ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tizveni 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Tislelizumab.

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab.

Tislelizumab ist ein im Fc-Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin(Ig)G4-Antikörper, der in rekombinanten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 0,069 mmol (oder 1,6 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

Die Lösung hat einen pH-Wert von etwa 6,5 und eine Osmolalität von etwa 270 bis 330 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Tizveni in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die:

- ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder
- ein metastasiertes NSCLC haben.

Tizveni in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die:

- ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen, oder
- ein metastasiertes NSCLC haben.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tizveni als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tizveni muss von in der Krebstherapie erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.

Patienten mit nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom unter Erstlinienbehandlung müssen bezüglich der Behandlung auf Grundlage der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen beurteilt werden, bestätigt anhand eines zertifizierten *In-vitro*-Diagnostik-Tests (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Tizveni-Monotherapie
Die empfohlene Dosis von Tizveni beträgt 200 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen.

Tizveni-Kombinationstherapie
Die empfohlene Dosis von Tizveni beträgt 200 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen, in Kombination mit einer Chemotherapie.

Wenn Tizveni und die Chemotherapie am selben Tag verabreicht werden, muss Tizveni vor der Chemotherapie verabreicht werden. Beachten Sie die Empfehlungen zur Dosierung sowie zur Anwendung von Kortikosteroiden als Prämedikation zu Vorbeugung chemotherapiebedingter Nebenwirkungen in der Fachinformation des Chemotherapeutikums.

Dauer der Behandlung
Die Patienten sollen mit Tizveni bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität behandelt werden.

Aufschub oder Absetzen der Dosis (siehe auch Abschnitt 4.4)
Es wird keine Dosisreduzierung von Tizveni als Monotherapie oder in der Kombinationstherapie empfohlen. Tizveni soll, wie in Tabelle 1 beschrieben, ausgesetzt oder abgesetzt werden.

Detaillierte Handlungsanweisungen für den Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 1 Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tizveni

Immunvermittelte Nebenwirkung	**Schweregrad[1]**	**Behandlungsmodifikation für Tizveni**
Pneumonitis	Grad 2	Aussetzen[2,3]
	Wiederkehrender Grad 2; Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen[3]
Hepatitis	ALT oder AST > 3 bis 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 x ULN	Aussetzen[2,3]
	ALT oder AST > 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 3 x ULN	Dauerhaft absetzen[3]
Ausschlag	Grad 3	Aussetzen[2,3]
	Grad 4	Dauerhaft absetzen[3]

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Schwere kutane Nebenwirkungen (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs)	Vermutete SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Aussetzen[2,3] Bei Verdacht auf SJS oder TEN darf die Behandlung nur dann wieder aufgenommen werden, wenn SJS/TEN in Konsultation mit dem/den zuständigen Facharzt/Fachärzten ausgeschlossen wurde.
	Bestätigte SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Dauerhaft absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen[2,3]
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen[3]
Myositis/Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Aussetzen[2,3]
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen[3]
Hypothyreose	Grad 2, 3 oder 4	Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer Substitutionstherapie behandelt werden.
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	Aussetzen[2] Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer Thyreostatika-Therapie kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tizveni nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen[3] Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tizveni nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.[3]
Hypophysitis	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen[2,3] Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tizveni nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.[3]

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 1 mit Hyperglykämie Grad ≥ 3 (Glukose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder mit Ketoazidose assoziiert	Aussetzen Bei Grad 3 oder 4, der sich unter Insulintherapie auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tizveni in Betracht gezogen werden, sobald der Stoffwechsel unter Kontrolle ist. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Grad 2 (Kreatinin > 1,5 bis 3 x Baseline oder > 1,5 bis 3 x ULN)	Aussetzen[2,3]
	Grad 3 (Kreatinin > 3 x Baseline oder > 3 bis 6 x ULN) oder Grad 4 (Kreatinin > 6 x ULN)	Dauerhaft absetzen[3]
Myokarditis	Grad 2, 3 oder 4	Dauerhaft absetzen[3]
Neurologische Toxizitäten	Grad 2	Aussetzen[2,3]
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen[3]
Pankreatitis	Pankreatitis des Grades 3 oder erhöhte Serumamylase- oder Lipasewerte des Grades 3 oder 4 (> 2 x ULN)	Aussetzen[2,3]
	Grad 4	Dauerhaft absetzen[3]
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Aussetzen[2,3]
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen[3]
Andere Nebenwirkungen		
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 1	Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nachfolgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusionsgeschwindigkeit um 50 %.
	Grad 2	Unterbrechen Sie die Infusion. Bei vollständigem Abklingen oder Rückgang auf Grad 1 die Infusion fortsetzen und die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % verringern.
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen

ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, HRT = Hormonersatztherapie (*hormone replacement therapy*), SJS = Stevens-Johnson-Syndrom, TEN = Toxische epidermale Nekrolyse, ULN = Obere Normgrenze (*upper limit of normal*)

[1] Die Schweregrade der Toxizität entsprechen den *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events,* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Der Grad der Hypophysitis entspricht NCI-CTCAE v5.0.

[2] Fortsetzen der Behandlung bei Patienten mit vollständigem oder teilweisem Abklingen (Grad 0 bis 1) nach Ausschleichen des Kortikosteroids über mindestens einen Monat. Dauerhaft absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroide kein vollständiges oder teilweises Abklingen erreicht wird oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroide nicht auf ≤ 10 mg/Tag (oder Äquivalent) reduziert werden kann.

[3] Empfohlen wird eine Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einem stufenweisen Ausschleichen auf ≤ 10 mg/Tag (oder Äquivalent) über mindestens einen Monat, außer bei Pneumonitis, wo eine Anfangsdosis von 2 bis 4 mg/kg/Tag empfohlen wird.

<u>*Besondere Patientengruppen*</u>

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tizveni bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Ältere Patienten
Für Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Population abzugeben (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Population abzugeben (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Tizveni ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion verabreicht werden und darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die erste Infusion muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, dürfen die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Die Infusion soll über einen intravenösen Zugang erfolgen, der einen sterilen, pyrogenfreien 0,2- oder 0,22-µm-Inline- oder Add-on-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität enthält.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gemischt oder gemeinsam über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Patientenkarte

Patienten, die mit Tizveni behandelt werden, müssen zur Information über die Risiken immunvermittelter Nebenwirkungen während der Behandlung mit Tizveni die Patientenkarte erhalten (siehe auch Packungsbeilage).

Der verschreibende Arzt muss die Risiken immunvermittelter Nebenwirkungen während der Behandlung mit Tizveni mit dem Patienten besprechen.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Tislelizumab wurden immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Ereignisse besserten sich nach Absetzen von Tislelizumab, Verabreichung von Kortikosteroiden und/oder unterstützender Behandlung. Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden auch nach der letzten Dosis von Tislelizumab gemeldet. Es können gleichzeitig mehr als ein Körpersystem betreffende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen soll eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen, einschließlich Infektionen, sichergestellt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung soll Tislelizumab ausgesetzt und Kortikosteroide verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien kann die Verabreichung anderer systemischer Immunsuppressiva bei Patienten in Betracht gezogen werden, deren immunvermittelte Nebenwirkungen durch die Anwendung von Kortikosteroiden nicht kontrolliert werden können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Nach einer Besserung auf einen Grad ≤ 1 soll ein Ausschleichen der Kortikosteroide eingeleitet und über mindestens einen Monat fortgesetzt werden.

Immunvermittelte Pneumonitis
Bei Patienten, die Tislelizumab erhalten, wurde über immunvermittelte Pneumonitis, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sollen mittels Röntgenbildgebung untersucht und infektiöse oder krankheitsbedingte Ursachen ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis sollen entsprechend der in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hepatitis
Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über immunvermittelte Hepatitis, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis und Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden. Leberfunktionstests sollen vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden.

Patienten mit immunvermittelter Hepatitis sollen entsprechend den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hautreaktionen
Bei Patienten, die Tislelizumab erhalten, wurde über immunvermittelten Hautausschlag oder Dermatitis berichtet. Die Patienten sollen bei Verdacht auf Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen sollen ausgeschlossen werden. Je nach Schweregrad der unerwünschten Hautreaktionen soll Tislelizumab, wie in Tabelle 1 (siehe Abschnitt 4.2) empfohlen, ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, sind Fälle von schweren kutanen Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) berichtet worden. Die Patienten sollen auf Anzeichen oder Symptome von SCARs (z. B. Vorzeichen eines Fiebers, grippeähnliche Symptome, Schleimhautläsionen oder fortschreitender Hautausschlag) überwacht werden, und andere Ursachen sollen ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf SCARs (einschließlich schwerem Erythema multiforme [EM], SJS oder TEN) soll Tislelizumab ausgesetzt und der Patient zur Beurteilung und Behandlung in spezialisierte Betreuung überwiesen werden. Wenn SCARs, einschließlich SJS oder TEN, bestätigt werden, soll Tislelizumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Kolitis
Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über eine immunvermittelte Kolitis berichtet, die häufig mit Durchfall einhergeht. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht werden. Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sollen ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Kolitis sollen gemäß den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Immunvermittelte Endokrinopathien
Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über immunvermittelte Endokrinopathien, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis und Diabetes mellitus Typ 1, berichtet. Je nach der spezifischen endokrinen Erkrankung kann eine unterstützende Behandlung erforderlich sein. Bei immunvermittelten Endokrinopathien kann eine langfristige Hormonersatztherapie (*hormone replacement therapy*, HRT) erforderlich sein.

Patienten mit immunvermittelten Endokrinopathien sollen gemäß den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schilddrüsenerkrankungen
Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Thyreoiditis, Hypothyreose und Hyperthyreose, wurden bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, berichtet. Die Patienten sollen (zu Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und je nach klinischer Bewertung) auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion und auf klinische Anzeichen und Symptome von Schilddrüsenerkrankungen überwacht werden. Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer HRT und ohne Kortikosteroide behandelt werden. Die Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenniereninsuffizienz
Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über Nebenniereninsuffizienz berichtet. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Die Überwachung der Nebennierenfunktion und der Hormonspiegel soll in Betracht gezogen werden. Kortikosteroide und HRT sollen je nach klinischer Indikation verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypophysitis
Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über Hypophysitis berichtet. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis/eines Hypopituitarismus überwacht werden. Die Überwachung der Hypophysenfunktion und der Hormonspiegel soll in Betracht gezogen werden. Kortikosteroide und HRT sollen je nach klinischer Indikation verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetes mellitus Typ 1
Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, berichtet. Die Patienten sollen auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes soll Insulin verabreicht werden. Bei Patienten mit schwerer Hyperglykämie oder Ketoazidose (Grad ≥ 3) soll Tislelizumab ausgesetzt werden und es soll eine antihyperglykämische Behandlung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung mit Tislelizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn der Stoffwechsel wieder unter Kontrolle ist.

