGFR mutací nebo ALK-pozitivním NSCLC mají před podáním tislelizumabu podstoupit také cílenou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Tizveni musí být zahájena a dohlížena lékařem se zkušenostmi s léčbou rakoviny.

U pacientů s nespinoceulárním nemalobuněčným karcinomem plic první linie má být léčba hodnocena na základě exprese PD-L1 v nádorových buňkách potvrzené certifikovaným testem diagnostického zdravotnického prostředku *in vitro* (viz bod 5.1).

Dávkování

Monoterapie přípravkem Tizveni

Doporučená dávka přípravku Tizveni je 200 mg podávaných intravenózní infuzí každé 3 týdny.

Kombinovaná terapie přípravkem Tizveni

Doporučená dávka přípravku Tizveni je 200 mg podávaná intravenózní infuzí každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií.

Pokud se přípravek Tizveni a chemoterapie podávají ve stejný den, má být přípravek Tizveni podán před chemoterapií. V souhrnu údajů o přípravku (SmPC) chemoterapeutického přípravku má být uvedeno dávkování, stejně jako doporučení týkající se použití kortikosteroidů jako premedikace k prevenci nežádoucích účinků souvisejících s chemoterapií.

Délka léčby

Pacienti mají být léčeni přípravkem Tizveni až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Odložení dávky nebo ukončení (viz také bod 4.4)

V monoterapii ani v kombinované léčbě se nedoporučuje snižovat dávky. Užívání Tizveni má být přerušeno nebo ukončeno, jak je popsáno v tabulce 1.

Podrobné pokyny pro zvládnání imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

Tabulka 1 Doporučené úpravy léčby přípravkem Tizveni

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Závažnost ¹	Úprava léčby přípravkem Tizveni
Pneumonitida	Stupeň 2	Vysad'te ^{2,3}
	Opakovaně stupeň 2; stupeň 3 nebo 4	Trvale ukončete ³
Hepatitida	ALT nebo AST >3 až 8 x ULN nebo celkový bilirubin >1,5 až 3 x ULN	Vysad'te ^{2,3}
	ALT nebo AST >8 x ULN nebo celkový bilirubin >3 x ULN	Trvale ukončete ³
Vyrážka	Stupeň 3	Vysad'te ^{2,3}
	Stupeň 4	Trvale ukončete ³
Závažné kožní nežádoucí účinky (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)	Podezření na SCAR, včetně SJS nebo TEN	Vysad'te ^{2,3} Při podezření na SJS nebo TEN nepokračujte v terapii, dokud není SJS/TEN vyloučen konzultací s příslušným specialistou.
	Potvrzené SCAR, včetně SJS nebo TEN	Trvale ukončete

Kolitida	Stupeň 2 nebo 3	Vysad'te ^{2,3}
	Opakovaně stupeň 3; stupeň 4	Trvale ukončete ³
Myozitida/rhabdomyolýza	Stupeň 2 nebo 3	Vysad'te ^{2,3}
	Opakovaně stupeň 3; stupeň 4	Trvale ukončete ³
Hypotyreóza	Stupeň 2, 3 nebo 4	Hypotyreóza může být zvládnuta substituční terapií bez přerušení léčby.
Hypertyreóza	Stupeň 3 nebo 4	Vysad'te ² U stupně 3 nebo 4, který se zlepšil na stupeň ≤ 2 a je kontrolován antithyroidní terapií, je možné po snížení dávky kortikosteroidů zvážit pokračování léčby přípravkem Tizveni, pokud je to indikováno. Jinak má být léčba ukončena.
Adrenální insuficience	Stupeň 2	Zvažte přerušení léčby, dokud není kontrolována HRT.
	Stupeň 3 nebo 4	Vysad'te ³ U stupně 3 nebo 4, který se zlepšil na stupeň ≤ 2 a je kontrolován HRT, je možné po snížení dávky kortikosteroidů zvážit pokračování léčby přípravkem Tizveni, pokud je to indikováno. Jinak má být léčba ukončena. ³
Hypofyzitida	Stupeň 2	Zvažte přerušení léčby, dokud není kontrolována HRT.
	Stupeň 3 nebo 4	Vysad'te ^{2,3} U stupně 3 nebo 4, který se zlepšil na stupeň ≤ 2 a je kontrolován HRT, je možné po snížení dávky kortikosteroidů zvážit pokračování léčby přípravkem Tizveni, pokud je to indikováno. Jinak má být léčba ukončena. ³
Diabetes mellitus typu 1	Diabetes mellitus typu 1 spojený s hyperglykemií stupně ≥ 3 (glukóza >250 mg/dl nebo $>13,9$ mmol/l) nebo s ketoacidózou	Vysad'te U stupně 3 nebo 4, který se při léčbě inzulinem zlepšil na stupeň ≤ 2 , je možné po dosažení metabolické kontroly zvážit pokračování léčby přípravkem Tizveni, pokud je to indikováno. Jinak má být léčba ukončena.
Nefritida s renální dysfunkcí	Stupeň 2 (kreatinin $>1,5$ až 3násobek výchozí hodnoty nebo $>1,5$ až 3 x ULN)	Vysad'te ^{2,3}
	Stupeň 3 (kreatinin >3 násobek výchozí hodnoty nebo >3 až 6 x ULN) nebo stupeň 4 (kreatinin >6 x ULN)	Trvale ukončete ³
Myokarditida	Stupeň 2, 3 nebo 4	Trvale ukončete ³
Neurologické toxicity	Stupeň 2	Vysad'te ^{2,3}
	Stupeň 3 nebo 4	Trvale ukončete ³
Pankreatitida	Pankreatitida stupně 3 nebo zvýšené hladiny sérové amylázy nebo lipázy stupně 3 nebo 4 (>2 x ULN)	Vysad'te ^{2,3}
	Stupeň 4	Trvale ukončete ³
Další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Stupeň 3	Vysad'te ^{2,3}
	Opakovaně stupeň 3; stupeň 4	Trvale ukončete ³

Další nežádoucí účinky		
Reakce související s infuzí	Stupeň 1	Zvažte premedikaci k profylaxi následných reakcí souvisejících s infuzí. Zpomalte rychlost infuze o 50 %.
	Stupeň 2	Prerušete infuzi. Obnovte infuzi, pokud dojde k vymizení nebo snížení na stupeň 1 a zpomalte rychlost infuze o 50 %.
	Stupeň 3 nebo 4	Trvale ukončete
<p>ALT = alaninaminotransferáza, AST = aspartátaminotransferáza, HRT= hormone replacement therapy, hormonální substituční terapie, SJS = Stevensův-Johnsonův syndrom, TEN = toxická epidermální nekrolýza, ULN = horní hranice normálních hodnot</p> <p>¹ Stupně toxicity jsou v souladu s Obecnými terminologickými kritérii pro nežádoucí účinky podle Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; NCI-CTCAE), verze 4.0. Stupeň hypofyzitidy je v souladu s NCI-CTCAE verze 5.0.</p> <p>² Obnovte léčbu u pacientů s úplným nebo částečným vymizením (stupeň 0 až 1) po snížení dávky kortikosteroidů po dobu alespoň 1 měsíce. Trvale ukončete, pokud není dosaženo úplného nebo částečného ústupu do 12 týdnů od zahájení podávání kortikosteroidů nebo při neschopnosti snížit dávku prednisonu (nebo ekvivalentu) na ≤ 10 mg/denně do 12 týdnů od zahájení podávání kortikosteroidů.</p> <p>³ Doporučuje se zahajovací dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu následovaná snížením na ≤ 10 mg/den (nebo ekvivalentu) v průběhu minimálně 1 měsíce, s výjimkou pneumonitidy, kde je doporučena zahajovací dávka 2 až 4 mg/kg/den.</p>		

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Tizveni u pacientů do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.8).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezené, takže nelze provést žádné doporučení ohledně dávkování u této populace (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce jater jsou příliš omezené, takže nelze provést žádné doporučení ohledně dávkování u této populace (viz bod 5.2).

Způsob podání

Tizveni je pouze k intravenóznímu podání. Podává se jako infuze a nesmí být podáván intravenózní injekcí metodou push ani ve formě bolusu. Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

První infuze má být podávána po dobu 60 minut. Pokud je dobře tolerována, následující infuze mohou být podávány po dobu 30 minut. Infuze má být podána intravenózní linkou obsahující sterilní, nepyrogenní in-line nebo add-on 0,2 nebo 0,22 mikronový filtr s nízkou vazbou proteinů.

Další léčivé přípravky nesmí být míseny nebo podávány současně ve stejné infuzní lince.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Karta pacienta

Pacienti léčení přípravkem Tizveni musí dostat kartu pacienta, aby byli informováni o rizicích imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků během léčby přípravkem Tizveni (viz také příbalová informace).

Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků během léčby přípravkem Tizveni.

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky

Během léčby tislelizumabem byly hlášeny imunitně zprostředkované nežádoucí účinky včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Většina těchto reakcí se zlepšila po přerušení podávání tislelizumabu, podání kortikosteroidů a/nebo po podpůrné péči. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky byly hlášeny také po poslední dávce tislelizumabu. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky ovlivňující více než jeden tělesný systém se mohou vyskytnout současně.

Při podezření na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky má být provedeno adekvátní zhodnocení k potvrzení etiologie nebo vyloučení alternativní etiologie včetně infekce. Podle závažnosti nežádoucího účinku má být tislelizumab vysazen a mají být podány kortikosteroidy (viz bod 4.2). Na základě omezených údajů z klinických studií může být zváženo podání dalších systémových imunosupresiv u pacientů, jejichž imunitně zprostředkované nežádoucí účinky nejsou kontrolovány podáním kortikosteroidů (viz body 4.2 a 4.8). Po zlepšení na stupeň ≤ 1 se mají začít snižovat dávky kortikosteroidů a pokračovat s tím po dobu alespoň 1 měsíce.

Imunitně zprostředkovaná pneumonitida

U pacientů léčených tislelizumabem byla hlášena imunitně zprostředkovaná pneumonitida včetně fatálních případů. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy. Pacienti s podezřením na pneumonitidu mají být radiograficky vyšetřeni a mají být vyloučeny infekční etiologie a etiologie související s onemocněním.

Pacienti s imunitně zprostředkovanou pneumonitidou mají být léčeni podle doporučení uvedených v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkovaná hepatitida

U pacientů léčených tislelizumabem byla hlášena imunitně zprostředkovaná hepatitida včetně fatálních případů. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky hepatitidy a změny jaterních funkcí. Na začátku a pravidelně v průběhu léčby mají být provedeny jaterní funkční testy.

Pacienti s imunitně zprostředkovanou hepatitidou mají být léčeni podle doporučení uvedených v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkované kožní reakce

U pacientů léčených tislelizumabem byla hlášena imunitně zprostředkovaná kožní vyrážka nebo dermatitida. U pacientů mají být sledovány podezřelé kožní reakce a vyloučeny jiné příčiny. Podle závažnosti kožních nežádoucích účinků má být léčba tislelizumabem přerušena nebo trvale ukončena, jak je doporučeno v tabulce 1 (viz bod 4.2).

U pacientů léčených tislelizumabem byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky SCAR (např. prodromy horečky, příznaky podobné chřipce, slizniční léze nebo progresivní kožní vyrážka) a vyloučeny jiné příčiny. Při podezření na SCAR (včetně závažné erythema multiforme [EM], SJS nebo TEN) má být tislelizumab vysazen a pacient odeslán ke specialistovi ke zhodnocení a léčbě. Pokud jsou potvrzeny SCAR, včetně SJS nebo TEN, tislelizumab musí být trvale vysazen (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkovaná kolitida

U pacientů léčených tislelizumabem byla hlášena imunitně zprostředkovaná kolitida, často spojená s průjmem. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky kolitidy. Musí být vyloučeny infekční etiologie a etiologie související s onemocněním.

Pacienti s imunitně zprostředkovanou kolitidou mají být léčeni podle doporučení uvedených v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkované endokrinopatie

U pacientů léčených tislelizumabem byly hlášeny imunitně zprostředkované endokrinopatie včetně poruch štítné žlázy, adrenální insuficience, hypofyzitidy a diabetu mellitu typu 1. Může být vyžadována podpůrná léčba v závislosti na specifické endokrinní poruše. V případě imunitně zprostředkovaných endokrinopatií může být nutná dlouhodobá hormonální substituční terapie (HRT).

Pacienti s imunitně zprostředkovanými endokrinopatiemi mají být léčeni podle doporučení uvedených v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Poruchy štítné žlázy

U pacientů léčených tislelizumabem byly hlášeny poruchy štítné žlázy včetně zánětu štítné žlázy, hypotyreózy a hypertyreózy. U pacientů mají být sledovány změny funkce štítné žlázy a klinické známky a příznaky poruchy štítné žlázy (na začátku léčby, pravidelně během léčby, a když je to indikováno na základě klinického hodnocení). Hypotyreóza může být léčena HRT bez přerušování léčby a bez kortikosteroidů. Hypertyreóza může být léčena symptomaticky (viz bod 4.2).

Adrenální insuficience

U pacientů léčených tislelizumabem byla hlášena adrenální insuficience. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky adrenální insuficience. Má se zvážit sledování funkce nadledvin a hladin hormonů. Pokud je to klinicky indikováno, mají být podány kortikosteroidy a HRT (viz bod 4.2).

Hypofyzitida

U pacientů léčených tislelizumabem byla hlášena hypofyzitida. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky hypofyzitidy/hypopituitarismu. Má se zvážit sledování funkce hypofýzy a hormonálních hladin. Pokud je to klinicky indikováno, mají být podány kortikosteroidy a HRT (viz bod 4.2).