Immunvermittelte Nephritis mit Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über eine immunvermittelte Nephritis mit Nierenfunktionsstörung berichtet. Die Patienten sollen auf Veränderungen der Nierenfunktion (erhöhtes Serumkreatinin) überwacht werden und andere Ursachen für Nierenfunktionsstörungen sollen ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Nephritis mit Nierenfunktionsstörung sollen gemäß den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen
Bei Tislelizumab wurden weitere klinisch bedeutsame immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Myositis, Myokarditis, Arthritis, Polymyalgia rheumatica, Perikarditis und Guillain-Barré-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Patienten mit anderen immunvermittelten Nebenwirkungen sollen entsprechend den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Abstoßung eines soliden Organtransplantats
Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt wurden, über Abstoßung von soliden Organtransplantaten berichtet. Die Behandlung mit Tislelizumab kann das Risiko einer Abstoßung bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten soll der Nutzen einer Behandlung mit Tislelizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen (Grad 3 oder höher) wurden bei Patienten berichtet, die Tislelizumab erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen überwacht werden.

Infusionsbedingte Reaktionen sollen gemäß den Empfehlungen in Tabelle 1 behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen: Basiswert des ECOG-Performance-Score größer oder gleich 2; aktive Hirn- oder leptomeningeale Metastasen; aktive Autoimmunerkrankung oder Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, die rezidivieren kann; jede Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) oder anderen Immunsuppressiva innerhalb der letzten 14 Tage vor der Studienbehandlung erfordert; aktive oder unbehandelte HIV-Erkrankung; unbehandelte Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Träger; interstitielle Lungenerkrankung in der Vorgeschichte; Verabreichung eines Lebendimpfstoffs innerhalb der letzten 14 Tage vor der Behandlung im Rahmen der Studie; Infektion, die innerhalb der letzten 14 Tage vor der Behandlung im Rahmen der Studie eine systemische Therapie erfordert; schwere Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Vorgeschichte. In Ermangelung von Daten soll Tislelizumab in diesen Populationen nur nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens/Risikos auf individueller Basis mit Bedacht angewendet werden.

Patienten mit natriumarmer Diät

Ein ml dieses Arzneimittels enthält 0,069 mmol (oder 1,6 mg) Natrium. Dieses Arzneimittel enthält 16 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tislelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch katabolischen Abbau aus der Blutzirkulation entfernt wird. Daher wurden keine formellen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) oder andere arzneimittelabbauende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel die Pharmakokinetik von Tislelizumab beeinflusst.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Tislelizumab soll mit Ausnahme von physiologischen Dosen systemischer Kortikosteroide (10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) aufgrund ihrer potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und Wirksamkeit vermieden werden. Systemische Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Tislelizumab eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4). Kortikosteroide können auch als Prämedikation eingesetzt werden, wenn Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet wird, und zwar als antiemetische Prophylaxe und/oder zur Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Tislelizumab darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tislelizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methoden mit weniger als 1 % Versagensrate).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Verwendung von Tislelizumab bei schwangeren Frauen vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Tislelizumab den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird.

Mit Tislelizumab wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt. In murinen Schwangerschaftsmodellen hat sich jedoch gezeigt, dass die Blockade des PD-1/PD-L1-Signalwegs die Toleranz gegenüber dem Fötus unterbricht und zu einem erhöhten Fetaltod führt.

Es ist bekannt, dass humane IgG4 (Immunglobuline) die Plazentaschranke passieren können. Daher besteht die Möglichkeit, dass Tislelizumab als IgG4-Variante von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Frauen müssen auf das mögliche Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Tislelizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tislelizumab in die Muttermilch übergeht. Seine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder und auf die Milchproduktion sind ebenfalls unbekannt.

Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern durch Tizveni muss Frauen geraten werden, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tizveni nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die möglichen Auswirkungen von Tislelizumab auf die Fertilität vor. Mit Tislelizumab wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt. Auf der Grundlage einer 3-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe traten bei Cynomolgus-Affen keine nennenswerten Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane auf, wenn Tislelizumab in Dosen von 3, 10 oder 30 mg/kg alle 2 Wochen über 13 Wochen (7 Verabreichungen) gegeben wurde (siehe Abschnitt 5.3).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tizveni hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Verabreichung von Tislelizumab über Ermüdung/Fatigue berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Tislelizumab als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 1 534 Patienten mit verschiedenen Tumorarten, die alle 3 Wochen 200 mg Tislelizumab erhielten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Anämie (29,2 %), Ermüdung/Fatigue (22,9 %) und Aspartat-Aminotransferase erhöht (20,9 %). Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3/4 waren Anämie (5,0 %), Pneumonie (4,2 %), Hyponatriämie (2,7 %), Aspartat-Aminotransferase erhöht (2,6%), Bilirubin im Blut erhöht (2,0 %), Pneumonitis (2,0 %) und Ermüdung/Fatigue (2,0 %). Bei 1,2 % der Patienten traten Nebenwirkungen auf, die zum Tod führten. Die Nebenwirkungen, die zum Tod führten, waren Pneumonie (0,78 %), Hepatitis (0,13 %), Pneumonitis (0,07 %), Dyspnoe (0,07 %), verminderter Appetit (0,07 %) und Thrombozytopenie (0,07 %). Von den 1 534 Patienten war die Dauer der Exposition gegenüber Tislelizumab bei 40,1 % länger als 6 Monate und bei 22,2 % länger als 12 Monate.

Die Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie basiert auf Daten von 497 Patienten mit NSCLC. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Anämie (88,3 %), Neutropenie (86,5 %), Thrombozytopenie (67,0 %), Alanin-Aminotransferase erhöht (46,1 %), Ermüdung/Fatigue (43,1 %), Aspartat-Aminotransferase erhöht (42,3 %), Übelkeit (41,4 %), verminderter Appetit (40,6 %) und Ausschlag (26,4 %). Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3/4 waren Neutropenie (58,6 %), Thrombozytopenie (18,3 %), Anämie (15,7 %), Pneumonie (5,0 %), Pneumonitis (3,4 %), Alanin-Aminotransferase erhöht (3,2 %), Lymphopenie (2,8 %), Ausschlag (2,6 %) und Ermüdung/Fatigue (2,2 %). Bei 1,6 % der Patienten traten Nebenwirkungen auf, die zum Tod führten. Die Nebenwirkungen, die zum Tod führten, waren Pneumonitis (0,60 %), Dyspnoe (0,40 %), Myokarditis (0,40 %), Pneumonie (0,20 %) und Hypokaliämie (0,20 %). Von den 497 Patienten war die Dauer der Exposition gegenüber Tislelizumab bei 65,8 % länger als 6 Monate und bei 37,8 % länger als 12 Monate.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in dem gepoolten Datensatz für die mit Tizveni als Monotherapie (n = 1 534) und in Kombination mit Chemotherapie (n = 497) behandelten Patienten gemeldet wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse klassifiziert. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen in abnehmender Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeitskategorien für jede Nebenwirkung sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 2 Nebenwirkungen von Tizveni als Monotherapie (n = 1 534) und in Kombination mit Chemotherapie (n = 497)

	Tislelizumab Monotherapie n = 1 534	**Tislelizumab plus Chemotherapie n = 497**
Nebenwirkungen	**Häufigkeitskategorie (Alle Grade)**	**Häufigkeitskategorie (Alle Grade)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Pneumonie[1]	Häufig*	Sehr häufig*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie[2]	Sehr häufig	Sehr häufig
Thrombozytopenie[3]	Häufig*	Sehr häufig
Neutropenie[4]	Häufig	Sehr häufig
Lymphopenie[5]	Häufig	Sehr häufig
Endokrine Erkrankungen		
Hypothyreose[6]	Sehr häufig	Sehr häufig
Hyperthyreose[7]	Häufig	Sehr häufig
Thyreoiditis[8]	Häufig	Gelegentlich
Nebenniereninsuffizienz[9]	Gelegentlich	-
Hypophysitis[10]	Selten	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hyperglykämie[11]	Häufig	Sehr häufig
Hyponatriämie[12]	Häufig	Sehr häufig
Hypokaliämie[13]	Häufig	Sehr häufig*
Diabetes mellitus[14]	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems		
Guillain-Barré-Syndrom	-	Gelegentlich
Augenerkrankungen		
Uveitis[15]	Gelegentlich	-
Herzerkrankungen		
Myokarditis[16]	Gelegentlich	Häufig*
Perikarditis	Selten	-
Gefäßerkrankungen		
Hypertonie[17]	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspnoe	Häufig*	Sehr häufig*
Pneumonitis[18]	Häufig*	Sehr häufig*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	Häufig	Sehr häufig
Diarrhoe[19]	Häufig	Sehr häufig
Stomatitis[20]	Häufig	Häufig
Pankreatitis[21]	Gelegentlich	Gelegentlich
Kolitis[22]	Gelegentlich	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen		
Hepatitis[23]	Häufig*	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag[24]	Sehr häufig	Sehr häufig
Pruritus	Sehr häufig	Häufig
Schwere Hautreaktionen[25]	Selten	-

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie	Häufig	Sehr häufig
Myalgie	Häufig	Häufig
Myositis[26]	Gelegentlich	Gelegentlich
Arthritis[27]	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Nephritis[28]	Gelegentlich	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Ermüdung/Fatigue[29]	Sehr häufig	Sehr häufig
Appetit vermindert	Sehr häufig*	Sehr häufig
Untersuchungen		
Aspartat-Aminotransferase erhöht	Sehr häufig	Sehr häufig
Alanin-Aminotransferase erhöht	Sehr häufig	Sehr häufig
Bilirubin im Blut erhöht[30]	Sehr häufig	Sehr häufig
Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Häufig	Sehr häufig
Kreatinin im Blut erhöht	Häufig	Sehr häufig

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Infusionsbedingte Reaktion[31]	Gelegentlich	Häufig

[1] Pneumonie umfasst die bevorzugten Bezeichnungen (*preferred terms*, PTs) Pneumonie, Infektion der unteren Atemwege, bakterielle Entzündung der unteren Luftwege, Pneumonie durch Bakterien, Pneumonie durch Pilze und Pneumocystis jirovecii-Pneumonie.
[2] Anämie umfasst die PTs Anämie und erniedrigtes Hämoglobin.
[3] Thrombozytopenie umfasst die PTs Thrombozytopenie und Thrombozytenzahl vermindert.
[4] Neutropenie umfasst die PTs Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt.
[5] Lymphopenie umfasst die PTs Lymphopenie, Lymphozytenzahl erniedrigt und Lymphozytenprozentzahl erniedrigt.
[6] Hypothyreose umfasst die PTs Hypothyreose, Thyroxin frei erniedrigt, Trijodthyronin frei erniedrigt, Trijodthyronin erniedrigt, primäre Hypothyreose und Thyroxin erniedrigt.
[7] Hyperthyreose umfasst die PTs Hyperthyreose, Thyreotropin im Blut erniedrigt, freies Trijodthyronin erhöht, Thyroxin frei erhöht, Thyroxin erhöht und Trijodthyronin erhöht.
[8] Thyreoiditis umfasst die PTs Thyreoiditis, Immunthyreoiditis und Thyreoiditis subakut.
[9] Nebenniereninsuffizienz umfasst die PTs Nebenniereninsuffizienz und Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär.
[10] Hypophysitis umfasst die PTs Hypophysitis und Hypopituitarismus.
[11] Hyperglykämie umfasst die PTs Hyperglykämie und Glukose im Blut erhöht.
[12] Hyponatriämie umfasst die PTs Hyponatriämie und Natrium im Blut erniedrigt.
[13] Hypokaliämie umfasst die PTs Hypokaliämie und Kalium im Blut erniedrigt.
[14] Diabetes mellitus umfasst die PTs Diabetes mellitus, Diabetes mellitus Typ 1 und latenter Autoimmundiabetes beim Erwachsenen.
[15] Uveitis umfasst die PTs Uveitis und Iritis.
[16] Myokarditis umfasst die PTs Myokarditis, immunvermittelte Myokarditis und Autoimmunmyokarditis.
[17] Hypertonie umfasst die PTs Hypertonie, Blutdruck erhöht und essentielle Hypertonie.
[18] Pneumonitis umfasst die PTs Pneumonitis, immunvermittelte Lungenerkrankung, interstitielle Lungenerkrankung und organisierende Pneumonie.
[19] Diarrhoe umfasst die PTs Diarrhoe und häufige Darmentleerungen.
[20] Stomatitis umfasst die PTs Stomatitis, Mundulzeration und aphtöses Ulkus.
[21] Pankreatitis umfasst die PTs Amylase erhöht, Lipase erhöht und Pankreatitis akut.
[22] Kolitis umfasst die PTs Kolitis und immunvermittelte Enterokolitis.
[23] Hepatitis umfasst die PTs Hepatitis, Leberfunktion anomal, immunvermittelte Hepatitis und Leberverletzung sowie autoimmune Hepatitis.
[24] Ausschlag umfasst die PTs Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, Ekzem, erythematöser Ausschlag, Dermatitis, allergische Dermatitis, papulöser Ausschlag, Urtikaria, Erythem, Exfoliation der Haut, Medikamentenausschlag, makulöser Ausschlag, Psoriasis, pustulöser Ausschlag, Dermatitis akneiform, Ausschlag mit Juckreiz, lichenoide Keratose, Handekzem, immunvermittelte Dermatitis, follikulärer Ausschlag, akute febrile neutrophile Dermatose, Erythema nodosum und Pemphigoid.
[25] Schwere Hautreaktionen umfassen Erythema multiforme.
[26] Myositis umfasst die PTs Myositis und immunvermittelte Myositis.
[27] Arthritis umfasst die PTs Arthritis und immunvermittelte Arthritis.
[28] Nephritis umfasst die PTs Nephritis, fokal segmentale Glomerulosklerose und immunvermittelte Nephritis.
[29] Ermüdung/Fatigue umfasst die PTs Fatigue, Asthenie, Unwohlsein und Lethargie.
[30] Bilirubin im Blut erhöht umfasst die PTs Bilirubin im Blut erhöht, Bilirubin konjugiert erhöht, Bilirubin unkonjugiert erhöht und Hyperbilirubinämie.
[31] Infusionsbedingte Reaktion umfasst die PTs Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und allergische Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion.
[*] einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachstehenden Daten spiegeln Informationen über signifikante Nebenwirkungen von Tislelizumab als Monotherapie in klinischen Studien wider. Einzelheiten zu den signifikanten Nebenwirkungen bei der Verabreichung von Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie werden angegeben, wenn klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zur Tislelizumab-Monotherapie festgestellt wurden.

Immunvermittelte Pneumonitis
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 4,3 % der Patienten eine immunvermittelte Pneumonitis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,3 %), Grad 2 (2,0 %), Grad 3 (1,5 %), Grad 4 (0,3 %) und Grad 5 (0,2 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 3,2 Monate (Spanne: 1,0 Tag bis 16,5 Monate), und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 6,1 Monate (Spanne: 1,0+ Tag bis 22,8+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Bei 1,8 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 1,8 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Die Pneumonitis klang bei 45,5 % der Patienten wieder ab.

Unter den mit Tislelizumab als Monotherapie behandelten Patienten kam es bei denjenigen mit einer anamnestisch bekannten früheren Thorax-Bestrahlung häufiger zu einer Pneumonitis (6,3 %) als bei Patienten ohne vorherige Bestrahlung des Thorax (2,8 %).

Unter den NSCLC-Patienten, die Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten, kam es bei 9,1 % zu einer Pneumonitis. Unter den mit der Tislelizumab-Monotherapie behandelten NSCLC-Patienten trat bei 6,0 % eine Pneumonitis auf.

Immunvermittelte Hepatitis
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 1,7 % der Patienten eine immunvermittelte Hepatitis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,1 %), Grad 2 (0,5 %), Grad 3 (0,9 %), Grad 4 (0,1 %) und Grad 5 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 31,0 Tage (Spanne: 8,0 Tage bis 13,1 Monate), und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 2,0 Monate (Spanne: 1,0 Tag bis 37,9+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Bei 0,4 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 1,0 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab aufgrund einer immunvermittelten Hepatitis unterbrochen. Die Hepatitis klang bei 50,0 % der Patienten wieder ab.

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut bei 1,8 % der Patienten auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,4 %), Grad 2 (0,8 %), Grad 3 (0,3 %) und Grad 4 (0,3 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 2,5 Monate (Spanne: 7,0 Tage bis 11,6 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen betrug 11,2 Monate (Spanne: 4,0 Tage bis 34,0+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Bei 0,3 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt, und bei 0,5 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Die Nebenwirkungen der Haut klangen bei 51,9 % der Patienten wieder ab.

Immunvermittelte Kolitis
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,7 % der Patienten eine immunvermittelte Kolitis auf, darunter Ereignisse vom Grad 2 (0,6 %) und vom Grad 3 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 6,0 Monate (Spanne: 12,0 Tage bis 14,4 Monate), und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 28,0 Tage (Spanne: 9,0 Tage bis 3,6 Monate). Tislelizumab wurde bei keinem Patienten dauerhaft abgesetzt und bei 0,6 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Die Kolitis klang bei 81,8 % der Patienten wieder ab.

Immunvermittelte Myositis/Rhabdomyolyse
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten bei 0,9 % der Patienten immunvermittelte Myositis/Rhabdomyolyse auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,2 %), Grad 2 (0,3 %), Grad 3 (0,3 %) und Grad 4 (0,1 %).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 1,8 Monate (Spanne: 15,0 Tage bis 17,6 Monate), und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 2,1 Monate (Spanne: 5,0 Tage bis 11,2+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Bei 0,2 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,7 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Die Myositis/Rhabdomyolyse klang bei 57,1 % der Patienten wieder ab.

Immunvermittelte Endokrinopathien
Schilddrüsenerkrankungen
Hypothyreose:
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 7,6 % der Patienten eine Hypothyreose auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (1,4 %), Grad 2 (6,1 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 3,7 Monate (Spanne: 0 Tage bis 16,6 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen der Erkrankung betrug 15,2 Monate (Spanne: 12,0 Tage bis 28,6+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Tislelizumab wurde bei keinem Patienten dauerhaft abgesetzt, und die Behandlung mit Tislelizumab wurde bei 0,4 % der Patienten unterbrochen. Die Hypothyreose klang bei 31,9 % der Patienten wieder ab.

Hyperthyreose:
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,3 % der Patienten eine Hyperthyreose auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,1 %) und Grad 2 (0,3 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 31,0 Tage (Spanne: 19,0 Tage bis 14,5 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen betrug 1,4 Monate (Spanne: 22,0 Tage bis 4,0+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und die Behandlung mit Tislelizumab wurde bei keinem Patienten unterbrochen. Die Hyperthyreose klang bei 80,0 % der Patienten wieder ab.

Thyreoiditis:
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,8 % der Patienten eine Thyreoiditis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,2 %) und vom Grad 2 (0,6 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 2,0 Monate (Spanne: 20,0 Tage bis 20,6 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen war auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten nicht auswertbar (Spanne: 22,0 Tage bis 23,1+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Tislelizumab wurde bei keinem Patienten dauerhaft abgesetzt und die Behandlung mit Tislelizumab wurde bei 0,1 % der Patienten unterbrochen. Die Thyreoiditis klang bei 16,7 % der Patienten wieder ab.

Nebenniereninsuffizienz
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,3 % der Patienten eine Nebenniereninsuffizienz auf, darunter Ereignisse vom Grad 2 (0,1 %), Grad 3 (0,1 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 3,1 Monate (Spanne: 1,3 Monate bis 11,6 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen der Erkrankung war auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten nicht auswertbar (Spanne: 1 Monat bis 6,5+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Tislelizumab wurde bei keinem Patienten dauerhaft abgesetzt und die Behandlung mit Tislelizumab wurde bei 0,2 % der Patienten unterbrochen. Die Nebenniereninsuffizienz klang bei 25,0 % der Patienten wieder ab.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Hypophysitis
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat Hypopituitarismus (Grad 2) bei 0,1 % der Patienten auf.

Diabetes mellitus Typ 1
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,4 % der Patienten Diabetes mellitus Typ 1 auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,1 %) und Grad 3 (0,3 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 2,5 Monate (Spanne: 33,0 Tage bis 13,8 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen war auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten nicht auswertbar (Spanne: 4,0 Tage bis 19,9+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,1 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Der Diabetes mellitus Typ 1 klang bei 16,7 % der Patienten wieder ab.

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten bei 0,7 % der Patienten immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörungen auf, darunter Ereignisse vom Grad 2 (0,3 %), Grad 3 (0,2 %), Grad 4 (0,1 %) und Grad 5 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 1,2 Monate (Spanne: 3,0 Tage bis 5,7 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen betrug 1,9 Monate (Spanne: 3,0+ Tage bis 16,2+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Bei 0,3 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,3 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Die immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung klangen bei 50,0 % der Patienten wieder ab.

Immunvermittelte Myokarditis
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,5 % der Patienten eine immunvermittelte Myokarditis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,1 %), Grad 2 (0,1 %), Grad 3 (0,2 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 1,6 Monate (Spanne: 14,0 Tage bis 6,1 Monate), und die mittlere Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 5,1 Monate (Spanne: 4,0 Tage bis 7,6 Monate). Bei 0,3 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,2 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Die Myokarditis klang bei 57,1 % der Patienten wieder ab.

Bei 1,4 % der Patienten, die mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, kam es zu einer Myokarditis, darunter auch vom Grad 5 (0,4 %).

Infusionsbedingte Reaktionen
Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten bei 3,5 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen auf, darunter Ereignisse vom Grad 3 (0,3 %). Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,5 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Laborauffälligkeiten
Bei Patienten, die mit Tislelizumab-Monotherapie behandelt wurden, war der Anteil derer, bei denen eine Veränderung vom Ausgangswert hin zu einer Laborwertabweichung vom Grade 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 0,1 % für erhöhtes Hämoglobin, 4,4 % für erniedrigtes Hämoglobin, 0,9 % für erniedrigte Leukozyten, 8,5 % für erniedrigte Lymphozyten, 0,07 % für erhöhte Lymphozyten, 1,7 % für erniedrigte Neutrophile, 1,1 % für erniedrigte Thrombozyten, 2,0 % für erhöhte Alanin-Aminotransferase, 0,4 % für erniedrigtes Albumin, 2,3 % für erhöhte alkalische Phosphatase, 3,2 % für erhöhte Aspartat-Aminotransferase, 2,2 % für erhöhtes Bilirubin, 2,0 % für erhöhte Kreatinkinase, 0,9 % für erhöhtes Kreatinin, 0,9 % für erhöhtes Kalium, 2,2 % für erniedrigtes Kalium, 0,1 % für erhöhtes Natrium, 5,7 % für erniedrigtes Natrium.