Diabetes mellitus typu 1

U pacientů léčených tislelizumabem byl hlášen diabetes mellitus typu 1 včetně ketoacidózy. U pacientů se má sledovat hyperglykemie a další známky a příznaky diabetu. U diabetu mellitu typu 1 má být podán inzulín. U pacientů s těžkou hyperglykemií nebo ketoacidózou (stupeň ≥ 3) má být tislelizumab vysazen a podána antihyperglykemická léčba (viz bod 4.2). Léčba tislelizumabem může být obnovena po dosažení metabolické kontroly.

Imunitně zprostředkovaná nefritida s renální dysfunkcí

U pacientů léčených tislelizumabem byla hlášena imunitně zprostředkovaná nefritida s renální dysfunkcí. U pacientů mají být sledovány změny renální funkce (zvýšené hladiny kreatininu) a vyloučeny jiné příčiny renální dysfunkce.

Pacienti s imunitně zprostředkovanou nefritidou s renální dysfunkcí mají být léčeni podle doporučení uvedených v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky

Při léčbě tislelizumabem byly hlášeny další klinicky významné imunitně zprostředkované nežádoucí účinky: myozitida, myokarditida, artritida, polymyalgia rheumatica, perikarditida a Guillainův-Barrého syndrom (viz bod 4.8).

Pacienti s dalšími imunitně zprostředkovanými nežádoucími účinky mají být léčeni podle doporučení uvedených v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Rejekce transplantovaného solidního orgánu

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených PD-1 inhibitory hlášena rejekce transplantovaného solidního orgánu. Léčba tislelizumabem může zvýšit riziko rejekce u příjemců transplantovaného solidního orgánu. U těchto pacientů musí být zvážen přínos léčby tislelizumabem oproti riziku možné rejekce orgánu.

Reakce související s infuzí

U pacientů léčených tislelizumabem byly hlášeny těžké reakce související s infuzí (stupeň 3 nebo vyšší) (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí.

Reakce související s infuzí mají být léčeny dle doporučení v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Pacienti vyloučení z klinických studií

Z klinických studií byli vyloučeni pacienti s jakýmkoli z následujících stavů: základní výkonnostní stav podle ECOG větší nebo rovno 2, aktivní mozkové nebo leptomeningeální metastázy, aktivní autoimunitní onemocnění nebo anamnéza autoimunitního onemocnění, které může recidivovat, jakýkoli stav vyžadující systémovou léčbu kortikosteroidy (>10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu) nebo jinými imunosupresivy během 14 dnů před studijní léčbou, aktivní nebo neléčené infekce HIV, neléčení přenašeči hepatitidy B nebo hepatitidy C, anamnéza intersticiálního plicního onemocnění, podání živé vakcíny 14 dní před studijní léčbou, infekce vyžadující systémovou léčbu 14 dní před studijní léčbou, anamnéza závažné hypersenzitivity na jinou monoklonální protilátku. Vzhledem k nedostatku údajů má být tislelizumab u těchto populací používán s opatrností po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu/rizika.

Pacienti na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku

Jeden ml tohoto léčivého přípravku obsahuje 0,069 mmol (nebo 1,6 mg) sodíku. Tento léčivý přípravek obsahuje 16 mg sodíku v 10ml injekční lahvičce, což odpovídá 0,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tislelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka vylučovaná z oběhu pomocí katabolismu. Formální farmakokinetické studie interakcí jako takové nebyly provedeny. Jelikož monoklonální protilátky nejsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léčiva, nepředpokládá se ovlivnění farmakokinetiky tislelizumabu inhibicí nebo indukci těchto enzymů současně podávanými léčivými přípravky.

Na začátku léčby před zahájením podávání tislelizumabu je třeba se vyhnout použití systémových kortikosteroidů a jiných imunosupresiv s výjimkou fyziologických dávek systémových kortikosteroidů (10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu) kvůli jejich potenciální interferenci s farmakodynamickou aktivitou a účinností. Nicméně systémové kortikosteroidy a jiná imunosupresiva mohou být použity po zahájení léčby tislelizumabem k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků (viz bod 4.4). Kortikosteroidy mohou být použity také jako premedikace, pokud je tislelizumab podáván v kombinaci s chemoterapií, k profylaxi zvracení a/nebo zmírnění nežádoucích účinků souvisejících s chemoterapií.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Tislelizumab nemá být podáván ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu tislelizumabem. Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1 % otěhotnění) během léčby a ještě nejméně 4 měsíce po poslední dávce tislelizumabu.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití tislelizumabu u těhotných žen. Na základě mechanismu účinku může tislelizumab způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám.

Reprodukční studie s tislelizumabem u zvířat nebyly provedeny. U myších modelů se však ukázalo, že blokáda signalizace PD-1/PD-L1 narušuje toleranci k plodu a vede ke zvýšeným ztrátám plodu.

Je známo, že lidské IgG4 (imunoglobuliny) procházejí placentární bariérou. Tislelizumab, který je variantou IgG4, má proto potenciál k přenosu z matky na vyvíjející se plod. Ženy musí být informovány o možném riziku pro plod.

Tislelizumab lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud klinický stav ženy vyžaduje léčbu tislelizumabem.

Kojení

Není známo, zda se tislelizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Nejsou známy ani jeho účinky na kojene novorozence/děti a na tvorbu mléka.

Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků přípravku Tizveni u kojenech novorozenců/děti má být ženám doporučeno, aby během léčby a ještě nejméně 4 měsíce po poslední dávce přípravku Tizveni nekojily.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o možných účincích tislelizumabu na fertilitu. Nebyly provedeny žádné reprodukční studie a studie vývojové toxicity s tislelizumabem. Na základě 3měsíční studie toxicity po opakovaných dávkách nebyly u opic cynomolgus pozorovány žádné významné účinky na samčí a samičí reprodukční orgány, pokud byl tislelizumab podáván v dávkách 3, 10 nebo 30 mg/kg každé 2 týdny po dobu 13 týdnů (podání 7 dávek) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tizveni má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů byla po podání tislelizumabu hlášena únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost tislelizumabu v monoterapii je stanovena na základě souhrnných údajů od 1 534 pacientů s více typy nádorů, kteří dostávali 200 mg tislelizumabu každé 3 týdny. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly anémie (29,2 %), únava (22,9 %) a zvýšení aspartátaminotransferázy (20,9 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3/4 byly anémie (5,0 %), pneumonie (4,2 %), hyponatremie (2,7 %), zvýšení aspartátaminotransferázy (2,6 %), zvýšení bilirubinu v krvi (2,0 %), pneumonitida (2,0 %) a únava (2,0 %). U 1,2 % pacientů došlo k nežádoucím účinkům vedoucím k úmrtí. Nežádoucí účinky vedoucí k úmrtí byly pneumonie (0,78 %), hepatitida (0,13 %), pneumonitida (0,07 %), dyspnoe (0,07 %), snížená chuť k jídlu (0,07 %) a trombocytopenie (0,07 %). Z těchto 1 534 pacientů dostávalo 40,1 % pacientů přípravek tislelizumab déle než 6 měsíců a 22,2 % déle než 12 měsíců.

Bezpečnost tislelizumabu podávaného v kombinaci s chemoterapií je založena na datech od 497 pacientů s NSCLC. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly anémie (88,3 %), neutropenie (86,5 %), trombocytopenie (67,0 %), zvýšení alaninaminotransferázy (46,1 %), únava (43,1 %), zvýšení aspartátaminotransferázy (42,3 %), nauzea (41,4 %), snížená chuť k jídlu (40,6 %) a vyrážka (26,4 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3/4 byly neutropenie (58,6 %), trombocytopenie (18,3 %), anémie (15,7 %), pneumonie (5,0 %), pneumonitida (3,4 %), zvýšení alaninaminotransferázy (3,2 %), lymfopenie (2,8 %), vyrážka (2,6 %) a únava (2,2 %). U 1,6 % pacientů se objevily nežádoucí účinky vedoucí k úmrtí. Nežádoucí účinky vedoucí k úmrtí byly pneumonitida (0,60 %), dyspnoe (0,40 %), myokarditida (0,40 %), pneumonie (0,20 %) a hypokalemie (0,20 %). Z těchto 497 pacientů dostávalo 65,8 % pacientů tislelizumab déle než 6 měsíců a 37,8 % déle než 12 měsíců.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v souhrnném souboru údajů od pacientů léčených přípravkem Tizveni v monoterapii (n = 1 534) a v kombinaci s chemoterapií (n = 497) jsou uvedeny v tabulce 2. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající četnosti. Odpovídající kategorie četnosti pro každý nežádoucí účinek je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10 000$ až $< 1/1 000$); velmi vzácné ($< 1/10 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky přípravku Tizveni v monoterapii (n = 1 534) a v kombinaci s chemoterapií (n = 497)

	Tislelizumab monoterapie n = 1 534	Tislelizumab a chemoterapie n = 497
Nežádoucí účinek	Kategorie četnosti (všechny stupně)	Kategorie četnosti (všechny stupně)
Infekce a infestace		
Pneumonie ¹	Časté*	Velmi časté*
Poruchy krve a lymfatického systému		
Anémie ²	Velmi časté	Velmi časté
Trombocytopenie ³	Časté*	Velmi časté
Neutropenie ⁴	Časté	Velmi časté
Lymfopenie ⁵	Časté	Velmi časté

Endokrinní poruchy		
Hypotyreóza ⁶	Velmi časté	Velmi časté
Hypertyreóza ⁷	Časté	Velmi časté
Tyroiditida ⁸	Časté	Méně časté
Adrenální insuficience ⁹	Méně časté	-
Hypofyzitida ¹⁰	Vzácné	-
Poruchy metabolismu a výživy		
Hyperglykemie ¹¹	Časté	Velmi časté
Hyponatremie ¹²	Časté	Velmi časté
Hypokalemie ¹³	Časté	Velmi časté
Diabetes mellitus ¹⁴	Méně časté	Časté
Poruchy nervového systému		
Guillainův-Barrého syndrom	-	Méně časté
Poruchy oka		
Uveitida ¹⁵	Méně časté	-
Srdeční poruchy		
Myokarditida ¹⁶	Méně časté	Časté*
Perikarditida	Vzácné	-
Cévní poruchy		
Hypertenze ¹⁷	Časté	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Kašel	Velmi časté	Velmi časté
Dyspnoe	Časté*	Velmi časté*
Pneumonitida ¹⁸	Časté*	Velmi časté*
Gastrointestinální poruchy		
Nauzea	Časté	Velmi časté
Průjem ¹⁹	Časté	Velmi časté
Stomatitida ²⁰	Časté	Časté
Pankreatitida ²¹	Méně časté	Méně časté
Kolitida ²²	Méně časté	Časté
Poruchy jater a žlučových cest		
Hepatitida ²³	Časté*	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Vyrážka ²⁴	Velmi časté	Velmi časté
Pruritus	Velmi časté	Časté
Závažné kožní reakce ²⁵	Vzácné	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Artralgie	Časté	Velmi časté
Myalgie	Časté	Časté
Myozitida ²⁶	Méně časté	Méně časté
Artritida ²⁷	Méně časté	Časté
Poruchy ledvin a močových cest		
Nefritida ²⁸	Méně časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Únava ²⁹	Velmi časté	Velmi časté
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté*	Velmi časté
Vyšetření		
Zvýšená aspartátaminotransferáza	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšená alaninaminotransferáza	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšený bilirubin v krvi ³⁰	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Časté	Velmi časté
Zvýšený kreatinin v krvi	Časté	Velmi časté