Bei Patienten, die mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, war der Anteil derer, bei denen eine Veränderung vom Ausgangswert hin zu einer Laborwertabweichung vom Grade 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 14,2 % bei erniedrigtem Hämoglobin, 17,3 % bei verminderten Leukozyten, 41,2 % bei verminderten Neutrophilen, 4,6 % bei verminderten Blutplättchen, 3,1 % bei erhöhter Alanin-Aminotransferase, 0,9 % bei erhöhter alkalischer Phosphatase, 3,4 % für erhöhte Aspartat-Aminotransferase, 0,6 % für erhöhtes Bilirubin, 1,6 % für erhöhte Kreatinkinase, 2,5 % für erhöhtes Kreatinin, 2,8 % für erhöhtes Kalium, 10,2 % für vermindertes Kalium, 0,6 % für erhöhtes Natrium, 18,9 % für erniedrigtes Natrium.

Immunogenität
Von 1 916 Patienten, die mit der empfohlenen Dosis von 200 mg einmal alle drei Wochen behandelt wurden und die hinsichtlich Anti-Wirkstoff-Antikörper (*anti drug antibodies*, ADA) auswertbar waren, wurden 18,3 % der Patienten positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Bei 0,9 % der Patienten wurden neutralisierende Antikörper (*neutralising antibodies*, NAbs) nachgewiesen. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass der ADA-Status eine statistisch signifikante Kovariate für die Clearance war; das Vorhandensein therapiebedingter ADA gegen Tislelizumab scheint jedoch keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder Wirksamkeit zu haben.

Unter den hinsichtlich ADA auswertbaren Patienten wurden in Bezug auf die ADA-positive Population im Vergleich zur ADA-negativen Population die folgenden Raten an unerwünschten Ereignissen (UE) beobachtet: UE vom Grad ≥ 3 50,9 % vs. 39,3 %, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) 37,1 % vs. 29,7 %, UE, die zum Absetzen der Behandlung führen 10,8 % vs. 10,2 %: (bei Monotherapie); UE vom Grad ≥ 3 85,6 % vs. 78,2%, SUE 45,9 % vs. 38,2 %, UE, die zum Absetzen der Behandlung führen 13,5 % vs. 13,3 % (bei Kombinationstherapie). Patienten, bei denen sich therapiebedingte ADA entwickelten, wiesen bei der Baseline tendenziell einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand auf und hatten Krankheitsmerkmale, die die Interpretation der Sicherheitsanalyse beeinträchtigen können. Die verfügbaren Daten erlauben keine tragfähigen Schlussfolgerungen bezüglich der möglichen Muster von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Ältere Patienten
Insgesamt wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit der Tislelizumab-Monotherapie zwischen Patienten im Alter von < 65 Jahren und Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren festgestellt. Die Daten für Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen für diese Gruppe zu ziehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen über eine Überdosierung mit Tislelizumab vor. Im Falle einer Überdosierung sollen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, und es soll unverzüglich eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FF09

Wirkmechanismus

Tislelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G4(IgG4)-Antikörper gegen PD-1, der an die extrazelluläre Domäne des humanen PD-1 bindet. Er blockiert kompetitiv die Bindung von PD-L1 und PD-L2, hemmt die PD-1-vermittelte negative Signalübertragung und steigert die funktionelle Aktivität von T-Zellen in zellbasierten *In-vitro*-Tests.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Erstlinienbehandlung von nicht-plattenepithelialem NSCLC: BGB-A317-304
BGB-A317-304 war eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Platin-Pemetrexed im Vergleich zu Platin-Pemetrexed allein als Erstlinienbehandlung für Chemotherapie-naive Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialem NSCLC, für die eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie nicht in Betracht kam, oder mit metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit aktiven Hirn- oder leptomeningealen Metastasen, bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, die auf eine verfügbare zielgerichtete Inhibitortherapie ansprechen, aktiven Autoimmunerkrankungen oder jeglicher Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg Prednison täglich oder Äquivalent) oder anderen Immunsuppressiva erfordert.

Insgesamt 334 Patienten wurden randomisiert (2:1) zu Tislelizumab 200 mg in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m^2 und Carboplatin AUC 5 mg/ml/min oder Cisplatin 75 mg/m^2 (T+PP-Arm, n = 223) oder Pemetrexed 500 mg/m^2 und Carboplatin AUC 5 mg/ml/min oder Cisplatin 75 mg/m^2 (PP-Arm, n = 111). Die Wahl des Platins (Cisplatin oder Carboplatin) lag im Ermessen des Prüfarztes.

Die Behandlung wurde in einem 3-Wochen-Zyklus verabreicht. Nach der Verabreichung von 4, 5 oder 6 Zyklen Chemotherapie oder Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie nach Ermessen des Prüfarztes erhielten die Patienten im T+PP-Arm Tislelizumab 200 mg in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m^2 in einem 3-Wochen-Zyklus bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität. Patienten im PP-Arm erhielten Pemetrexed 500 mg/m^2 allein bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität, und diejenigen, bei denen eine unabhängige Gutachterkommission (*Independent Review Committee*, IRC) eine Krankheitsprogression bestätigte, erhielten die Möglichkeit, auf eine Tislelizumab-Monotherapie in einem 3-Wochen-Zyklus zu wechseln.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (*tumor cells, TC* (< 1 % bzw. 1 % bis 49 % bzw. ≥ 50 %) und dem Stadium der Erkrankung (IIIB bzw. IV), klassifiziert nach dem *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 7. Ausgabe des *Cancer Staging Manuals*. Die PD-L1-Expression wurde in einem Zentrallabor mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay untersucht, der PD-L1-Färbungen auf Tumorzellen identifiziert. In den ersten 6 Monaten wurden alle 6 Wochen Tumoruntersuchungen durchgeführt, in den zweiten 6 Monaten alle 9 Wochen und danach alle 12 Wochen.

Die Ausgangsmerkmale bei Patienten in der Studie BGB-A317-304 waren: medianes Alter 61 Jahre (Spanne: 25 bis 75), 29 % 65 Jahre oder älter; 74 % männlich; 100 % asiatisch (alle Aufnahmen in China); 23,4 % mit ECOG-PS von 0 und 76,6 % mit ECOG-PS von 1; 18,3 % mit Krankheitsstadium IIIB; 26,6 % mit unbekanntem Status für ALK-Translokation und 73,4 % mit negativer ALK-Translokation; 36,2 % Nie-Raucher; 5,4 % mit Hirnmetastasen. Die Merkmale Alter, Geschlecht, ECOG-PS, Stadium, Raucherstatus, PD-L1-TC-Score und frühere Krebsbehandlungen waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) gemäß RECIST v1.1 nach IRC in der *Intent-to-treat*(ITT)-Analyse. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten zählten das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS), die Objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) und die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR) gemäß IRC und gemäß Prüfarzt.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt bei der Zwischenauswertung (Datenschnitt 23. Jan. 2020 und eine mediane Nachbeobachtungdauer in der Studie von 9,8 Monaten) und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS unter T+PP im Vergleich zu PP. Die stratifizierte *Hazard Ratio* betrug 0,65 (95-%-KI: 0,47; 0,91; p = 0,0054), mit einem medianen PFS von 9,7 Monaten mit T+PP und 7,6 Monaten mit PP.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Endauswertung (Datenschnitt 26. Okt. 2020 und eine mediane Nachbeobachtungdauer in der Studie von 16,1 Monaten) entsprachen denen der Zwischenauswertung.

Unter den 334 Patienten der Studie BGB-A317-304 wiesen 110 Patienten (33 %) eine PD-L1-Expression auf den Tumorzellen von ≥ 50 % auf. Von diesen waren 74 Patienten in der Gruppe mit Tislelizumab und Chemotherapie und 36 Patienten in der Gruppe mit Placebo und Chemotherapie. Die Wirksamkeitsergebnisse der Patienten mit einer PD-L1-Expression auf den Tumorzellen von ≥ 50 % aus der Endauswertung sind in Tabelle 3 dargestellt, und die Kaplan-Meier-Kurven in Bezug auf das PFS und das OS sind Abbildung 1 bzw. 2 zu entnehmen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-304 bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 %

Endpunkt	Tislelizumab + Pemetrexed + Platin (n = 74)	Pemetrexed + Platin (n = 36)
PFS		
Ereignisse, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Medianes PFS (Monate) (95-%-KI)	14,6 (11,5; NE)	4,6 (3,5; 9,7)
Stratifizierte Hazard Ratio[a] (95-%-KI)	0,31 (0,18; 0,55)	
OS		
Todesfälle, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Medianes OS (Monate) (95-%-KI)	NE (NE; NE)	13,1 (5,6; NE)
Stratifizierte Hazard Ratio[a] (95-%-KI)	0,39 (0,22; 0,71)	
Bestes Gesamtansprechen, n (%)[b]		
ORR[b], n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95-%-KI[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]		
Mediane DoR, (Monate) (95-%-Kl)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)

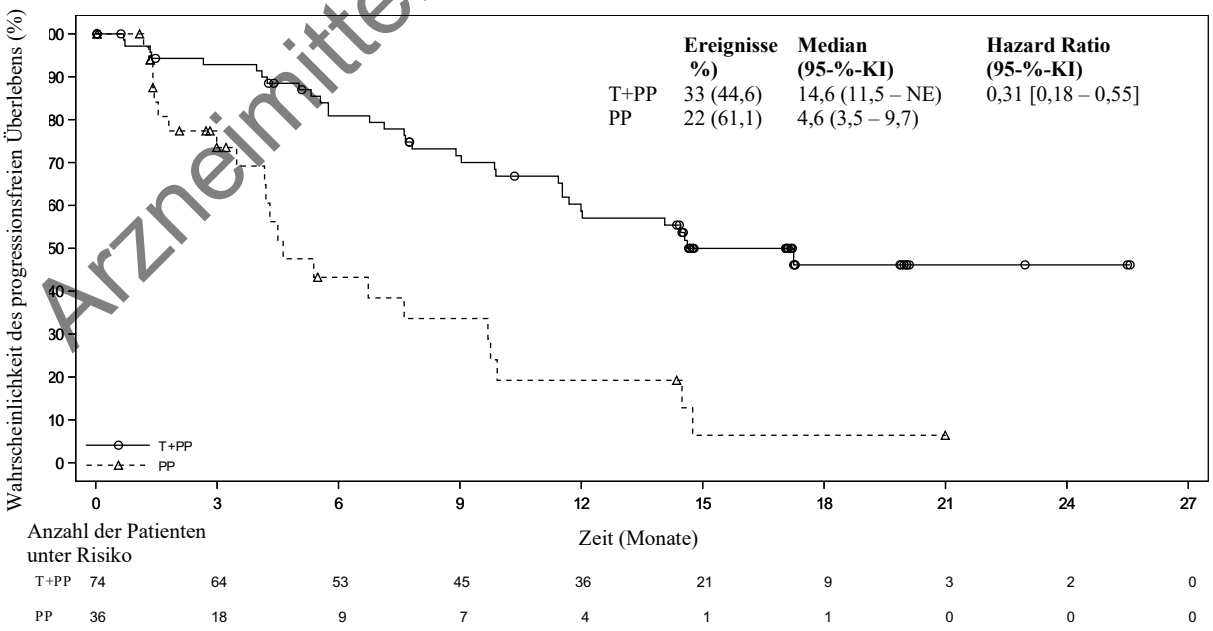
PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); ORR = Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); CR = vollständiges Ansprechen (*complete response*); PR = partielles Ansprechen (*partial response*); DoR = Dauer des Ansprechens (*duration of response*); NE = nicht schätzbar (*not estimable*).
Die Mediane wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95-%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley.