Poranění, otravy a procedurální komplikace		
Reakce související s infuzí ³¹	Méně časté	Časté
1	Pneumonie zahrnuje preferované termíny (PT) pneumonie, infekce dolních cest dýchacích, bakteriální infekce dolních cest dýchacích, bakteriální pneumonie, mykotická pneumonie a pneumocystis jirovecii pneumonie.	
2	Anémie zahrnuje PT anémie a snížení hemoglobinu.	
3	Trombocytopenie zahrnuje PT trombocytopenie a snížený počet trombocytů.	
4	Neutropenie zahrnuje PT neutropenie a snížení počtu neutrofilů.	
5	Lymfopenie zahrnuje PT lymfopenie, snížený počet lymfocytů a snížené procento lymfocytů.	
6	Hypotyreóza zahrnuje preferované termíny (PT) hypotyreóza, snížený volný tyroxin, snížený volný trijodtyronin, snížený trijodtyronin, primární hypotyreóza a snížený tyroxin.	
7	Hypertyreóza zahrnuje PT hypertyreóza, snížený tyreostimulační hormon v krvi, zvýšený volný trijodtyronin, zvýšený volný tyroxin, zvýšený tyroxin a zvýšený trijodtyronin.	
8	Tyroiditida zahrnuje PT tyroiditida, autoimunitní tyroiditida a subakutní tyroiditida.	
9	Adrenální insuficience zahrnuje PT adrenální insuficience a sekundární adrenokortikální insuficience.	
10	Hypofyzitida zahrnuje PT hypofyzitidy a hypopituitarismus.	
11	Hyperglykemie zahrnuje PT hyperglykemie a glykemie zvýšená.	
12	Hyponatremie zahrnuje PT hyponatremie a snížení hladiny sodíku v krvi.	
13	Hypokalemie zahrnuje PT hypokalemie a snížení hladiny draslíku v krvi.	
14	Diabetes mellitus zahrnuje PT diabetes mellitus, diabetes mellitus typu 1, diabetická ketoacidóza a latentní autoimunní diabetes u dospělých.	
15	Uveitida zahrnuje PT uveitida a iritida.	
16	Myokarditida zahrnuje PT myokarditida, imunitně zprostředkovaná myokarditida a autoimunitní myokarditida.	
17	Hypertenze zahrnuje PT hypertenze, zvýšený krevní tlak a esenciální hypertenze.	
18	Pneumonitida zahrnuje PT pneumonitida, imunitně zprostředkované plicní onemocnění, intersticiální plicní onemocnění a organizující se pneumonie.	
19	Průjem zahrnuje PT průjem a časté vyprazdňování střev.	
20	Stomatitida zahrnuje PT stomatitida, ulcerace úst a aftózní vřed.	
21	Pankreatitida zahrnuje PT zvýšená amyláza, zvýšená lipáza a akutní pankreatitida.	
22	Kolitida zahrnuje PT kolitida a imunitně zprostředkovaná enterokolitida.	
23	Hepatitida zahrnuje PT hepatitida, abnormální jaterní funkce, imunitně zprostředkovaná hepatitida a poškození jater a autoimunitní hepatitida.	
24	Vyrážka zahrnuje PT vyrážka, makulopapulózní vyrážka, ekzém, erytematózní vyrážka, dermatitida, alergická dermatitida, papulózní vyrážka, kopřivka, erytém, kožní exfoliace, polékový kožní výsev, makulózní vyrážka, psoriáza, pustulózní vyrážka, akneiformní dermatitida, svědivá vyrážka, lichenoidní keratóza, dermatitida ruky, imunitně zprostředkovaná dermatitida, folikulární vyrážka, akutní febrilní neutrofilní dermatóza, erythema nodosum a pemfigoid.	
25	Závažná kožní reakce zahrnuje erythema multiforme.	
26	Myozitida zahrnuje PT myozitida a imunitně zprostředkovaná myozitida.	
27	Artritida zahrnuje PT artritida a imunitně zprostředkovaná artritida.	
28	Nefritida zahrnuje PT nefritida, fokálně segmentální glomeruloskleróza a imunitně zprostředkovaná nefritida.	
29	Únava zahrnuje PT únava, astenie, malátnost a letargie.	
30	Zvýšený bilirubin v krvi zahrnuje PT zvýšený bilirubin v krvi, zvýšený konjugovaný bilirubin, zvýšený nekonjugovaný bilirubin v krvi a hyperbilirubinemie.	
31	Reakce spojená s infuzí zahrnuje PT reakce spojená s infuzí a reakce přecitlivělosti způsobená infuzí.	
*včetně fatálních následků		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Údaje níže odrážejí informace o významných nežádoucích účincích tislelizumabu v monoterapii z klinických studií. Podrobnosti o významných nežádoucích účincích tislelizumabu v kombinaci s chemoterapií jsou popsány, pokud byly zaznamenány klinicky relevantní rozdíly ve srovnání s tislelizumabem v monoterapii.

Imunitně zprostředkovaná pneumonitida

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 4,3 % pacientů vyskytla imunitně zprostředkovaná pneumonitida stupně 1 (0,3 %), stupně 2 (2,0 %), stupně 3 (1,5 %), stupně 4 (0,3 %) a stupně 5 (0,2 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 3,2 měsíce (rozmezí: 1,0 den až 16,5 měsíce) a medián trvání od nástupu do vymizení byl 6,1 měsíce (rozmezí: 1+ den až 22,8+ měsíce). Symbol „+“ označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem byla trvale ukončena u 1,8 % pacientů a přerušena u 1,8 % pacientů. Pneumonitida ustoupila u 45,5 % pacientů.

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se pneumonitida vyskytovala častěji u pacientů s předchozím ozařováním hrudníku (6,3 %) než u pacientů, kteří předtím ozařování hrudníku nepodstoupili (2,8 %).

Pneumonitida se vyskytla u 9,1 % pacientů s NSCLC léčených tislelizumabem v kombinaci s chemoterapií. U pacientů s NSCLC léčených tislelizumabem v monoterapii se pneumonitida vyskytla u 6,0 % pacientů.

Imunitně zprostředkovaná hepatitida

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 1,7 % pacientů vyskytla imunitně zprostředkovaná hepatitida stupně 1 (0,1 %), stupně 2 (0,5 %), stupně 3 (0,9 %), stupně 4 (0,1 %) a stupně 5 (0,1 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 31,0 dnů (rozmezí: 8,0 dnů až 13,1 měsíců) a medián trvání od nástupu do vymizení byl 2,0 měsíce (rozmezí: 1,0 dne až 37,9+ měsíců). Symbol „+“ označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Kvůli imunitně zprostředkované hepatitidě byla léčba tislelizumabem trvale ukončena u 0,4 % pacientů a přerušena u 1,0 % pacientů. Hepatitida odezněla u 50,0 % pacientů.

Imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 1,8 % pacientů vyskytly imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky stupně 1 (0,4 %), stupně 2 (0,8 %), stupně 3 (0,3 %) a stupně 4 (0,3 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 2,5 měsíce (rozmezí: 7,0 dny až 11,6 měsíce). Medián trvání od nástupu do vymizení byl 11,2 měsíce (rozmezí: 4,0 dny až 34,0+ měsíců). Symbol „+“ označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem byla trvale ukončena u 0,3 % pacientů a přerušena u 0,5 % pacientů. Kožní nežádoucí účinky ustoupily u 51,9 % pacientů.

Imunitně zprostředkovaná kolitida

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,7 % pacientů vyskytla imunitně zprostředkovaná kolitida stupně 2 (0,6 %) a stupně 3 (0,1 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 6,0 měsíců (rozmezí: 12,0 dnů až 14,4 měsíců) a medián trvání od nástupu do vymizení byl 28,0 dnů (rozmezí: 9,0 dnů až 3,6 měsíců). Léčba tislelizumabem nebyla trvale ukončena u žádného pacienta a léčba tislelizumabem byla přerušena u 0,6 % pacientů. Kolitida ustoupila u 81,8 % pacientů.

Imunitně zprostředkovaná myozitida/rhabdomyolýza

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,9 % pacientů vyskytla imunitně zprostředkovaná myozitida/rhabdomyolýza stupně 1 (0,2 %), stupně 2 (0,3 %), stupně 3 (0,3 %) a stupně 4 (0,1 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 1,8 měsíce (rozmezí: 15,0 dnů až 17,6 měsíců) a medián trvání od nástupu do vymizení byl 2,1 měsíce (rozmezí: 5,0 dnů až 11,2+ měsíců). Symbol „+“ označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem byla trvale ukončena u 0,2 % pacientů a léčba tislelizumabem byla přerušena u 0,7 % pacientů. Myozitida/rhabdomyolýza ustoupila u 57,1 % pacientů.

Imunitně zprostředkované endokrinopatie

Poruchy štítné žlázy

Hypotyreóza:

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 7,6 % pacientů vyskytla hypotyreóza stupně 1 (1,4 %), stupně 2 (6,1 %) a stupně 4 (0,1 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 3,7 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 16,6 měsíců). Medián trvání od nástupu do vymizení byl 15,2 měsíce (rozmezí: 12,0 dnů až 28,6+ měsíců). Symbol „+“ označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem nebyla u žádného pacienta trvale ukončena a u 0,4 % pacientů byla přerušena. Hypotyreóza ustoupila u 31,9 % pacientů.

Hypertyreóza:

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,3 % pacientů vyskytla hypertyreóza stupně 1 (0,1 %) a stupně 2 (0,3 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 31,0 dne (rozmezí: 19,0 dnů až 14,5 měsíců). Medián trvání od nástupu do vymizení byl 1,4 měsíce (rozmezí: 22 dnů až 4,0+ měsíce). Symbol „+“ označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem byla trvale ukončena u 0,1 % a nebyla přerušena u žádného pacienta. Hypertyreóza ustoupila u 80,0 % pacientů.

Tyroiditida:

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,8 % pacientů vyskytl zánět štítné žlázy stupně 1 (0,2 %) a stupně 2 (0,6 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 2,0 měsíce (rozmezí: 20,0 dnů až 20,6 měsíců). Medián trvání od nástupu do vymizení nebylo možné na základě aktuálně dostupných údajů vyhodnotit (rozmezí: 22,0 dnů až 23,1+ měsíců). Symbol „+“ označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem nebyla u žádného pacienta trvale ukončena a u 0,1 % pacientů byla přerušena. Tyroiditida ustoupila u 16,7 % pacientů.

Adrenální insuficience

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,3 % pacientů vyskytla adrenální insuficience stupně 2 (0,1 %), stupně 3 (0,1 %) a stupně 4 (0,1 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 3,1 měsíce (rozmezí: 1,3 měsíce až 11,6 měsíců). Medián trvání od nástupu do vymizení nebylo možné na základě aktuálně dostupných údajů vyhodnotit (rozmezí: 1 měsíc až 6,5+ měsíce). Symbol „+“ označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem nebyla u žádného pacienta trvale ukončena a u 0,2 % pacientů byla přerušena. Adrenální insuficience se vyřešila u 25,0 % pacientů.

Hypofyzitida

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,1 % pacientů vyskytl hypopituitarismus (stupeň 2).

Diabetes mellitus typu 1

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,4 % pacientů vyskytl diabetes mellitus typu 1 stupně 1 (0,1 %) a stupně 3 (0,3 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 2,5 měsíce (rozmezí: 33,0 dnů až 13,8 měsíců). Medián trvání od nástupu do vymizení nebylo možné na základě aktuálně dostupných údajů vyhodnotit (rozmezí: 4,0 dny až 19,9+ měsíců). Symbol „+“ označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem byla trvale ukončena u 0,1 % pacientů a u 0,1 % pacientů byla přerušena. Diabetes mellitus typu 1 ustoupil u 16,7 % pacientů.

Imunitně zprostředkovaná nefritida a renální dysfunkce

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,7 % pacientů vyskytla imunitně zprostředkovaná nefritida a renální dysfunkce stupně 2 (0,3 %), stupně 3 (0,2 %), stupně 4 (0,1 %) a stupně 5 (0,1 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 1,2 měsíce (rozmezí: 3,0 dny až 5,7 měsíců). Medián trvání od nástupu do vymizení byl 1,9 měsíců (rozmezí: 3,0+ dny až 16,2+ měsíců). Symbol „+“ označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem byla trvale ukončena u 0,3 % pacientů a u 0,3 % pacientů byla přerušena. Imunitně zprostředkovaná nefritida a renální dysfunkce ustoupily u 50,0 % pacientů.

Imunitně zprostředkovaná myokarditida

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,5 % pacientů vyskytla imunitně zprostředkovaná myokarditida stupně 1 (0,1 %), stupně 2 (0,1 %), stupně 3 (0,2 %) a stupně 4 (0,1 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 1,6 měsíců (rozmezí: 14,0 dnů až 6,1 měsíců) a medián trvání od nástupu do vymizení byl 5,1 měsíců (rozmezí: 4,0 dnů až 7,6 měsíců). Léčba tislelizumabem byla trvale ukončena u 0,3 % pacientů a u 0,2 % pacientů byla přerušena. Myokarditida ustoupila u 57,1 % pacientů.

Myokarditida se vyskytla u 1,4 % pacientů léčených tislelizumabem v kombinaci s chemoterapií, včetně stupně 5 (0,4 %).

Reakce související s infuzí

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 3,5 % pacientů vyskytly reakce související s infuzí, včetně reakcí stupně 3 (0,3 %). Léčba tislelizumabem byla trvale ukončena u 0,1 % pacientů a u 0,5 % pacientů byla přerušena.

Laboratorní abnormality

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii byl podíl pacientů, u kterých došlo k posunu laboratorních odchylek od výchozí hodnoty ke stupni 3 nebo 4, následující: 0,1 % mělo zvýšený hemoglobin, 4,4 % snížený hemoglobin, 0,9 % snížené leukocyty, 8,5 % snížené lymfocyty, 0,07 % zvýšené lymfocyty, 1,7 % snížené neutrofily, 1,1 % snížené trombocyty, 2,0 % zvýšenou alaninaminotransferázu, 0,4 % snížený albumin, 2,3% zvýšenou alkalickou fosfatázu, 3,2 % zvýšenou aspartátaminotransferázu, 2,2 % zvýšený bilirubin, 2,0 % zvýšenou kreatinínázu, 0,9 % zvýšený kreatinin, 0,9 % zvýšený draslík, 2,2 % snížený draslík, 0,1 % zvýšený sodík, 5,7 % snížený sodík.

U pacientů léčených tislelizumabem v kombinaci s chemoterapií byl podíl pacientů, u kterých došlo k posunu laboratorních odchylek od výchozí hodnoty ke stupni 3 nebo 4, následující: 14,2 % mělo snížený hemoglobin, 17,3 % snížené leukocyty, 41,2 % snížené neutrofily, 4,6 % snížené trombocyty destičky, 3,1 % zvýšenou alaninaminotransferázu, 0,9 % zvýšenou alkalickou fosfatázu, 3,4 % zvýšenou aspartátaminotransferázu, 0,6 % zvýšený bilirubin, 1,6 % zvýšenou kreatinínázu, 2,5 % zvýšený kreatinin, 2,8 % zvýšený draslík, 10,2 % snížený draslík, 0,6 % zvýšený sodík, 18,9 % snížený sodík.

Imunogenita

Z 1 916 pacientů, u kterých bylo možné hodnotit protilátky proti léku (antidrug antibodies, ADA) a byli léčeni doporučenou dávkou 200 mg každé 3 týdny, mělo 18,3 % pacientů pozitivní ADA vznikající při léčbě a u 0,9 % pacientů byly zachyceny neutralizační protilátky (NAb). Populační farmakokinetická analýza ukázala, že stav ADA byl statisticky signifikantní proměnnou clearance. Zdá se však, že přítomnost ADA proti tislelizumabu vznikající při léčbě nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku nebo účinnost.