[a] Die Hazard Ratio wurde anhand eines stratifizierten Cox-Modells mit der Pemetrexed+Platin-Gruppe als Referenzgruppe geschätzt und nach Krankheitsstadium (IIIB versus IV) stratifziert.

[b] Das PFS basiert auf der IRC-Beurteilung und die ORR/DoR auf dem bestätigten Ansprechen gemäß IRC.

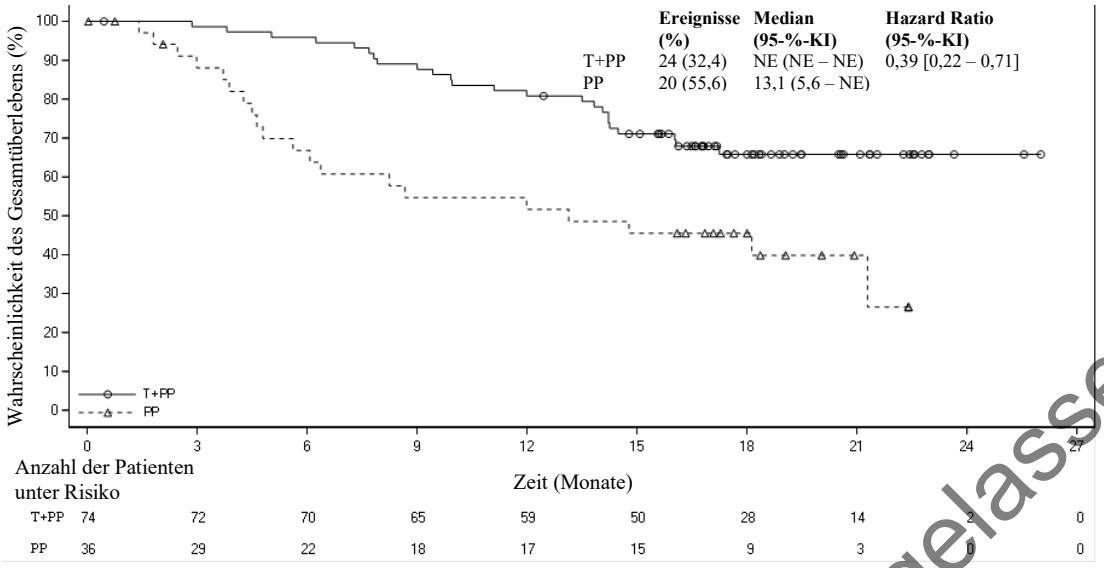
[c] 95-%-KI wurde nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve des PFS in der Studie BGB-A317-304 bei Patienten mit PD-L1 ≥ 50 %



Arzneimittel nicht länger zugelassen

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve des OS in der Studie BGB-A317-304 bei Patienten mit PD-L1 ≥ 50 %



Erstlinienbehandlung von plattenepithelialem NSCLC: BGB-A317-307
BGB-A317-307 war eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Paclitaxel plus Carboplatin oder nab-Paclitaxel plus Carboplatin mit der von Paclitaxel plus Carboplatin allein als Erstlinienbehandlung für Chemotherapie-naive Patienten mit lokal fortgeschrittenem plattenepithelialem NSCLC, für die eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie nicht in Betracht kam, oder mit metastasiertem plattenepithelialem NSCLC.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit aktiven Hirn- oder leptomeningealen Metastasen, bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, die auf eine verfügbare zielgerichtete Inhibitortherapie ansprechen, aktiven Autoimmunerkrankungen oder jeglicher Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg Prednison täglich oder Äquivalent) oder anderen Immunsuppressiva erfordert.

Insgesamt 360 Patienten wurden randomisiert (1:1:1) zu Tislelizumab 200 mg in Kombination mit Paclitaxel 175 mg/m^2 und Carboplatin AUC 5 mg/ml/min (T+PC-Arm, n = 120), oder Tislelizumab 200 mg in Kombination mit nab-Paclitaxel 100 mg/m^2 und Carboplatin AUC 5 mg/ml/min (T+nPC-Arm, n = 119), oder Paclitaxel 175 mg/m^2 und Carboplatin AUC 5 mg/ml/min (PC-Arm, n = 121).

Die Behandlung wurde in einem 3-Wochen-Zyklus verabreicht, bis der Patient 4 bis 6 Zyklen Chemotherapie oder Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie nach dem Ermessen des Prüfarztes erhalten hatte. Die Patienten in den T+nPC- und T+PC-Armen erhielten Tislelizumab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität. Patienten im PC-Arm, bei denen die Erkrankung fortgeschritten war, erhielten die Möglichkeit, auf eine Tislelizumab-Monotherapie in einem 3-Wochen-Zyklus zu wechseln.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (*tumour cells*, TC) (< 1 % bzw. 1 % bis 49 % bzw. ≥ 50 %) und dem Tumorstadium (IIIB bzw. IV), klassifiziert nach dem *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 7. Ausgabe des Cancer Staging Manuals. Die PD-L1-Expression wurde in einem Zentrallabor mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay untersucht, der PD-L1-Färbungen auf Tumorzellen identifiziert. In den ersten 6 Monaten wurden alle 6 Wochen Tumoruntersuchungen durchgeführt, dann alle 9 Wochen für den Rest des ersten Jahres und anschließend alle 12 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die Ausgangsmerkmale der Studienpopulation waren: medianes Alter 62,0 Jahre (Spanne: 34 bis 74), 35,3 % 65 Jahre oder älter; 91,7 % männlich; 100 % asiatisch (alle Aufnahmen in China), 23,6 % mit ECOG-PS von 0 und 76,4 % mit ECOG-PS von 1; 33,9 % diagnostiziert im Stadium IIIB und 66,1 % diagnostiziert im Stadium IV zu Studienbeginn; 16,4 % Nie-Raucher; 38,3 % mit PD-L1-TC-Score < 1 %, 25,3 % mit PD-L1-TC-Score ≥ 1 % und ≤ 49 %, 34,7 % mit PD-L1-TC-Score ≥ 50 %. Die Merkmale Alter, Geschlecht, ECOG-PS, Stadium, Raucherstatus, PD-L1-TC-Score und frühere Krebsbehandlungen waren zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß IRC nach RECIST v1.1 in der ITT-Analyse, das sequentiell in den Armen T+PC versus PC und den Armen T+nPC versus PC getestet werden sollte. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten zählten das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens (DoR) gemäß IRC und gemäß Prüfarzt.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt bei der Zwischenauswertung (Datenstichtag 06. Dez. 2019 und eine mediane Nachbeobachtungdauer in der Studie von 8,4 Monaten) und zeigte statistisch signifikante Verbesserungen des PFS unter Tislelizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin (T+PC-Arm) und Tislelizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (T+nPC-Arm) im Vergleich zu Paclitaxel und Carboplatin allein (PC-Arm). Die stratifizierte HR (T+PC-Arm gegenüber PC-Arm) betrug 0,48 (95-%-KI: 0,34; 0,69; p < 0,0001). Die stratifizierte HR (T+nPC-Arm gegenüber PC-Arm) betrug 0,45 (95-%-KI: 0,32; 0,64; p < 0,0001); Das mediane PFS lag im T+PC-Arm bei 7,6 Monaten, im T+nPC-Arm bei 7,6 Monaten und im PC-Arm bei 5,4 Monaten.

Die Endauswertung (Datenstichtag 30. Sept. 2020 und eine mediane Nachbeobachtungdauer in der Studie von 16,7 Monaten) zeigte einheitliche Ergebnisse mit der Zwischenauswertung.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Endauswertung sind in Tabelle 4, Abbildung 3 und Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 4 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-307

Endpunkt	Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatin (n = 120)	Tislelizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin (n = 119)	Paclitaxel + Carboplatin (n = 121)
PFS			
Ereignisse, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Medianes PFS (Monate) (95-%-KI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Stratifizierte Hazard Ratio[a] (95-%-KI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
OS			
Todesfälle, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Medianes OS (Monate) (95-%-KI)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Stratifizierte Hazard Ratio (95-%-KI)	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-%-KI	(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]			
Mediane DoR, (Monate) (95-%-Kl)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)

PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); ORR = Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); CR = vollständiges Ansprechen (*complete response*); PR = partielles Ansprechen (*partial response*); DoR = Dauer des Ansprechens (*duration of response*); NE = nicht schätzbar (not estimable).

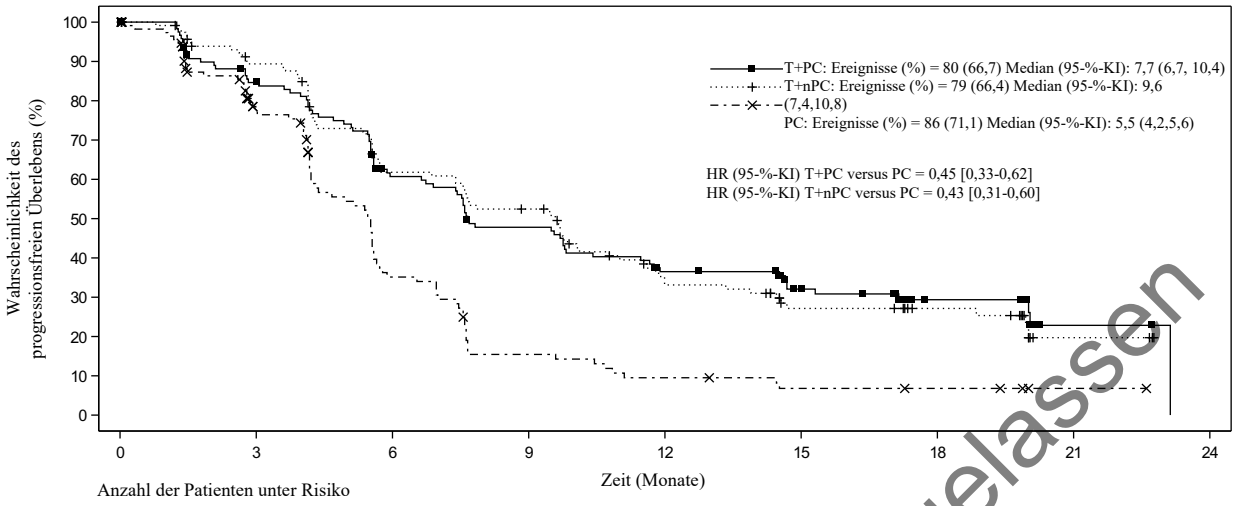
[a] Stratifiziert nach Stratifikationsfaktoren: Krankheitsstadium (IIIB versus IV) und PD-L1-Expression in den Tumorzellen (≥ 50 % TC versus 1 % bis 49 % TC versus < 1 % TC).