Mezi pacienty s ADA-hodnotou byla pozorována následující míra výskytu nežádoucích účinků (adverse event, AE) u ADA-pozitivní populace ve srovnání s ADA-negativní populací: AE stupně ≥ 3 byl 50,9 % oproti 39,3 %, závažné nežádoucí účinky (SAE) 37,1 % oproti 29,7 %, AE vedoucí k přerušení léčby 10,8 % oproti 10,2 %: (pro monoterapii); AE stupně ≥ 3 byl 85,6 % oproti 78,2 %, SAE 45,9 % oproti 38,2 %, AE vedoucí k ukončení léčby byl 13,5 % oproti 13,3 % (pro kombinovanou léčbu). Pacienti, u kterých se objevily ADA související s léčbou, měli na počátku léčby tendenci mít celkově horší zdravotní stav a charakteristiky onemocnění, což může zkreslit interpretaci analýzy bezpečnosti. Dostupné údaje neumožňují vyvodit pevné závěry o možných vzorcích nežádoucích účinků léčiv.

Starší pacienti

Mezi pacienty ve věku <65 let a pacienty ve věku mezi 65 a 74 roky nebyly při monoterapii tislelizumabem pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti. Údaje o pacientech ve věku 75 let a více jsou příliš omezené na to, aby bylo možné vyvodit závěry ohledně této populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici informace o předávkování tislelizumabem. V případě předávkování je třeba u pacientů pečlivě sledovat známky a příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Monoklonální protilátky a konjugáty protilátka-léčivo, ATC kód: L01FF09

Mechanismus účinku

Tislelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka třídy imunoglobulinu G4 (IgG4), která se váže na extracelulární doménu lidského PD-1. Kompetitivně blokuje vazbu PD-L1 i PD-L2, čímž inhibuje negativní signalizaci zprostředkovanou PD-1 a zvyšuje funkční aktivitu T buněk v *in vitro* buněčných testech.

Klinická účinnost a bezpečnost

Nemalobuněčný karcinom plic

První linie léčby nespinoceulárního NSCLC: BGB-A317-304

BGB-A317-304 byla randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze III k hodnocení účinnosti a bezpečnosti tislelizumabu v kombinaci s platinou a pemetrexedem oproti léčbě platinou a pemetrexedem samostatně jako první linie léčby pacientů dosud neléčených chemoterapií s lokálně pokročilým nespinoceulárním NSCLC, kteří nebyli vhodní k chirurgické resekcii nebo chemoradiaci s platinou, nebo pacientů s metastazujícím nespinoceulárním NSCLC.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivními mozgovými nebo leptomeningeálními metastázami, známými EGFR mutacemi nebo ALK translokacemi citliví na dostupnou cílenou inhibitorovou léčbu, s aktivním autoimunitním onemocněním nebo jakýmkoli stavem vyžadujícím systémovou léčbu kortikosteroidy (>10 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně) nebo jinými imunosupresivy.

Celkem 334 pacientů bylo randomizováno (2:1) do skupiny léčené tislelizumabem v dávce 200 mg kombinovaným s pemetrexedem v dávce 500 mg/m² a karboplatinou AUC 5 mg/ml/min nebo cisplatinou v dávce 75 mg/m² (T+PP rameno, n = 223) nebo pemetrexedem v dávce 500 mg/m² a karboplatinou AUC 5 mg/ml/min nebo cisplatinou v dávce 75 mg/m² (PP rameno, n = 111). Výběr platiny (cisplatinou nebo karboplatinou) byl na uvážení zkoušejícího.

Léčba byla podávána ve 3týdenním cyklu. Po podání 4, 5 nebo 6 cyklů chemoterapie nebo tislelizumabu v kombinaci s chemoterapií podle uvážení zkoušejícího dostávali pacienti v rameni T+PP tislelizumab 200 mg v kombinaci s pemetrexedem v dávce 500 mg/m² ve 3týdenním cyklu až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, přičemž pacienti v rameni PP dostávali samotný pemetrexed v dávce 500 mg/m² až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti s progresí onemocnění potvrzenou nezávislou hodnotící komisí (independent review committee, IRC) dostali možnost přejít na monoterapii tislelizumabem ve 3týdenním cyklu.

Randomizace byla stratifikována podle exprese PD-L1 v nádorových buňkách (TC) (<1 % versus 1 % až 49 % versus ≥50 %) a stadia onemocnění (IIIB versus IV) klasifikovaného podle 7. vydání manuálu pro hodnocení stadií rakoviny Amerického výboru pro rakovinu (AJCC). Exprese PD-L1 byla hodnocena v centrální laboratoři pomocí testu Ventana PD-L1 (SP263), který identifikoval barvení PD-L1 na nádorových buňkách. Hodnocení nádorů bylo provedeno každých 6 týdnů po dobu prvních 6 měsíců, poté každých 9 týdnů po dobu dalších 6 měsíců, a poté každých 12 týdnů.

Výchozí charakteristiky pacientů ze studie BGB-A317-304 byly: medián věku 61 let (rozmezí: 25 až 75), 29 % bylo ve věku 65 let nebo starších; 74 % muži; 100 % Asijci (všichni zařazení v Číně); 23,4 % mělo ECOG skóre výkonnosti 0 a 76,6 % ECOG skóre výkonnosti 1; 18,3 % bylo ve stadiu onemocnění IIIB; 26,6 % s neznámým stavem přeskupení ALK a 73,4 % bez přeskupení ALK; 36,2 % nikdy nekouřilo; 5,4 % mělo mozkové metastázy. Charakteristiky věku, pohlaví, ECOG skóre výkonnosti, kuřácký status, skóre PD-L1 TC a předchozí protinádorové léčby byly dobře vyvážené.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS) dle kritérií RECIST v1.1 hodnocené nezávislou hodnotící komisí v ITT (intent-to-treat) analýze. Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly celkové přežití (OS), míra objektivní odpovědi (ORR) a délka trvání odpovědi (DoR) hodnocené IRC a zkoušejícím.

Studie splnila svůj primární cílový parametr v průběžné analýze (datum uzávěrky sběru dat 23. ledna 2020 a medián doby sledování studie 9,8 měsíců) ukazující statisticky významné zlepšení PFS u T+PP v porovnání s PP. Stratifikovaný poměr rizik byl 0,65 (95% CI: 0,47, 0,91; p = 0,0054), s mediánem PFS 9,7 měsíce u T+PP a 7,6 měsíce u PP.

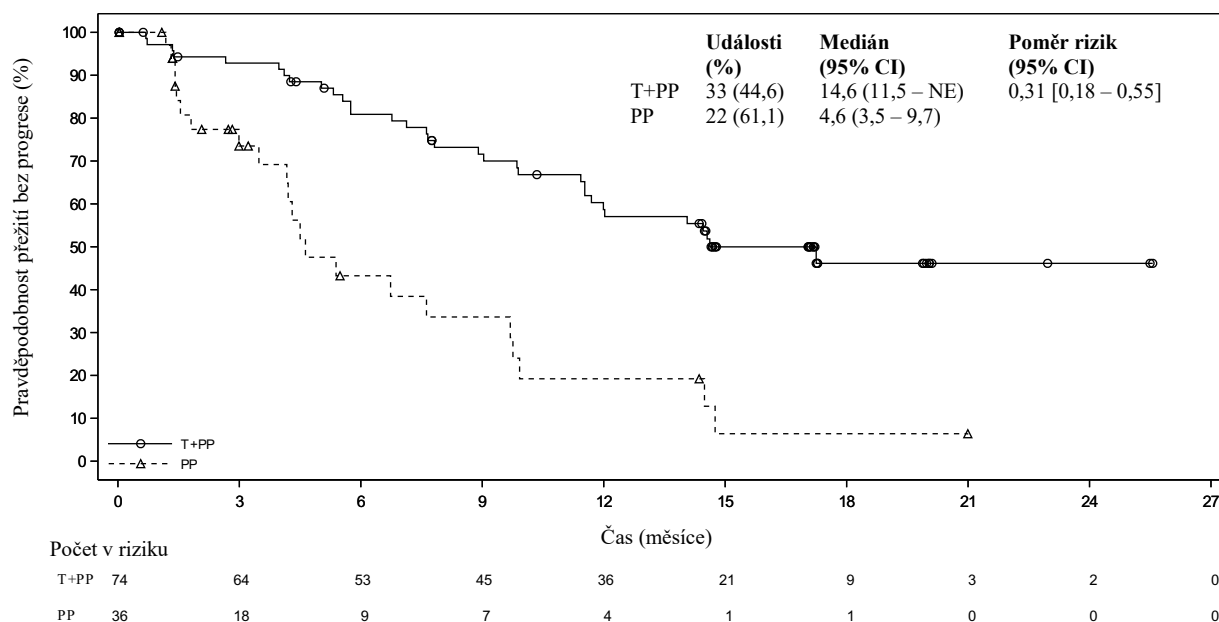
Výsledky účinnosti konečné analýzy (datum uzávěrky sběru dat 26. října 2020 a medián doby sledování studie 16,1 měsíce) byly konzistentní s výsledky průběžné analýzy.

Z 334 pacientů studie BGB-A317-304 mělo 110 (33 %) pacientů expresi PD-L1 v nádorových buňkách ≥ 50 %. Z toho 74 pacientů bylo ve skupině s tislelizumabem a chemoterapií a 36 pacientů ve skupině s placebem a chemoterapií. Výsledky účinnosti u pacientů s expresí PD-L1 v nádorových buňkách ≥ 50 % z konečné analýzy jsou uvedeny v tabulce 3 a Kaplan-Meierova křivka pro PFS a OS je uvedena na obrázcích 1 a 2.

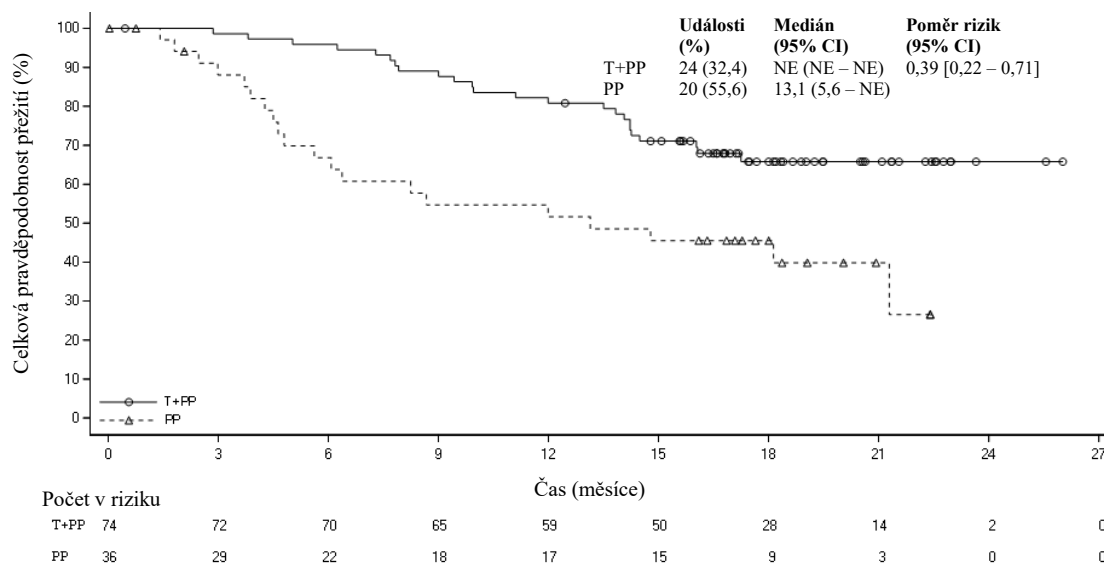
Tabulka 3 Výsledky účinnosti ze studie BGB-A317-304 u pacientů s expresí PD-L1 $\geq 50\%$

Cílový parametr	Tislelizumab + pemetrexed + platina (n = 74)	Pemetrexed + platina (n = 36)
PFS		
Události, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	14,6 (11,5; NE)	4,6 (3,5; 9,7)
Stratifikovaný poměr rizik ^{a, b} (95% CI)	0,31 (0,18; 0,55)	
OS		
Úmrtí, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Medián OS (měsíce) (95% CI)	NE (NE, NE)	13,1 (5,6; NE)
Stratifikovaný poměr rizik ^{a, b} (95% CI)	0,39 (0,22; 0,71)	
Nejlepší celková odpověď, n (%)^c		
ORR^b, n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95% CI ^c	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
CR, n (%)	7 (9,5)	0 (0,0)
PR, n (%)	45 (60,8)	11 (30,6)
DoR^b		
Medián DoR (měsíce) (95% CI)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)
PFS = přežití bez progresce; CI = interval spolehlivosti; OS = celkové přežití; ORR = míra objektivní odpovědi; CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď; DoR = délka trvání odpovědi; NE = nelze odhadnout. Mediány byly hodnoceny metodou Kaplan-Meiera s 95% CI odhadnutými metodou Brookmeyera a Crowleyho. a Poměr rizik byl odhadnut ze stratifikovaného Coxova modelu se skupinou pemetrexed+platina jako referenční skupinou a stratifikovanou podle stadia onemocnění (IIIB oproti IV). b PFS vychází z hodnocení IRC a ORR/DoR z potvrzené odpovědi IRC. c 95% CI byl vypočten za použití metody Cloppera-Pearsona.		

Obrázek 1 Kaplan-Meierova křivka PFS u BGB A317 304 u pacientů s PD-L1 $\geq 50\%$.



Obrázek 2 Kaplan-Meierova křivka OS u BGB-A317-304 u pacientů s PD-L1 ≥ 50 %.