[b] Das PFS basiert auf der IRC-Beurteilung und die ORR/DoR auf dem bestätigten Ansprechen gemäß IRC.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve des PFS in BGB-A317-307 gemäß IRC

T+PC-Arm versus T+nPC-Arm versus PC-Arm



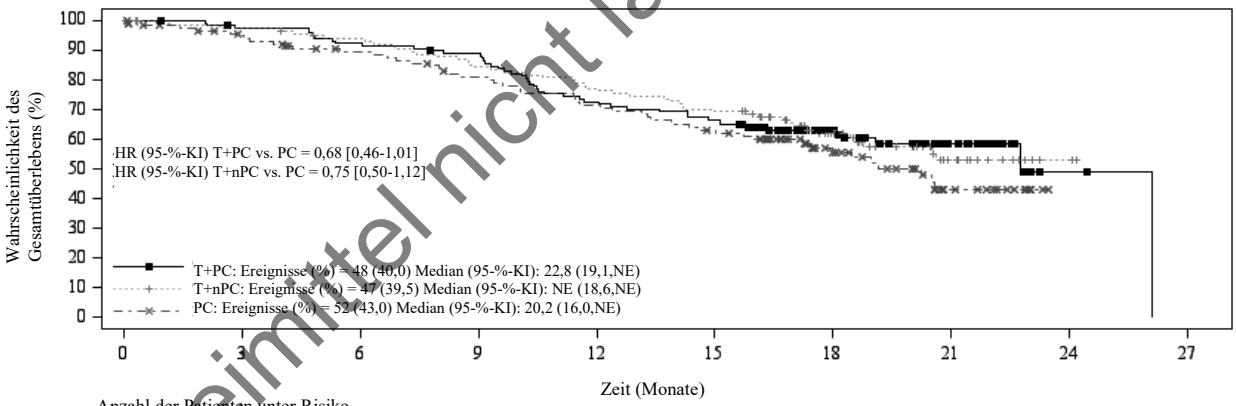
Anzahl der Patienten unter Risiko

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

KI = Konfidenzintervall; T+PC = Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatin; T+nPC = Tislelizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin; PC = Paclitaxel + Carboplatin.

Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve des OS in BGB-A317-307

T+PC-Arm versus T+nPC-Arm versus PC-Arm



Anzahl der Patienten unter Risiko

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

KI = Konfidenzintervall; T+PC = Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatin; T+nPC = Tislelizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin; PC = Paclitaxel + Carboplatin; NE = nicht schätzbar (not estimable).

Subgruppenanalysen zeigten einen konsistenten PFS-Behandlungseffekt über wichtige demografische und prognostische Subgruppen hinweg, einschließlich der PD-L1-Expression von < 1%, 1 bis 49 % und ≥ 50 % und der Krankheitsstadien IIIB und IV:

- für T+PC, mit einer PFS-HR von 0,57 (95-%-KI, HR = 0,34, 0,94) für PD-L1 < 1 %, 0,40 (95-%-KI, HR = 0,21, 0,76) für 1 bis 49 % und 0,44 (95-%-KI, HR = 0,26, 0,75) für ≥ 50 %
- für T+nPC, mit einer PFS-HR von 0,65 (95-%-KI, HR = 0,40, 1,06) für PD-L1 < 1 %, 0,40 (95-%-KI, HR = 0,22, 0,74) für 1 bis 49 % und 0,33 (95-%-KI, HR = 0,18, 0,59) für ≥ 50 %

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Zweitlinientherapie eines NSCLC: BGB-A317-303
BGB-A317-303 war eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Plattenepithelkarzinom oder nicht-Plattenepithelkarzinom), bei denen die Erkrankung während oder nach einem vorherigen platinbasierten Regime fortgeschritten war.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit bekannter EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, vorheriger PD-(L)1-Inhibitor- oder CTLA-4-Inhibitor-Behandlung, aktiver Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg Prednison täglich oder Äquivalent) oder anderen immunsuppressiven Behandlungen erfordert.

Insgesamt 805 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert zu Tislelizumab 200 mg intravenös alle 3 Wochen (n = 535) oder Docetaxel 75 mg/m^2 intravenös alle 3 Wochen (n = 270). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom), Therapielinien (Zweit- versus Drittlinie) und PD-L1-Expression in den Tumorzellen (≥ 25 % versus < 25 %). Die Verabreichung von Docetaxel und Tislelizumab wurde bis zur Krankheitsprogression, wie vom Prüfarzt nach RECIST v1.1 beurteilt, oder bis zur inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Die PD-L1-Expression wurde in einem Zentrallabor mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay untersucht, der PD-L1-Färbungen auf Tumorzellen identifiziert. Die Tumoruntersuchungen wurden alle 9 Wochen über 52 Wochen nach der Randomisierung durchgeführt und danach alle 12 Wochen fortgesetzt. Der Überlebensstatus wurde alle 3 Monate nach Beendigung der Studienbehandlung überprüft.

Die Ausgangsmerkmale der Studienpopulation waren: medianes Alter 61 Jahre (Spanne: 28 bis 88), 32,4 % 65 Jahre oder älter, 3,2 % 75 Jahre oder älter; 77,3 % männlich; 17,0 % Weiße und 79,9 % Asiaten; 20,6 % mit ECOG-PS von 0 und 79,4 % mit ECOG-PS von 1; 85,5 % mit metastasierter Erkrankung; 30,3 % Nie-Raucher; 46,0 % mit plattenepithelialer und 54,0 % mit nicht-plattenepithelialer Histologie; 65,8 % mit Wildtyp und 34 % mit unbekanntem EGFR-Status; 46,1 % mit Wildtyp und 53,9 % mit unbekanntem ALK-Status; 7,1 % mit zuvor behandelten Hirnmetastasen.

57,0 % der Patienten hatten einen PD-L1-TC-Wert < 25 % und 42,5 % einen PD-L1-TC-Wert ≥ 25 %. Alle Patienten hatten zuvor eine Therapie mit einem Platin-Kombinations-Regimen erhalten: 84,7 % der Patienten hatten eine vorherige Therapie erhalten, 15,3 % hatten zwei vorherige Therapien erhalten.

Die dual-primären Wirksamkeitsendpunkte waren OS im ITT- und PD-L1-TC-Score ≥ 25 %-Analyseset. Zu den zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkten gehörten das vom Prüfarzt bewertete PFS, die ORR und die DoR.

BGB-A317-303 erreichte beide dual-primären Endpunkte des OS im ITT-Analyseset und im PD-L1 ≥ 25 %-Analyseset. Bei der vordefinierten Zwischenauswertung (Datenstichtag 10. Aug. 2020 mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 11,7 Monaten) wurde in der ITT-Population eine statistisch signifikante Verbesserung des OS beobachtet. Die Ergebnisse sprachen für den Tislelizumab-Arm (HR = 0,64; 95-%-KI: 0,53; 0,78; p < 0,0001). Das mediane OS lag im Tislelizumab-Arm bei 17,2 Monaten und im Docetaxel-Arm bei 11,9 Monaten. Bei der Endauswertung (Datenstichtag 15. Juli 2021 mit einer medianen Dauer der Nachbeobachtung von 14,2 Monaten) wurde im PD-L1-Score ≥ 25 %-Analyseset eine statistisch signifikante Verbesserung des OS zugunsten des Tislelizumab-Arms (stratifizierte HR = 0,53; 95-%-KI: 0,41, 0,70; p < 0,0001) mit einem medianen OS von 19,3 Monaten im Tislelizumab-Arm und 11,5 Monaten im Docetaxel-Arm beobachtet.

Die Endauswertung (Datenstichtag 15. Juli 2021 und eine mediane Nachbeobachtungsdauer von 14,2 Monaten) zeigte konsistente Wirksamkeitsergebnisse in der ITT-Population im Vergleich zur Zwischenauswertung.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tabelle 5 und Abbildung 5 fassen die Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-303 (ITT-Analyseset) in der Endauswertung zusammen.

Tabelle 5 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-303

Endpunkt	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxel (n = 270)
OS		
Todesfälle, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Medianes OS (Monate) (95-%-KI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Hazard Ratio (95-%-KI)[a, b]	0,66 (0,56; 0,79)	
PFS		
Ereignisse, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Medianes PFS (Monate) (95-%-KI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Hazard Ratio[a] (95-%-KI)	0,63 (0,53; 0,75)	
ORR (%) (95-%-KI)[c]	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
Bestes Gesamtansprechen[c]		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
DoR[c]		
Mediane DoR, (Monate) (95-%-Kl)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)

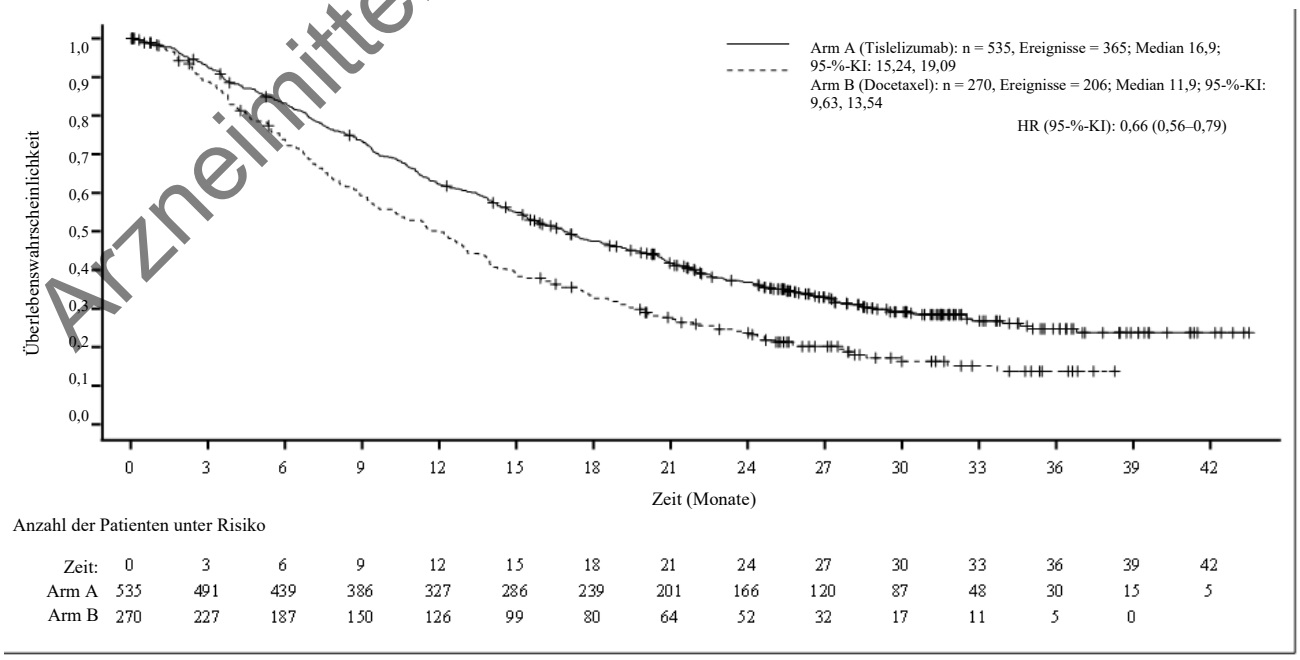
OS = Gesamtüberleben (*overall survival*); KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); ORR = objektive Ansprechrate (*objective response rate*); CR = vollständiges Ansprechen (*complete response*); PR = partielles Ansprechen (*partial response*); DoR = Dauer des Ansprechens (*duration of response*).
Die Mediane wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95-%-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley.

[a] Die Hazard Ratio wurde anhand eines stratifizierten Cox-Modells mit der Docetaxel-Gruppe als Referenzgruppe geschätzt.

[b] Stratifiziert nach Stratifikationsfaktoren: Histologie (Plattenepithelkarzinom versus Nicht-Plattenepithelkarzinom), Therapielinien (zweite versus dritte Therapielinie) und PD-L1-Expression in Tumorzellen (≥ 25 % PD-L1-Score versus < 25 % PD-L1-Score).

[c] Bestätigt durch den Prüfarzt.

Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve des OS der BGBA317303 (ITT Analyseset)



Arzneimittel nicht länger zugelassen

Präspezifizierte Subgruppenanalysen zeigten einen konsistenten OS-Behandlungseffekt zugunsten von Tislelizumab in den wichtigsten demografischen und prognostischen Subgruppen.

Tabelle 6 fasst die Ergebnisse der Wirksamkeit für OS nach PD-L1-Expression des Tumors (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) in präspezifizierten Subgruppenanalysen zusammen.

Tabelle 6 Wirksamkeitsergebnisse zum OS nach PD-L1-Expression des Tumors (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) in der Studie BGB-A317-303

	Tislelizumab-Arm	**Docetaxel-Arm**
	n = 535	**n = 270**
PD-L1-Expression auf den Tumorzellen < 25 %, n	307	152
Ereignisse, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Medianes OS (Monate) (95-%-KI)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Hazard Ratio[a] (95-%-KI)	0,79 (0,64, 0,99)	
PD-L1-Expression auf den Tumorzellen ≥ 25 %, n	227	115
Ereignisse, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Medianes OS (Monate) (95-%-KI)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2, 13,5)
Hazard Ratio[a] (95-%-KI)	0,54 (0,41, 0,71)	
[a] Hazard Ratio und 95-%-KI wurden anhand eines nicht stratifizierten Cox-Modells geschätzt.		

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tislelizumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung maligner Neoplasien (mit Ausnahme des Zentralnervensystems, des hämatopoetischen und lymphoiden Gewebes) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Tislelizumab wurde sowohl für Tizveni als Monotherapie als auch in Kombination mit Chemotherapie untersucht.

Die PK von Tislelizumab wurde anhand einer Populations-PK-Analyse mit Konzentrationsdaten von 2 596 Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen charakterisiert, die Tislelizumab-Dosen von 0,5 bis 10 mg/kg alle 2 Wochen, 2,0 und 5,0 mg/kg alle 3 Wochen und 200 mg alle 3 Wochen erhielten.

Die Zeit bis zum Erreichen von 90 % des Steady-State-Spiegels beträgt nach einer 200-mg-Dosis alle 3 Wochen etwa 84 Tage (12 Wochen), und der Steady-State-Kumulationsquotient der Tislelizumab-PK-Exposition ist etwa das 2-Fache.

Resorption

Tislelizumab wird intravenös verabreicht und ist daher sofort und vollständig bioverfügbar.

Verteilung

Eine Populations-PK- Analyse zeigt, dass das Verteilungsvolumen im Steady-State 6,42 l beträgt, was typisch für monoklonale Antikörper mit begrenzter Verteilung ist.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Biotransformation

Es wird erwartet, dass Tislelizumab über katabole Wege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Auf der Grundlage einer Populations-PK-Analyse betrug die Clearance von Tislelizumab 0,153 l/Tag mit einer interindividuellen Variabilität von 26,3 %, und das geometrische Mittel der terminalen Halbwertszeit betrug etwa 23,8 Tage mit einem Variationskoeffizienten (*coefficient of variation*, CV) von 31 %.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei den Dosierungsschemata von 0,5 mg/kg bis 10 mg/kg einmal alle 2 oder 3 Wochen (einschließlich 200 mg einmal alle 3 Wochen) wurde beobachtet, dass die PK von Tislelizumab linear verläuft und die Exposition dosisproportional ist.

Besondere Patientengruppen

Die Auswirkungen verschiedener Kovariaten auf die PK von Tislelizumab wurden in Populations-PK-Analysen untersucht. Die folgenden Faktoren hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Tislelizumab-Exposition: Alter (Spanne 18 bis 90 Jahre), Gewicht (Spanne 32 bis 130 kg), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit (Weiße, Asiaten und andere), leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CLK_r] ≥ 30 ml/min), leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin ≤ 3-mal ULN und jegliche AST) und Tumorlast.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine speziellen Studien mit Tislelizumab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. In den Populations-PK-Analysen von Tislelizumab wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Clearance von Tislelizumab zwischen Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (CL_{Kr} 60 bis 89 ml/min, n = 1 046) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{Kr} 30 bis 59 ml/min, n = 320) und Patienten mit normaler Nierenfunktion (CL_{Kr} ≥ 90 ml/min, n = 1 223) festgestellt. Leichte und mittelschwere Nierenfunktionsstörungen hatten keine Auswirkungen auf die Tislelizumab-Exposition (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (n = 5) ist die Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tislelizumab nicht eindeutig nachgewiesen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Es wurden keine speziellen Studien mit Tislelizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. In den Populations-PK-Analysen von Tislelizumab wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Clearance von Tislelizumab zwischen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Bilirubin > 1,0 bis 1,5 x ULN und beliebige AST, n = 396) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 1,5 bis 3 x ULN und beliebige AST; n = 12) und Patienten mit normaler Leberfunktion (Bilirubin ≤ ULN und AST = ULN, n = 2 182) festgestellt (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 3 x ULN und jegliche AST, n = 2) ist die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tislelizumab nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen mit intravenöser Verabreichung wurden bei Dosen von 3, 10, 30 oder 60 mg/kg alle 2 Wochen über 13 Wochen (7 Verabreichungen) keine offensichtliche behandlungsbedingte Toxizität und keine histopathologischen Veränderungen bei Dosen von bis zu 30 mg/kg alle 2 Wochen beobachtet, was einer 4,3- bis 6,6-fach höheren Exposition als bei der klinischen Dosis von 200 mg beim Menschen entspricht.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Mit Tislelizumab wurden keine Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität oder zur Fertilität bei Tieren durchgeführt.

Es wurden keine Studien zur Untersuchung des karzinogenen oder genotoxischen Potenzials von Tislelizumab durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Citronensäure-Monohydrat
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Histidin
Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.)
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach Anbruch

Nach erstmaligem Öffnen muss das Arzneimittel verdünnt und sofort infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6 für Anweisungen zum Verdünnen des Arzneimittels vor der Verabreichung).

Nach der Herstellung der Infusionslösung

Tizveni enthält kein Konservierungsmittel. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Die 24 Stunden umfassen die gekühlte Lagerung (2 °C bis 8 °C) der verdünnten Lösung für nicht mehr als 20 Stunden, die Zeit, die für die Rückkehr zur Raumtemperatur (25 °C oder darunter) erforderlich ist, und die Zeit für die Durchführung der Infusion innerhalb von 4 Stunden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Tizveni Konzentrat befinden sich in einer klaren Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit einem grauen Chlorbutyl-Stopfen mit FluroTec-Beschichtung und einer Verschlusskappe mit Flip-off-Scheibe.

Tizveni ist in Einzelpackungen mit 1 Durchstechflasche und in Mehrfachpackungen mit 2 (2 Packungen à 1) Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die verdünnte Infusionslösung muss von einer medizinischen Fachkraft unter Anwendung aseptischer Techniken hergestellt werden.

Herstellung der Infusionslösung

- Für jede Dosis werden zwei Durchstechflaschen mit Tizveni benötigt.
- Nehmen Sie die Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank und achten Sie darauf, sie nicht zu schütteln.
- Untersuchen Sie jede Durchstechflasche vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Wenn die Lösung trübe ist oder wenn sichtbare Partikel oder Verfärbungen zu beobachten sind, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.
- Drehen Sie die Durchstechflaschen vorsichtig um, ohne sie zu schütteln. Entnehmen Sie die Lösung aus den beiden Durchstechflaschen (insgesamt 200 mg in 20 ml) in eine Spritze und füllen Sie sie in einen intravenösen Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 2 bis 5 mg/ml herzustellen. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen, um Schaumbildung oder übermäßige Scherung der Lösung zu vermeiden.

Verabreichung

- Verabreichen Sie die verdünnte Tizveni-Lösung als Infusion über einen intravenösen Zugang mit einem sterilen, pyrogenfreien 0,2-µm- oder 0,22-µm-Inline- oder Add-on-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität und mit einer Oberfläche von etwa 10 cm^2.
- Die erste Infusion muss über 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über 30 Minuten verabreicht werden.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.
- Tizveni darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden.
- Die intravenöse Leitung muss am Ende der Infusion gespült werden.
- Entsorgen Sie sämtliche in der Durchstechflasche verbliebenen Reste.
- Tizveni-Durchstechflaschen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1797/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Tizveni in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Inhalt und Format der Patientenkarte, einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Die Patientenkarte zielt darauf ab, das Bewusstsein der Patienten für die Anzeichen und Symptome zu erhöhen, die für die frühzeitige Erkennung/Identifizierung möglicher immunvermittelter Nebenwirkungen relevant sind, und sie darüber zu informieren, wann sie einen Arzt aufsuchen sollten. Sie enthält auch Aufforderungen für das Eintragen der Kontaktdaten des Arztes und zur Benachrichtigung anderer Ärzte, dass der Patient mit Tizveni behandelt wird. Der Patient soll die Patientenkarte stets bei sich tragen und sie jeder medizinischen Fachkraft vorlegen, die ihm womöglich hilft.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Tizveni vermarktet wird, alle medizinischen Fachkräfte und Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie Tizveni verschreiben und anwenden, Zugang zur Patientenkarte haben, die vom medizinischen Fachpersonal verteilt wird, bzw. diese erhalten.

Die Patientenkarte muss die folgenden Schlüsselelemente enthalten:

- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen oder Symptome der immunvermittelten Nebenwirkungen (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen) sowie infusionsbedingte Reaktionen und der Wichtigkeit einer sofortigen Benachrichtigung des behandelnden Arztes, wenn Symptome auftreten.
- Hinweis auf die Wichtigkeit, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Konsultation ihrer medizinischen Fachkraft selbst zu behandeln.
- Hinweis auf die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer bei sich zu tragen und sie bei allen Arztbesuchen bei anderen medizinischen Fachkräften (z. B. bei Notfällen) vorzulegen.
- Ein Warnhinweis, um die medizinische Fachkraft, die den Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt, einschließlich in Notfallsituationen, behandelt, darüber zu informieren, dass der Patient mit Tizveni behandelt wird.
- Eine Erinnerung daran, dass alle bekannten oder vermuteten Nebenwirkungen auch den lokalen Aufsichtsbehörden gemeldet werden können.
- Die Kontaktdaten des Arztes, der Tizveni verschrieben hat.