První linie léčby spinocelulárního NSCLC: BGB-A317-307

BGB-A317-307 byla randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze 3 porovnávající účinnost a bezpečnost tislelizumabu v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou nebo nab-paklitaxelem a karboplatinou oproti paklitaxelu s karboplatinou samostatně jako první linie léčby pacientů, kteří nepodstoupili chemoterapii, s lokálně pokročilým spinocelulárním NSCLC, a kteří nebyli vhodní pro chirurgickou resekci nebo chemoradiaci s platinou, nebo pacientů s metastazujícím spinocelulárním NSCLC.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivními mozgovými nebo leptomeningeálními metastázami, známými EGFR mutacemi nebo ALK translokacemi citliví na dostupnou cílenou inhibitorovou terapii, s aktivním autoimunitním onemocněním nebo jakýmkoli stavem vyžadujícím systémovou léčbu kortikosteroidy (>10 mg denně prednisonu nebo ekvivalentu) nebo jinými imunosupresivními léky.

Celkem 360 pacientů bylo randomizováno (1:1:1) k léčbě tislelizumabem v dávce 200 mg v kombinaci s paklitaxelem v dávce 175 mg/m² a karboplatinou AUC 5 mg/ml/min (T+PC rameno, n = 120) nebo tislelizumabem v dávce 200 mg v kombinaci s nab-paklitaxelem v dávce 100 mg/m² a karboplatinou AUC 5 mg/ml/min (T+nPC rameno, n = 119) nebo paklitaxelem v dávce 175 mg/m² a karboplatinou AUC 5 mg/ml/min (PC rameno, n = 121).

Léčba byla podávána v 3týdenním cyklu, dokud pacient nedokončil podávání 4 až 6 cyklů chemoterapie nebo tislelizumabu v kombinaci s chemoterapií podle uvážení zkoušejícího. Pacienti v ramenech T+nPC a T+PC dostávali tislelizumab až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti s progresí onemocnění v ramenu PC dostali možnost přestoupit do skupiny léčené tislelizumabem v monoterapii v 3týdenním cyklu.

Randomizace byla stratifikována podle exprese PD-L1 v nádorových buňkách (TC) (<1 % versus 1 % až 49 % versus ≥50 %) a stadia nádoru (IIIB versus IV) klasifikovaného podle 7. vydání manuálu pro hodnocení stadií rakoviny Amerického výboru pro rakovinu (AJCC). Exprese PD-L1 byla hodnocena v centrální laboratoři pomocí testu Ventana PD-L1(SP263), který identifikoval barvení PD-L1 na nádorových buňkách. Hodnocení nádoru bylo provedeno každých 6 týdnů v prvních 6 měsících, dále každých 9 týdnů po zbytek prvního roku a později každých 12 týdnů až do progresse onemocnění.

Základní charakteristiky sledované populace byly: medián věku 62,0 let (rozmezí: 34 až 74), 35,3 % ve věku 65 let nebo starších; 91,7 % muži; 100 % Asijci (všichni zařazení v Číně), 23,6 % se skóre výkonnosti ECOG 0 a 76,4 % se skóre výkonnosti ECOG 1; 33,9 % mělo při zahájení stadium nemoci IIIB a 66,1 % stadium IV; 16,4 % pacientů nikdy nekouřilo; 38,3 % mělo skóre PD-L1 v nádorových buňkách <1%, 25,3 % skóre PD-L1 TC ≥ 1 % a ≤ 49 %, 34,7 % skóre PD-L1 TC ≥ 50 %. Charakteristiky věk, pohlaví, ECOG skóre výkonnosti, stadium nádoru, kuřácký status, skóre PD-L1 TC a předchozí protinádorová léčba byly v obou léčebných ramenech vyvážené.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené IRC za pomoci kritérií RECIST v1.1 v ITT analýze, který měl být testován postupně v ramenech T+PC versus PC a ramenech T+nPC versus PC. Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly celkové přežití (OS), míra objektivní odpovědi (ORR) a trvání odpovědi (DoR) dle hodnocení IRC a dle zkoušejícího.

Studie splnila svůj primární cílový parametr v průběžné analýze (datum uzávěrky sběru dat 6. prosince 2019 a medián doby sledování studie 8,4 měsíců) ukazující statisticky významné zlepšení PFS při léčbě tislelizumabem v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou (T+PC rameno) a tislelizumabem v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou (T+nPC rameno) ve srovnání s paklitaxelem a karboplatinou samostatně (PC rameno). Stratifikovaný HR (rameno T+PC versus rameno PC) byl 0,48 (95% CI: 0,34, 0,69; p <0,0001). Stratifikovaný HR (rameno T+nPC versus rameno PC) byl 0,45 (95% CI: 0,32, 0,64; p <0,0001). Medián PFS byl 7,6 měsíce v rameni T+PC, 7,6 měsíce v rameni T+nPC a 5,4 měsíce v rameni PC.

Závěrečná analýza (datum uzávěrky sběru dat 30. září 2020 a medián doby sledování studie 16,7 měsíců) vykazala konzistentní výsledky průběžné analýzy.

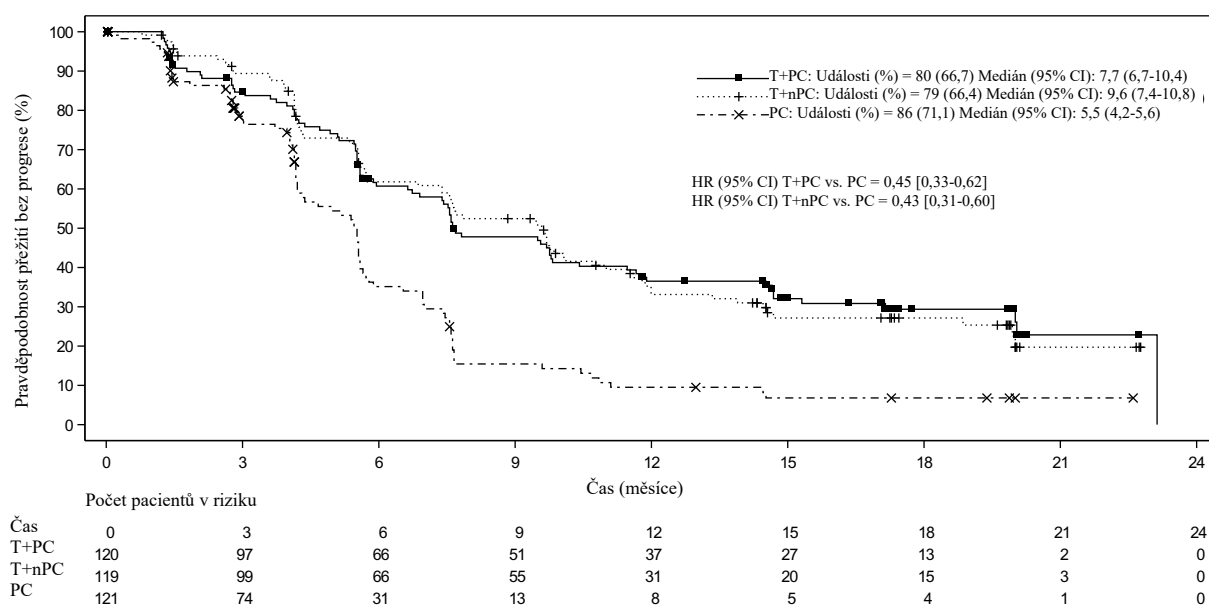
Výsledky účinnosti ze závěrečné analýzy jsou uvedeny v tabulce 4, obrázku 3 a obrázku 4.

Tabulka 4 Výsledky účinnosti ze studie BGB-A317-307

Cílový parametr	Tislelizumab + paklitaxel + karboplatina (n = 120)	Tislelizumab + nab-paklitaxel + karboplatina (n = 119)	Paklitaxel + karboplatina (n = 121)
PFS			
Události, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Stratifikovaný poměr rizik ^a (95% CI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
OS			
Úmrtí, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Medián OS (měsíce) (95% CI)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Stratifikovaný poměr rizik (95% CI)	0,68 (0,45; 1,01)	0,75 (0,50; 1,12)	-
ORR^b			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95% CI	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
CR, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
PR, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
DoR^b			
Medián DoR (měsíce) (95% CI)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)
PFS = přežití bez progresu; CI = interval spolehlivosti; OS = celkové přežití; ORR = míra objektivní odpovědi; CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď; DoR = délka trvání odpovědi; NE = nelze odhadnout.			
a Stratifikováno podle stratifikačních faktorů: stadium onemocnění (IIIB versus IV) a exprese PD-L1 v nádorových buňkách (≥ 50 % TC versus 1 % až 49 % TC versus <1 % TC).			
b PFS vychází z hodnocení IRC a ORR/DoR z potvrzené odpovědi IRC.			

Obrázek 3 Kaplan-Meierova křivka PFS ve studii BGB-A317-307 dle IRC

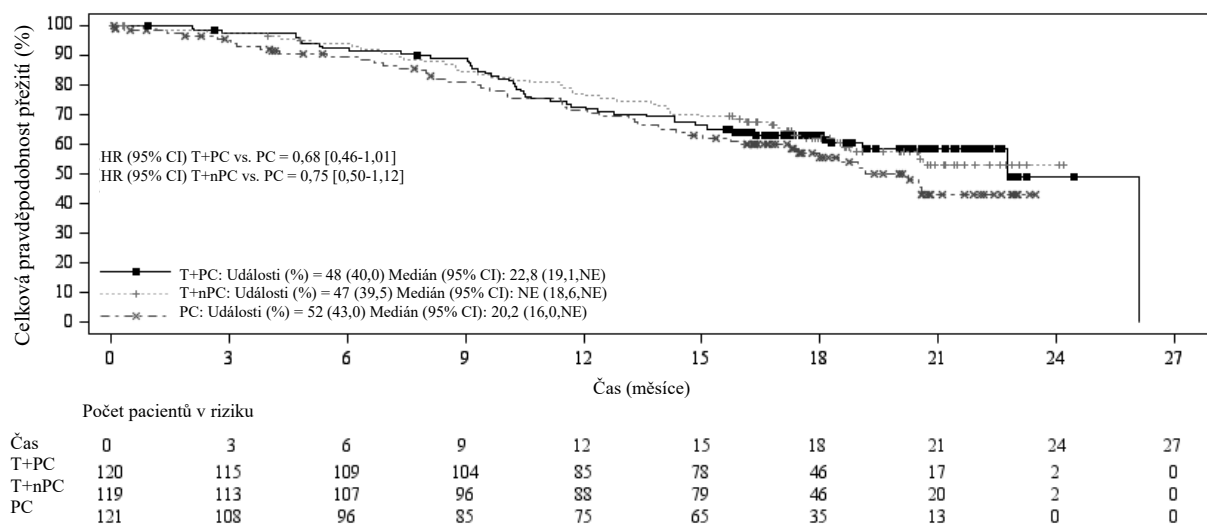
Rameno T+PC versus T+nPC versus PC



CI = interval spolehlivosti; T+PC = tislelizumab+paklitaxel+karboplatina; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaxel+karboplatina; PC = paklitaxel+karboplatina.

Obrázek 4 Kaplan-Meierova křivka OS ve studii BGB-A317-307

Rameno T+PC oproti ramenu T+nPC oproti ramenu PC



CI = interval spolehlivosti; T+PC = tislelizumab+paklitaxel+karboplatina; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaxel+karboplatina; PC = paklitaxel+karboplatina; NE = nelze odhadnout.

Analýza podskupin prokázala konzistentní účinek léčby pro PFS napříč hlavními demografickými a prognostickými podskupinami, včetně exprese PD-L1 <1 %, 1 až 49 % a ≥50 % a stadií onemocnění IIIB a IV:

- pro T+PC, s HR PFS 0,57 (95% CI, HR = 0,34; 0,94) pro PD-L1 <1 %, 0,40 (95% CI, HR = 0,21; 0,76) pro 1 až 49 % a 0,44 (95% CI, HR = 0,26; 0,75) pro ≥50 %.
- pro T+nPC, s HR PFS 0,65 (95% CI, HR = 0,40; 1,06) pro PD-L1 <1 %, 0,40 (95% CI, HR = 0,22; 0,74) pro 1 až 49 % a 0,33 (95% CI, HR = 0,18; 0,59) pro ≥50 %.

Druhá linie léčby NSCLC: BGB-A317-303

BGB-A317-303 byla randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze III hodnotící účinnost a bezpečnost tislelizumabu ve srovnání s docetaxelem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC (spinoceleulární nebo nespinoceleulární), u kterých se vyskytla progresse onemocnění při nebo po předchozím režimu založeném na platině.

Ze studie byli vyloučeni pacienti se známou EGFR mutací nebo přeskupením ALK, předchozí léčbou PD-(L)1 inhibitory nebo CTLA-4 inhibitory, aktivním autoimunitním onemocněním nebo jakýmkoli stavem vyžadujícím systémovou léčbu kortikosteroidy (>10 mg denně prednisonu nebo ekvivalentu) nebo jinými imunopresivními léky.

Celkem 805 pacientů bylo randomizováno (2:1) do skupiny léčené tislelizumabem v dávce 200 mg intravenózně každé 3 týdny (n = 535) nebo docetaxelem v dávce 75 mg/m² intravenózně každé 3 týdny (n = 270). Randomizace byla stratifikována podle histologie (spinoceleulární versus nespinoceleulární), linie léčby (druhá versus třetí linie) a exprese PD-L1 v nádorových buňkách (TC) ($\geq 25\%$ versus $< 25\%$). Podávání docetaxelu a tislelizumabu pokračovalo až do progresse onemocnění hodnocené zkoušejícím dle kritérií RECIST v1.1 nebo nepřijatelné toxicity. Exprese PD-L1 byla hodnocena v centrální laboratoři pomocí testu Ventana PD-L1 (SP263), který identifikoval barvení PD-L1 na nádorových buňkách. Hodnocení nádoru bylo provedeno každých 9 týdnů po dobu 52 týdnů od randomizace a poté pokračovalo každých 12 týdnů. Po ukončení léčby byl stav přežití sledován každé 3 měsíce.

Výchozí charakteristiky sledované populace byly: medián věku 61 let (rozmezí: 28 až 88), 32,4 % ve věku 65 let nebo starších, 3,2 % ve věku 75 let nebo starších; 77,3 % muži; 17,0 % běloši a 79,9 % Asijci; 20,6 % mělo ECOG skóre výkonnosti 0 a 79,4 % ECOG skóre výkonnosti 1; 85,5 % mělo metastazující onemocnění; 30,3 % pacientů nikdy nekouřilo. 46,0 % pacientů mělo histologicky spinoceleulární a 54,0 % nespinoceleulární typ nádoru; 65,8 % s divokým typem a 34 % s neznámým stavem EGFR mutace; 46,1 % s divokým typem a 53,9 % s neznámým stavem ALK a 7,1 % mělo dříve léčené mozkové metastázy.

Celkem 57,0 % pacientů mělo skóre PD-L1 TC $< 25\%$ a 42,5 % mělo skóre PD-L1 TC $\geq 25\%$. Všichni pacienti již dříve podstoupili terapii režimem s platinovým dubletem: 84,7 % pacientů mělo jednu předchozí léčbu a 15,3 % pacientů mělo dvě předchozí léčby.

Dvojí primární cílové parametry účinnosti byly OS v souborech ITT a PD-L1 TC skóre $\geq 25\%$. Dalšími cílovými parametry účinnosti byly PFS, ORR a DoR hodnocené zkoušejícím.

BGB-A317-303 splnila oba dvojí primární cílové parametry OS v analýzách skupin ITT a PD-L1 $\geq 25\%$. V předem specifikované průběžné analýze (datum uzávěrky sběru dat 10. srpna 2020 s mediánem doby sledování 11,7 měsíců) bylo pozorováno v ITT populaci statisticky významné zlepšení OS. Výsledky vyzněly ve prospěch ramene s tislelizumabem (HR = 0,64; 95% CI: 0,53, 0,78; p < 0,0001). Medián OS byl 17,2 měsíce pro rameno s tislelizumabem a 11,9 měsíce pro rameno s docetaxelem. Při závěrečné analýze (datum uzávěrky údajů 15. července 2021 s mediánem délky sledování 14,2 měsíce) bylo v analytickém souboru PD-L1 $\geq 25\%$ pozorováno statisticky významné zlepšení OS ve prospěch ramene s tislelizumabem (stratifikovaný HR = 0,53; 95% CI: 0,41, 0,70; p < 0,0001) s mediánem OS 19,3 měsíce pro rameno s tislelizumabem a 11,5 měsíce pro rameno s docetaxelem.

Závěrečná analýza (datum uzávěrky sběru dat 15. července 2021 a medián doby sledování studie 14,2 měsíců) ukázala konzistentní výsledky účinnosti v ITT populaci ve srovnání s průběžnou analýzou.

Tabulka 5 a obrázek 5 shrnují výsledky účinnosti ze studie BGB-A317-303 (ITT podskupina) při závěrečné analýze.

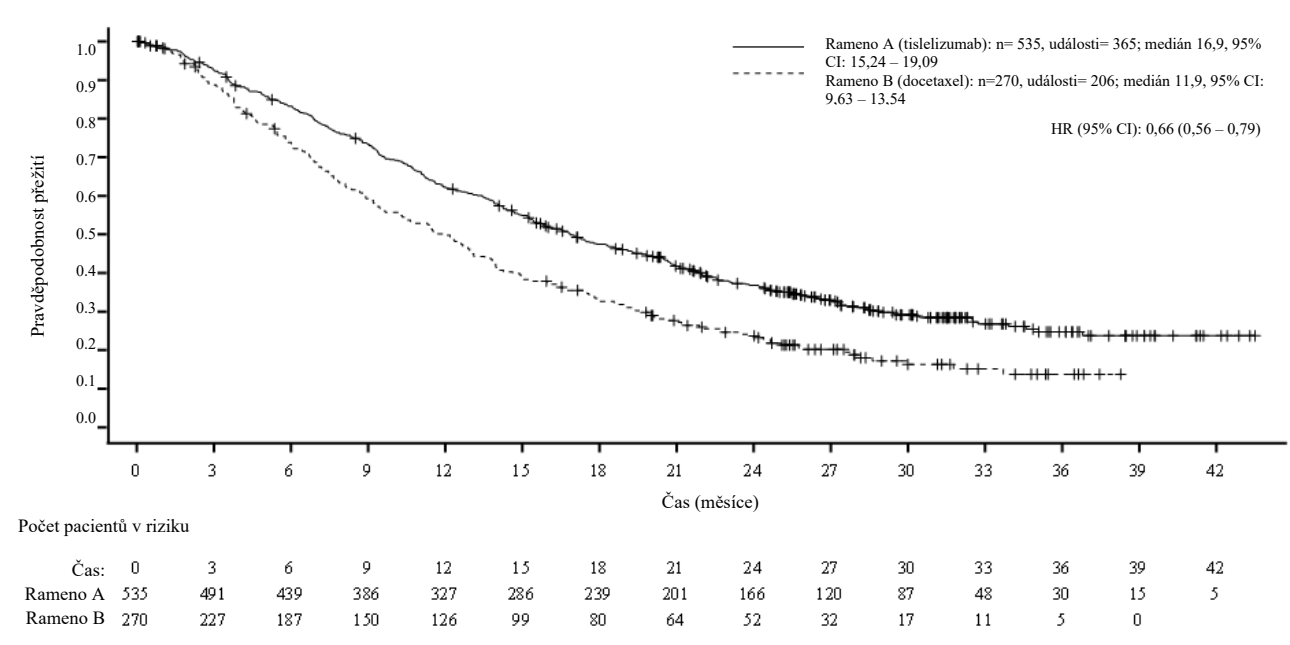
Tabulka 5 Výsledky účinnosti ze studie BGB-A317-303

Cílový parametr	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxel (n = 270)
OS		
Úmrtí, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Medián OS (měsíce) (95% CI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Poměr rizik (95% CI) ^{a, b}	0,66 (0,56; 0,79)	
PFS		
Události, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Poměr rizik ^a (95% CI)	0,63 (0,53; 0,75)	
ORR (%) (95% CI)^c	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
Nejlepší celková odpověď^c		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
DoR^c		
Medián DoR (měsíce) (95% CI)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)

OS = celkové přežití; CI = interval spolehlivosti; PFS = přežití bez progresce; ORR = míra objektivní odpovědi; CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď; DoR = délka trvání odpovědi.
Mediány byly hodnoceny metodou podle Kaplan-Meiera s 95% intervaly spolehlivosti odhadnutými pomocí metody Brookmeyera a Crowleyho.

a Poměr rizik byl odhadnut ze stratifikovaného Coxova modelu s použitím skupiny s docetaxelem jako referenční.
b Stratifikováno podle stratifikačních faktorů: histologie (spinocelulární versus nespinoceulární), linie léčby (druhá versus třetí) a exprese PD-L1 v nádorových buňkách ($\geq 25\%$ PD-L1 skóre versus $< 25\%$ PD-L1 skóre).
c Potvrzeno zkoušejícím.

Obrázek 5 Kaplan-Meierova křivka OS ve studii BGB-A317-303 (ITT podskupina)



Předem specifikované analýzy podskupin prokázaly konzistentní účinek léčby na OS ve prospěch tislelizumabu napříč hlavními demografickými a prognostickými podskupinami.

Tabulka 6 shrnuje výsledky účinnosti OS podle nádorové exprese PD-L1 ($< 25\%$ TC, $\geq 25\%$ TC) u předem specifikovaných analyzovaných podskupin.

Tabulka 6 Výsledky účinnosti OS podle nádorové exprese PD-L1 (<25 % TC, ≥25 % TC) ve studii BGB-A317-303

	Rameno s tislelizumabem	Rameno s docetaxelem
	n = 535	n = 270
Expres PD L1 v nádorových buňkách <25 %, n	307	152
Události, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Medián OS (měsíce) (95% CI)	15,2 (13,4; 17,6)	12,3 (9,3; 14,3)
Poměr rizik ^a (95% CI)	0,79 (0,64; 0,99)	
Expres PD L1 v nádorových buňkách ≥25 %, n	227	115
Události, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Medián OS (měsíce) (95% CI)	19,3 (16,5; 22,6)	11,5 (8,2; 13,5)
Poměr rizik ^a (95% CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
^a Poměr rizik a jeho 95% CI byly odhadnuty z nestratifikovaného Coxova modelu.		

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tislelizumabem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě maligních novotvarů (kromě centrálního nervového systému, hematopoetické a lymfoidní tkáně) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) tislelizumabu byla u přípravku Tizveni hodnocena jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií.

PK tislelizumabu byla charakterizována pomocí populační PK analýzy s údaji o koncentraci od 2 596 pacientů s pokročilými malignitami, kteří dostávali dávky tislelizumabu 0,5 až 10 mg/kg každé 2 týdny, 2,0 a 5,0 mg/kg každé 3 týdny a 200 mg každé 3 týdny.

Doba k dosažení 90% hladiny rovnovážného stavu je přibližně 84 dnů (12 týdnů) po podání dávky 200 mg jednou za 3 týdny, poměr akumulace tislelizumabu v rovnovážném stavu je přibližně dvojnásobný.

Absorpce

Tislelizumab je podáván intravenózně, a proto je okamžitě a úplně biologicky dostupný.

Distribuce

Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že distribuční objem v rovnovážném stavu je 6,42 l, což je typické pro monoklonální protilátky s omezenou distribucí.

Biotransformace

Očekává se, že tislelizumab se degraduje na malé peptidy a aminokyseliny prostřednictvím katabolických drah.

Eliminace

Na základě populační PK analýzy byla clearance tislelizumabu 0,153 l/den s interindividuální variabilitou 26,3 % a geometrický průměr terminálního poločasu byl přibližně 23,8 dnů s variačním koeficientem (CV) 31 %.

Linearita/nelinearita

V dávkovacích režimech 0,5 mg/kg až 10 mg/kg každé 2 nebo 3 týdny (včetně 200 mg každé 3 týdny) bylo sledováno, že farmakokinetika tislelizumabu je lineární a expozice byla úměrná dávce.

Zvláštní populace

Účinky různých proměnných na PK tislelizumabu byly hodnoceny v populačních PK analýzách. Následující faktory neměly klinicky relevantní účinek na expozici tislelizumabu: věk (rozmezí 18 až 90 let), tělesná hmotnost (rozmezí 32 až 130 kg), pohlaví, rasa (běloch, Asijec a jiné), lehká až středně těžká porucha ledvin (clearance kreatininu [Cl_{Cr}] ≥ 30 ml/min), lehká až středně těžká porucha funkce jater (celkový bilirubin ≤ 3 násobek ULN a jakákoli AST) a nádorová zátěž.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné specializované studie s tislelizumabem. V populačních PK analýzách tislelizumabu nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly v clearance tislelizumabu u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (Cl_{Cr} 60 až 89 ml/min, n=1 046) nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{Cr} 30 až 59 ml/min, n=320) a pacienty s normální funkcí ledvin ($Cl_{Cr} \geq 90$ ml/min, n=1 223). Lehká nebo středně těžká porucha funkce ledvin neměla žádný vliv na expozici tislelizumabu (viz bod 4.2). Vzhledem k omezenému počtu pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (n=5) není vliv těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku tislelizumabu průkazný.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné specializované studie s tislelizumabem. V populačních PK analýzách tislelizumabu nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly v clearance tislelizumabu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN nebo bilirubin $>1,0$ až $1,5$ x ULN a jakákoli AST, n=396) nebo středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin $>1,5$ až 3 x ULN a jakákoli AST; n=12) ve srovnání s normální funkcí jater (bilirubin \leq ULN a AST = ULN, n=2 182) (viz bod 4.2). Vzhledem k omezenému počtu pacientů s těžkou poruchou funkce jater (bilirubin >3 x ULN a jakákoli AST, n=2) není vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku tislelizumabu známý.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích s opakovanými dávkami u opic rodu cynomolgus při intravenózním podávání dávek 3, 10, 30 nebo 60 mg/kg každé 2 týdny po dobu 13 týdnů (7 podání dávky) nebyla pozorována žádná zjevná toxicita související s léčbou nebo histopatologické změny při dávkách až do 30 mg/kg každé 2 týdny, což odpovídá 4,3 až 6,6násobku expozice u člověka při klinické dávce 200 mg.

S tislelizumabem nebyly provedeny žádné vývojové a reprodukční studie toxicity ani studie fertility na zvířatech.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící kancerogenní nebo genotoxický potenciál tislelizumabu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu
Monohydrát kyseliny citronové
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Histidin
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Po otevření

Po otevření se musí léčivý přípravek ihned naředit a podat infuzí (viz bod 6.6 Návod k ředění léčivého přípravku před podáním).

Po přípravě infuzního roztoku

Přípravek Tizveni neobsahuje konzervant. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. 24 hodin zahrnuje uchovávání naředěného roztoku v chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu ne delší než 20 hodin, dobu potřebnou k návratu na pokojovou teplotu (25 °C nebo nižší) a dobu na dokončení infuze do 4 hodin.

Pokud způsob ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být z mikrobiologického hlediska přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Naředěný roztok nesmí být zmražen.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml koncentráту přípravku Tizveni se dodává v čiré injekční lahvičce ze skla třídy 1 s šedou chlorbutylovou zátkou s povlakem FluroTec a těsnícím uzávěrem s odtrhovacím víčkem.

Přípravek Tizveni je dostupný v jednotkových baleních obsahujících 1 injekční lahvičku a ve vícečetných baleních obsahujících 2 (2 balení po 1) injekční lahvičky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Naředěný infuzní roztok musí připravit zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky.

Příprava infuzního roztoku

- Pro každou dávku jsou vyžadovány dvě injekční lahvičky přípravku Tizveni.
- Vyjměte injekční lahvičky z chladničky a dejte pozor, abyste s nimi netřepali.
- Před podáním vizuálně zkontrolujte každou injekční lahvičku, zda neobsahuje částice či nezměnila barvu. Koncentrát je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok. Nepoužívejte injekční lahvičku, pokud je roztok zakalený nebo pozorujete viditelné částice či změnu barvy.
- Jemně bez třepání obraťte injekční lahvičku. Odeberte roztok ze dvou injekčních lahviček (celkem 200 mg ve 20 ml) do injekční stříkačky a přeneste do intravenózního infuzního vaku obsahujícího infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), abyste připravili naředěný roztok s konečnou koncentrací v rozmezí od 2 do 5 mg/ml. Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením, aby nedošlo k napěnění nebo nadměrnému tření roztoku.

Podání

- Naředěný roztok přípravku Tizveni podávejte infuzí intravenózní linkou se sterilním, nepyrogenním, in-line nebo add-on 0,2 nebo 0,22 mikronovým filtrem s nízkou vazbou proteinů a s povrchem přibližně 10 cm².
- První infuze má být podávána po dobu 60 minut. Pokud je dobře tolerována, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut.
- Stejnou infuzní linkou nepodávejte současně jiné léčivé přípravky.
- Přípravek Tizveni nesmí být podáván jako intravenózní injekce metodou push ani ve formě bolusu.
- Intravenózní linka musí být po ukončení infuze propláchnuta.
- Nepoužitou část, která v lahvičce zbyla, zlikvidujte.
- Injekční lahvičky přípravku Tizveni jsou pouze k jednorázovému použití.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1797/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Tizveni na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci musí dohodnout s příslušnou národní autoritou na obsahu a formátu karty pacienta, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu.

Karta pacienta je zaměřena na zvýšení povědomí pacientů o známkách a příznacích relevantních pro včasné rozpoznání/identifikaci potenciálně imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a na výzvu, kdy vyhledat lékařskou pomoc. Obsahuje také výzvy k zadání kontaktních údajů lékaře a k upozornění pro ostatní lékaře, že pacient je léčen přípravkem Tizveni. Karta pacienta je určena k tomu, aby ji pacient nosil neustále u sebe a předložil ji každému zdravotnickému pracovníkovi, který mu může pomoci.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Tizveni uváděn na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, od kterých se očekává, že budou přípravek Tizveni předepisovat a používat, přístup ke kartě pacienta distribuované prostřednictvím zdravotnických pracovníků.

Karta pacienta musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Popis hlavních známek nebo příznaků imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků (pneumonitida, kolitida, hepatitida, endokrinopatie, imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky, nefritida a další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky) a reakcí souvisejících s infuzí a důležitost okamžitého informování ošetřujícího lékaře, pokud se příznaky objeví.
- Důležitost nepokoušet se sami léčit jakékoli příznaky bez předchozí rady se svým lékařem.
- Důležitost mít u sebe neustále kartu pacienta a ukazovat ji při jakýchkoli návštěvách u lékaře nebo ve zdravotnických zařízeních jiných, než je předepisující lékař (např. zdravotničtí pracovníci zajišťující služby pohotovosti).
- Varovné sdělení, které má kdykoli informovat zdravotnické pracovníky, kteří pacienta ošetřují, a to i v naléhavých případech, že je pacient léčen přípravkem Tizveni.
- Připomenutí, že všechny známé nebo podezřelé nežádoucí účinky lze rovněž hlásit národním regulačním autoritám.
- Kontaktní údaje na předepisujícího lékaře přípravku Tizveni.

Karta pacienta připomíná pacientům klíčové příznaky, které je třeba okamžitě hlásit lékaři.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tizveni 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
tislelizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje 100 mg tislelizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalosy, polysorbát 20, vodu pro injekci. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička
100 mg/10 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenóznímu podání po naředění.
K jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1797/001

1 injekční lahvička

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tizveni 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
tislelizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje 100 mg tislelizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalosy, polysorbát 20, vodu pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

Vícečetné balení: 2 (2 x 1) injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenóznímu podání po naředění.

K jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) injekční lahvičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tizveni 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
tislelizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje 100 mg tislelizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalosy, polysorbát 20, vodu pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenóznímu podání po naředění.

K jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) injekční lahvičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tizveni 100 mg sterilní koncentrát
tislelizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

10ml injekční lahvička obsahuje 100 mg tislelizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalosy, polysorbát 20, vodu pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

100 mg/10 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

i.v. po naředění
K jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Beigene Ireland Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1797/001

EU/1/24/1797/002

1 injekční lahvička

2 (2 x 1) injekční lahvičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Tizveni 100 mg koncentrát pro infuzní roztok tislelizumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Je důležité, abyste u sebe během léčby nosil(a) kartu pacienta.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tizveni a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Tizveni podán
3. Jak se přípravek Tizveni podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tizveni uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tizveni a k čemu se používá

Přípravek Tizveni je přípravek k léčbě nádorového onemocnění (rakoviny), který obsahuje léčivou látku tislelizumab. Jedná se o monoklonální protilátku, druh bílkoviny, který je navržen tak, aby rozpoznal a navázal se na specifický cíl v těle nazývaný receptor programované smrti-1 (PD-1), který se nachází na povrchu T a B buněk (druh bílých krvinek, které tvoří součást imunitního systému, přirozené obrany těla). Když je PD-1 aktivován nádorovými buňkami, může vypnout aktivitu T-buněk. Blokováním PD-1 přípravek Tizveni zabraňuje vypnutí T buněk, což pomáhá imunitnímu systému bojovat s rakovinou.

Přípravek Tizveni se používá u dospělých k léčbě:

- nemalobuněčného karcinomu plic, který se rozšířil do jiných částí těla a nebyl dosud léčen chemoterapií a nelze jej odstranit chirurgicky. Při použití k léčbě tohoto typu rakoviny se přípravek Tizveni podává v kombinaci s chemoterapií.
- nemalobuněčného karcinomu plic, který se rozšířil do jiných částí těla a byl již léčen chemoterapií. Při použití k léčbě tohoto typu rakoviny se přípravek Tizveni podává samostatně.

Máte-li jakékoli dotazy k tomu, jak přípravek Tizveni funguje nebo proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

Přípravek Tizveni může být podáván v kombinaci s jinými přípravky k léčbě nádorového onemocnění. Je důležité, abyste si přečetl(a) také příbalovou informaci těchto dalších přípravků. Pokud máte jakékoli dotazy týkající se těchto přípravků, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Tizveni podán

Přípravek Tizvenki Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na tislelizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Porad'te se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).

Upozornění a opatření

Před zahájením léčby přípravkem Tizveni se porad'te se svým lékařem, jestliže máte nebo jste měl(a):

- autoimunitní onemocnění (stav, kdy obranný systém těla napadá vlastní normální buňky)
- zánět jater (hepatitida) nebo jiné problémy s játry
- zánět ledvin (nefritida)
- zápal plic (pneumonie) nebo zánět plic (pneumonitida)
- zánět tlustého střeva (kolitida)
- závažnou vyrážku
- problémy se žlázami produkujícími hormony (včetně nadledvin, podvěsku mozkového a štítné žlázy)
- cukrovku (diabetes mellitus) typu 1
- transplantaci pevného orgánu
- reakci související s infuzí

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného nebo si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem, než Vám bude přípravek Tizveni podán.

Dávejte pozor na závažné nežádoucí účinky

Přípravek Tizveni může mít závažné nežádoucí účinky, které někdy mohou být život ohrožující a mohou vést až k úmrtí. Okamžitě sdělte svému lékaři, pokud během léčby přípravkem Tizveni zaznamenáte jakýkoli z těchto nežádoucích účinků:

- zánět jater (hepatitida) nebo jiné problémy s játry
- zánět ledvin (nefritida)
- zánět plic (pneumonitida)
- zánět tlustého střeva (kolitida)
- závažné kožní reakce: příznaky mohou zahrnovat horečku, příznaky podobné chřipce, vyrážku, svědění, puchýře na kůži nebo vředy v ústech nebo na jiných sliznicích
- problémy se žlázami produkujícími hormony (zejména nadledviny, podvěsek mozkový nebo štítná žláza): příznaky mohou zahrnovat rychlý srdeční tep, nadměrnou únavu, zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti, závratě nebo mdloby, vypadávání vlasů, pocit chladu, zácpu, bolesti hlavy, které neustupují, nebo neobvyklé bolesti hlavy
- cukrovka (diabetes mellitus) typu 1
- reakce související s infuzí
- zánět svalů (myozitida)
- zánět srdečního svalu (myokarditida)
- zánět osrdečníku, obalu okolo srdce (perikarditida)
- zánět kloubů (artritida)
- zánětlivé onemocnění způsobující bolest nebo ztuhlost, zejména ramen a kyčlí (revmatická polymyalgie): příznaky mohou zahrnovat bolest v ramenou, krku, horních končetinách, hýždích, bocích nebo stehnech, ztuhlost postižených oblastí, bolest nebo ztuhlost zápěstí, loktů nebo kolen
- zánět nervů: příznaky mohou zahrnovat bolest, slabost a ochrnutí končetin (Guillainův-Barrého syndrom)

- Další informace ohledně příznaků výše uvedených nežádoucích účinků naleznete v bodě 4 ("Možné nežádoucí účinky"). Máte-li jakékoli dotazy nebo obavy, porad'te se se svým lékařem.

Karta pacienta

Hlavní informace z této příbalové informace najdete také v kartě pacienta, kterou jste dostal(a) od svého lékaře. Je důležité, abyste kartu pacienta měl(a) stále u sebe a v případě známek a příznaků, které mohou naznačovat nežádoucí účinky související s imunitním systémem (uvedené výše v části „Dávejte pozor na závažné nežádoucí účinky“), ji ukázal(a) zdravotníkovi, aby byla rychle stanovena diagnóza a zahájena odpovídající léčba.

Sledování během léčby přípravkem Tizveni

Před a během léčby Vám bude lékař provádět pravidelné testy (testy jaterních funkcí, testy funkce ledvin, rentgenové zobrazovací testy).

Před a během léčby přípravkem Tizveni Vám bude lékař také provádět pravidelné krevní testy, aby sledoval hladinu krevního cukru a hormonů v těle. Přípravek Tizveni může totiž ovlivňovat hladinu krevního cukru a hormonů.

Děti a dospívající

Přípravek Tizveni se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Tizveni

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Týká se to i rostlinných léčivých přípravků a přípravků vydávaných bez lékařského předpisu.

Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte jakékoli léky, které potlačují imunitní systém včetně kortikosteroidů (jako je prednison), jelikož tyto léky mohou ovlivňovat účinek přípravku Tizveni. Jakmile však zahájíte léčbu přípravkem Tizveni, může Vám lékař podat kortikosteroidy ke snížení jakýchkoli nežádoucích účinků, které můžete mít.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Jestliže jste těhotná, nesmí Vám být přípravek Tizveni podán, dokud Vám to lékař vysloveně nepředepíše. Účinky přípravku Tizveni u těhotných žen nejsou známy, ale je možné, že léčivá látka, tislelizumab, může poškodit nenarozené dítě.

- Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Tizveni a ještě nejméně 4 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, sdělte to svému lékaři.

Není známo, jestli přípravek Tizveni přestupuje do mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Pokud kojíte, sdělte to svému lékaři. Během léčby přípravkem Tizveni a ještě nejméně 4 měsíce po poslední dávce nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Tizveni má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pocit únavy nebo slabosti jsou možné nežádoucí účinky přípravku Tizveni. Po podání přípravku Tizveni neřídte ani neobsluhujte stroje, pokud si nejste jistý(á), že se cítíte dobře.

Tizveni obsahuje sodík

Před podáním přípravku Tizveni informujte svého lékaře, jestliže držíte dietu s nízkým obsahem sodíku (s nízkým obsahem soli). Tento léčivý přípravek obsahuje 1,6 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jednom ml koncentrátu. Jedna infuze přípravku Tizveni obsahuje 32 mg sodíku ve dvou 10ml injekčních lahvičkách. To odpovídá 1,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Tizveni podává

Přípravek Tizveni Vám bude podáván v nemocnici nebo na klinice pod dohledem zkušeného lékaře.

- Obvyklá denní dávka přípravku Tizveni je 200 mg podávaných ve formě intravenózní infuze (kapačkou do žíly) každé 3 týdny. První dávka přípravku Tizveni bude podána infuzí do žíly po dobu 60 minut. Pokud budete první dávku snášet dobře, může být další infuze podávána po dobu 30 minut.
- Pokud je přípravek Tizveni podáván v kombinaci s chemoterapií, bude Vám nejprve podán přípravek Tizveni a poté chemoterapie.
- Pro pochopení použití ostatních protinádorových léčivých přípravků si prostudujte příbalovou informaci k těmto přípravkům. Pokud máte otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Lékař rozhodne, kolik infuzí budete potřebovat.

Jestliže vynecháte dávku přípravku Tizveni

- Ihned zavolejte svému lékaři, abyste si sjednal(a) jiný termín.
- Je velmi důležité, abyste dávku tohoto přípravku nevynechal(a).

Jestliže ukončíte léčbu přípravkem Tizveni

Ukončení léčby může zastavit účinek tohoto přípravku. Neukončujte léčbu přípravkem Tizveni, pokud jste to neprobral(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se léčby nebo používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky přípravku Tizveni mohou být závažné (viz seznam v části „Dávejte pozor na závažné nežádoucí účinky“ v bodě 2 této příbalové informace). Pokud se u Vás vyskytne jakýkoli z těchto závažných nežádoucích účinků, **sdělte to neprodleně svému lékaři**.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při podávání samotného přípravku Tizveni:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Hypotyreóza (nedostatečná funkce štítné žlázy, která může způsobit únavu, zvýšení tělesné hmotnosti, změny kůže a vlasů)
- Kašel
- Vyrážka
- Svědění (pruritus)
- Únava
- Snížená chuť k jídlu
- Slabost (spontánní krvácení nebo modřiny a časté infekce, horečka, zimnice a bolest v krku (anémie))
- Vysoká hladina bilirubinu v krvi, produktu rozkladu červených krvinek, která může způsobit zežloutnutí kůže a očí, což ukazuje na problémy s játry.
- Zvýšená hladina jaterního enzymu aspartátaminotransferázy v krvi
- Zvýšená hladina jaterního enzymu alaninaminotransferázy v krvi

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Zápal plic (pneumonie)
- Průjem
- Pocit na zvracení

- Spontánní krvácení nebo tvorba modřin (trombocytopenie)
- Časté infekce, horečka, zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech způsobené infekcemi (neutropenie nebo lymfopenie)
- Pocit na zvracení, zvracení, ztráta chuti k jídlu, bolest na pravé straně břicha, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, ospalost, tmavě zbarvená moč, krvácení nebo snadnější tvorba modřin než obvykle – možné příznaky problémů s játry (hepatitida)
- Bolest kloubů (artralgie)
- Bolest svalů (myalgie)
- Dušnost, kašel nebo bolest na hrudi - možné příznaky plicních problémů (pneumonitida)
- Únava, otok na spodní části krku, bolest v přední části krku – možné příznaky problémů se štítnou žlázou (tyreoiditida)
- Zvýšená hladina cukru v krvi, žízeň, sucho v ústech, častější močení, únava, zvýšená chuť k jídlu se snížením tělesné hmotnosti, zmatenost, pocti na zvracení, zvracení, ovocný zápach z úst, potíže s dýcháním a suchá nebo zarudlá kůže – možné příznaky hyperglykemie
- Únava, zmatenost, svalové záškuby, křeče (hyponatremie)
- Svalová slabost, svalové křeče, abnormální srdeční rytmus (hypokalemie)
- Hypertyreóza (nadměrná činnost štítné žlázy, která může způsobit hyperaktivitu, pocení, snížení tělesné hmotnosti a žízeň)
- Potíže s dýcháním (dušnost)
- Zvýšený krevní tlak (hypertenze)
- Vředy v ústech nebo bolest úst se zánětem dásní (stomatitida)
- Zvýšená hladina jaterního enzymu alkalické fosfatázy v krvi
- Vysoká hladina enzymu kreatinkinázy v krvi
- Vysoká hladina kreatininu v krvi

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Změny v množství nebo barvě moči, bolest při močení, bolest v oblasti ledvin – možné příznaky problémů s ledvinami (nefritida)
- Průjem nebo častější stolice než obvykle, černá dehtovitá, lepkavá stolice, krev nebo hlen ve stolici, silná bolest nebo citlivost břicha – možné příznaky střevních problémů (kolitida)
- Silná bolest v horní části břicha, pocit na zvracení, zvracení, horečka, citlivé břicho – možné příznaky problémů se slinivkou břišní (pankreatitida)
- Vysoká hladina cukru v krvi, pocit většího hladu nebo žízně než obvykle, častější močení než obvykle – možné příznaky cukrovky (diabetes mellitus)
- Bolest svalů, ztuhlost, slabost, bolest na hrudi nebo silná únava – možné příznaky svalových problémů (myozitida)
- Bolest na hrudi, zrychlený nebo abnormální srdeční tep, dušnost v klidu nebo při námaze, nahromadění tekutiny s otoky nohou, kotníků a chodidel, únava – možné příznaky problémů se srdečním svalem (myokarditida)
- Bolest kloubů, ztuhlost, otok nebo zarudnutí, snížený rozsah pohybu v kloubech – možné příznaky problémů s klouby (artritida)
- Zarudnutí oka, bolest a otok oka – možné příznaky problémů postihujících živnatku (uveu), vrstvu pod bělmem oční bulvy (uveitida)
- Nedostatečnost nadledvin (porucha, při které nadledviny nevytvářejí dostatečné množství určitých hormonů)
- Zánět nervů: příznaky mohou zahrnovat bolest, slabost a ochrnutí končetin (Guillainův-Barrého syndrom)
- Zimnice nebo třesavka, svědění nebo vyrážka, zarudnutí, dušnost nebo sípání, závratě nebo horečka, které se mohou objevit během infuze nebo až 24 hodin po infuzi – možné příznaky reakce související s infuzí
- Nízká hladina leukocytů v krvi
- Vysoká hladina hemoglobinu, draslíku a sodíku v krvi
- Nízká hladina albuminu v krvi

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- Bolest na hrudi, horečka, kašel, bušení srdce – možné příznaky problémů postihujících obal (osrdečník) kolem srdce (perikarditida)

- Časté bolesti hlavy, změny vidění (buď špatné vidění, nebo dvojitě vidění), únava a/nebo slabost, zmatenost, snížení krevního tlaku, závratě – možné příznaky problémů s podvěskem mozkovým (hypofyzitida)
- Svědění nebo olupování kůže, kožní vředy – možné příznaky závažných kožních reakcí

Při podávání přípravku Tizveni spolu s jinými protinádorovými přípravky byly hlášeny následující nežádoucí účinky

Je důležité, abyste si přečetl(a) příbalové informace i ostatních protinádorových přípravků, které užíváte, protože mohou také způsobit nežádoucí účinky.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Dušnost, kašel nebo bolest na hrudi – možné příznaky problémů s plícemi (pneumonitida)
- Zvýšené hladiny cukru v krvi, žízeň, sucho v ústech, častější močení, únava, zvýšená chuť k jídlu s poklesem tělesné hmotnosti, zmatenost, pocit na zvracení, zvracení, ovocný zápach dechu, potíže s dýcháním a suchá nebo zarudlá kůže – možné příznaky hyperglykemie
- Nedostatečná činnost štítné žlázy, která může způsobovat únavu, zvýšení tělesné hmotnosti, změny na kůži a vlasech (hypotyreóza)
- Nadměrná činnost štítné žlázy, která může způsobovat hyperaktivitu, pocení, snížení tělesné hmotnosti a žízeň (hypertyreóza)
- Kašel
- Potíže s dýcháním (dušnost)
- Průjem
- Vyrážka
- Bolest kloubů (artralgie)
- Únava (vyčerpání)
- Zvýšená hladina jaterního enzymu aspartátaminotransferázy v krvi
- Zvýšená hladina jaterního enzymu alaninaminotransferázy v krvi
- Zvýšená hladina bilirubinu v krvi, produktu rozpadu červených krvinek
- Zvýšená hladina jaterního enzymu alkalické fosfatázy v krvi
- Nízká hladina hemoglobinu
- Nízká hladina následujících krvinek: leukocytů, neutrofilů, krevních destiček
- Vysoká hladina následujících enzymů: alaninaminotransferáza, alkalická fosfatáza, aspartátaminotransferáza
- Vysoká hladina bilirubinu
- Vysoká hladina kreatinkinázy a kreatininu
- Vysoká hladina draslíku
- Nízká hladina draslíku a sodíku

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Pocit na zvracení, zvracení, ztráta chuti k jídlu, bolest na pravé straně břicha, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, ospalost, tmavě zbarvená moč, krvácení nebo snadnější tvorba modřin – možné příznaky problémů s játry (hepatitida)
- Průjem nebo častější stolice než obvykle, černá dehtovitá, lepkavá stolice, krev nebo hlen ve stolici, silná bolest nebo citlivost břicha – možné příznaky střevních problémů (kolitida)
- Vysoká hladina cukru v krvi, větší pocit hladu a žízně než obvykle, častější močení – možné příznaky cukrovky (diabetes mellitus)
- Zimnice nebo třes, svědění nebo vyrážka, zčervenání, dušnost nebo sípání, závratě nebo horečka, které se mohou vyskytnout během infuze nebo až 24 hodin po infuzi – možné příznaky reakce související s infuzí
- Bolest na hrudi, rychlý nebo abnormální srdeční tep, dušnost v klidu nebo při námaze, hromadění tekutin s otoky nohou, kotníků a chodidel, únava – možné příznaky problémů se srdečním svalem (myokarditida)
- Bolest kloubů, ztuhlost, otok nebo zčervenání, snížená pohyblivost kloubů – možné příznaky problémů s klouby (artritida)
- Vředy v ústech nebo vředy se zánětem dásní (stomatitida)
- Svědění (pruritus)

- Bolest svalů (myalgie)
- Vysoká hladina hemoglobinu
- Vysoká hladina sodíku

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Změny množství nebo barvy moči, bolest při močení, bolest v oblasti ledvin – možné příznaky problémů s ledvinami (nefritida)
- Únava, otok ve spodní části krku, bolest na přední straně krku – možné příznaky problémů se štítnou žlázou (tyreoiditida)
- Silná bolest v horní části břicha, pocit na zvracení, zvracení, horečka, citlivost břicha – možné příznaky problémů se slinivkou břišní (pankreatitida)
- Bolest svalů, ztuhlost, slabost, bolest na hrudi nebo silná únava – možné příznaky svalových problémů (myozitida)
- Závažné problémy nervů, které mohou způsobit potíže s dýcháním, pocit mravenčení nebo brnění v prstech na ruce, nohou, kotnících nebo zápěstí, slabost nohou, která se šíří do horní části těla, nejistá chůze nebo neschopnost chodit nebo jít po schodech, potíže s pohyby v obličeji včetně mluvení, žvýkání nebo polykání, dvojité vidění nebo neschopnost pohybovat očima, potíže s kontrolou močového měchýře nebo funkcí střev, zrychlená srdeční frekvence a ochrnutí – možné příznaky Guillainův-Barrého syndromu

Pokud zaznamenáte jakýkoli ze závažných nežádoucích účinků uvedených výše, okamžitě to sdělte svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tizveni uchovávat

Za správné uchovávání tohoto přípravku a likvidaci nepoužitého přípravku je zodpovědný lékař, lékárník nebo zdravotní sestra. Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Tizveni neobsahuje konzervant. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. 24 hodin zahrnuje uchovávání naředěného roztoku v chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu ne delší než 20 hodin, dobu potřebnou k návratu na pokojovou teplotu (25 °C nebo nižší) a dobu na dokončení infuze do 4 hodin.

Pokud způsob ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být z mikrobiologického hlediska přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Naředěný roztok nesmí být zmrazen.

Neuchovávejte jakékoli nespoteřbované množství infuzního roztoku pro další použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tizveni obsahuje

- Léčivou látkou je tislelizumab. Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 10 mg tislelizumabu.
- Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg tislelizumabu v 10 ml koncentrátu.

Dalšími složkami jsou dihydrát natrium-citrátu (viz bod 2, „Tizveni obsahuje sodík“), monohydrát kyseliny citronové, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalosy, polysorbát 20 a voda pro injekci.

Jak přípravek Tizveni vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tizveni koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

Přípravek Tizveni je dostupný v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku a ve vícečetných baleních obsahujících 2 (2 balení po 1) injekční lahvičky.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Přípravek Tizveni injekční lahvičky je pouze k jednorázovému použití. Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg tislelizumabu.

Naředěný infuzní roztok musí být připraven zdravotnickým pracovníkem za použití aseptické techniky.

Příprava infuzního roztoku

- Pro každou dávku jsou vyžadovány dvě injekční lahvičky přípravku Tizveni.
- Vyjměte injekční lahvičky z chladničky a dejte pozor, abyste s nimi netřepali.
- Před podáním vizuálně zkontrolujte každou injekční lahvičku, zda neobsahuje částice či nezměnila barvu. Koncentrát je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok. Nepoužívejte injekční lahvičku, pokud je roztok zakalený nebo pozorujete viditelné částice či změnu barvy.
- Jemně bez třepání obraťte injekční lahvičku. Odeberte roztok ze dvou injekčních lahviček (celkem 200 mg ve 20 ml) do injekční stříkačky a přeneste do intravenózního infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), abyste připravili naředěný roztok s konečnou koncentrací v rozmezí 2 až 5 mg/ml. Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením, aby nedošlo k napěnění nebo nadměrnému tření roztoku.

Podání

- Naředěný roztok Tizveni podávejte infuzí intravenózní linkou se sterilním, nepyrogním, in-line nebo add-on 0,2 nebo 0,22 mikronovým filtrem s nízkou vazbou proteinů a s povrchem přibližně 10 cm².
- První infuze má být podávána po dobu 60 minut. Pokud je dobře tolerována, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut.
- Stejnou infuzní linkou nepodávejte současně jiné léčivé přípravky.
- Přípravek Tizveni nesmí být podáván jako intravenózní injekce metodou push ani ve formě bolusu.
- Přípravek Tizveni neobsahuje konzervant. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. 24 hodin zahrnuje uchování naředěného roztoku v chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu ne delší než 20 hodin, dobu potřebnou k návratu na pokojovou teplotu (25 °C a nižší) a dobu na dokončení infuze do 4 hodin. Pokud způsob ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být z mikrobiologického hlediska přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.
- Naředěný roztok nesmí být zmrazen.
- Zlikvidujte veškerou nepoužitou část, která zbyla v injekční lahvičce.
- Intravenózní linka musí být po ukončení infuze propláchnuta.
- Injekční lahvičky přípravku Tizveni jsou pouze k jednorázovému použití.