Die Patientenkarte erinnert die Patienten an die wichtigsten Symptome, die dem Arzt sofort gemeldet werden müssen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tizveni 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tislelizumab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Natriumcitrat-Dihydrat, Citronensäure-Monohydrat, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, L-Histidin, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen bitte Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche
100 mg/10 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Einmalige Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

Arzneimittel nicht länger zugelassen

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1797/001 1 Durchstechflasche

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON VON MEHRFACHPACKUNGEN (EINSCHLIESSLICH BLUE-BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tizveni 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tislelizumab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Natriumcitrat-Dihydrat, Citronensäure-Monohydrat, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, L-Histidin, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Mehrfachpackung: 2 (2 x 1) Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Einmalige Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

Arzneimittel nicht länger zugelassen

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ZWISCHENKARTON VON MEHRFACHPACKUNGEN (OHNE BLUE-BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tizveni 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tislelizumab

2. WIRKSTOFF)

Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Natriumcitrat-Dihydrat, Citronensäure-Monohydrat, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, L-Histidin, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Einmalige Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

Arzneimittel nicht länger zugelassen

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tizveni 100 mg steriles Konzentrat
Tislelizumab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Natriumcitrat-Dihydrat, Citronensäure-Monohydrat, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, L-Histidin, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

100 mg/10 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenös nach Verdünnung
Einmalige Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

Arzneimittel nicht länger zugelassen

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Beigene Ireland Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1797/001	1 Durchstechflasche
EU/1/24/1797/002	2 (2 x 1) Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tizveni 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tislelizumab

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor die Anwendung dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Es ist wichtig, dass Sie die Patientenkarte während der Behandlung bei sich tragen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tizveni und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tizveni beachten?
3. Wie wird Tizveni angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tizveni aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tizveni und wofür wird es angewendet?

Tizveni ist ein Krebsmedikament, das den Wirkstoff Tislelizumab enthält. Es ist ein monoklonaler Antikörper, eine Art von Eiweiß (Protein), das darauf ausgelegt ist, ein bestimmtes Ziel im Körper namens programmierter Zelltod-Rezeptor 1 (PD-1) zu erkennen und sich an diese zu binden. Dieses befindet sich auf der Oberfläche der T- und B-Zellen (Arten der weißen Blutkörperchen, die einen Teil des Immunsystems – des natürlichen Abwehrsystems des Körpers – bilden). Wenn PD-1 von den Krebszellen aktiviert wird, kann es die Aktivität der T-Zellen ausschalten. Durch die Blockierung von PD-1 verhindert Tizveni, dass Ihre T-Zellen ausgeschaltet werden, was Ihr Immunsystem bei der Bekämpfung des Krebses unterstützt.

Tizveni wird bei Erwachsenen zur Behandlung der Folgenden eingesetzt:
- nicht-kleinzelliger Lungenkrebs, der in andere Teile des Körpers gestreut hat, noch nicht mit einer Chemotherapie behandelt wurde und nicht mithilfe einer Operation entfernt werden kann. Bei der Behandlung dieser Art von Krebs wird Tizveni in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht.
- nicht-kleinzelliger Lungenkrebs, der in andere Teile des Körpers gestreut hat und bereits mit einer Chemotherapie behandelt wurde. Bei der Behandlung dieser Art von Krebs wird Tizveni allein verabreicht.

Wenn Sie Fragen dazu haben, wie Tizveni wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Tizveni kann in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten verabreicht werden. Es ist wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilage für diese anderen Arzneimittel lesen. Wenn Sie Fragen zu diesen Arzneimitteln haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tizveni beachten?

Tizveni darf nicht angewendet werden
- wenn Sie allergisch gegen Tislelizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Tizveni angewendet wird, wenn Sie Folgendes haben oder hatten:
- Autoimmunerkrankung (eine Erkrankung, bei der das körpereigene Abwehrsystem die normalen Zellen angreift)
- Entzündung der Leber (Hepatitis) oder andere Lebererkrankungen
- Entzündung der Niere (Nephritis)
- Pneumonie oder Lungenentzündung (Pneumonitis)
- Entzündung des Dickdarms (Kolitis)
- Schweren Ausschlag
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen (einschließlich Nebenniere, Hirnanhangdrüse und Schilddrüse)
- Diabetes mellitus Typ 1
- Transplantation eines soliden Organs
- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Tizveni bei Ihnen angewendet wird.

<u>Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen</u>
Tizveni kann schwerwiegende Nebenwirkungen haben, die bisweilen lebensbedrohlich werden und zum Tod führen können. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn während der Behandlung mit Tizveni eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt:
- Entzündung der Leber (Hepatitis) oder andere Lebererkrankungen
- Entzündung der Niere (Nephritis)
- Lungenentzündung (Pneumonitis)
- Entzündung des Dickdarms (Kolitis)
- Schwere Hautreaktionen: Zu den Symptomen können Fieber, grippeähnliche Symptome, Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung auf der Haut oder Geschwüre im Mund oder auf anderen Schleimhäuten gehören
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen (insbesondere der Nebenniere, der Hirnanhangdrüse oder der Schilddrüse): Zu den Symptomen können schneller Herzschlag, extreme Müdigkeit, Gewichtszunahme oder -abnahme, Schwindelgefühl oder Ohnmacht, Haarausfall, Kältegefühl, Verstopfung, nicht abklingende oder ungewöhnliche Kopfschmerzen gehören
- Diabetes mellitus Typ 1
- Infusionsbedingte Reaktion
- Entzündung der Muskeln (Myositis)
- Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis)
- Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis)
- Entzündung der Gelenke (Arthritis)
- Entzündliche Erkrankung, die Muskelschmerzen und -steifigkeit verursacht, insbesondere in den Schultern und Hüften (Polymyalgia rheumatica): Symptome können Schmerzen in den Schultern, im Nacken, in den Oberarmen, im Gesäß, in den Hüften oder in den Oberschenkeln, Steifigkeit in den betroffenen Bereichen, Schmerzen oder Steifigkeit in den Handgelenken, Ellbogen oder Knien umfassen
- Entzündung der Nerven: Symptome können Schmerzen, Schwäche und Lähmung (Paralyse) in den Gliedmaßen umfassen (Guillain-Barré-Syndrom)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- Weitere Informationen zu den Symptomen der oben genannten Erkrankungen finden Sie in Abschnitt 4 („Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen oder Bedenken haben.

Patientenkarte
Die wichtigsten Informationen aus dieser Packungsbeilage finden Sie in der Patientenkarte, die Sie von Ihrem Arzt erhalten haben. Es ist wichtig, dass Sie die Patientenkarte stets bei sich tragen und sie bei Anzeichen und Symptomen, die auf immunvermittelte Nebenwirkungen (siehe obenstehende Liste: „Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen“) hinweisen, einer medizinischen Fachkraft vorlegen, damit eine schnelle Diagnose und eine angemessene Behandlung erfolgen können.

Überwachung während Ihrer Behandlung mit Tizveni
Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung regelmäßige Untersuchungen durchführen (Leberfunktionstests, Nierenfunktionstests, Röntgenuntersuchungen).

Ihr Arzt wird außerdem vor und während der Behandlung mit Tizveni regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen, um den Blutzucker- und Hormonspiegel in Ihrem Körper zu überwachen. Dies liegt daran, dass der Blutzucker- und Hormonspiegel durch Tizveni beeinflusst werden kann.

Kinder und Jugendliche
Tizveni darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Tizveni zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies gilt auch für pflanzliche Arzneimittel und Arzneimittel, die ohne Rezept erhältlich sind.

Informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Ihr Immunsystem unterdrücken, einschließlich Kortikosteroide (wie Prednison), da diese Arzneimittel die Wirkung von Tizveni beeinträchtigen können. Sobald Sie jedoch mit der Behandlung mit Tizveni begonnen haben, kann Ihr Arzt Ihnen Kortikosteroide verabreichen, um mögliche Nebenwirkungen zu verringern.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Tizveni darf nicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt verschreibt es Ihnen ausdrücklich. Die Auswirkungen von Tizveni bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt, aber es ist möglich, dass der Wirkstoff Tislelizumab ein ungeborenes Kind schädigen kann.
- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der Behandlung mit Tizveni und über mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Tizveni eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, informieren Sie Ihren Arzt.

Es ist nicht bekannt, ob Tizveni in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn Sie stillen, informieren Sie Ihren Arzt. Sie dürfen während der Behandlung mit Tizveni und mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Tizveni nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Tizveni hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Ermüdung/Fatigue oder Schwächegefühl sind mögliche Nebenwirkungen von Tizveni. Führen Sie nach der Verabreichung von Tizveni kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nicht sicher sind, dass es Ihnen gut geht.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Tizveni enthält Natrium
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine natriumarme (salzarme) Diät einhalten müssen, bevor Sie Tizveni erhalten. Dieses Arzneimittel enthält 1,6 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro ml Konzentrat. Eine einzelne Infusion von Tizveni enthält 32 mg Natrium in zwei 10-ml-Durchstechflaschen. Dies entspricht 1,6 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie wird Tizveni angewendet?

Tizveni wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer Klinik unter der Aufsicht eines erfahrenen Arztes verabreicht.
- Die übliche Tagesdosis von Tizveni beträgt 200 mg, die alle 3 Wochen als intravenöse Infusion (Tropf in eine Vene) verabreicht werden. Die erste Dosis von Tizveni wird Ihnen als eine Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Wenn Sie die erste Dosis gut vertragen, kann die nächste Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben werden.
- Wenn Tizveni in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wird, erhalten Sie zuerst Tizveni und dann die Chemotherapie.
- Bitte lesen Sie die Packungsbeilage der anderen Krebsmedikamente, um mehr über die Anwendung dieser Arzneimittel zu erfahren. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Ihr Arzt wird entscheiden, wie viele Behandlungen Sie benötigen.

Wenn Sie eine Dosis von Tizveni versäumen
- Rufen Sie Ihren Arzt sofort an, um einen neuen Termin zu vereinbaren.
- Es ist sehr wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels auslassen.

Wenn Sie die Behandlung mit Tizveni abbrechen
Mit dem Abbruch der Behandlung kann die Wirkung des Arzneimittels enden. Brechen Sie die Behandlung mit Tizveni nicht ab, es sei denn, Sie haben dies mit Ihrem Arzt besprochen.

Wenn Sie weitere Fragen zu Ihrer Behandlung oder zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen von Tizveni können schwerwiegend sein (siehe Liste unter „Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen“ in Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage). Wenn bei Ihnen eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt, **informieren Sie sofort Ihren Arzt**.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der alleinigen Verabreichung von Tizveni berichtet:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Hypothyreose (eine Schilddrüsenunterfunktion, die zu Müdigkeit, Gewichtszunahme, Haut- und Haarveränderungen führen kann)
- Husten
- Ausschlag
- Juckreiz (Pruritus)
- Ermüdung (Fatigue)
- Verminderter Appetit

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- Schwäche (spontane Blutungen oder Blutergüsse und häufige Infektionen, Fieber, Schüttelfrost und Halsschmerzen [Anämie])
- Hoher Bilirubinspiegel im Blut, ein Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, was zu einer Gelbfärbung von Haut und Augen führen kann, welche auf Leberprobleme hindeutet
- Erhöhter Blutspiegel des Leberenzyms Aspartat-Aminotransferase
- Erhöhter Blutspiegel des Leberenzyms Alanin-Aminotransferase

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Durchfall
- Übelkeit
- Spontane Blutungen oder Blutergüsse (Thrombozytopenie)
- Häufige Infektionen, Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen oder Geschwüre im Mund aufgrund von Infektionen (Neutropenie oder Lymphopenie)
- Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schmerzen auf der rechten Bauchseite, Gelbfärbung der Haut oder des weißen Teils des Augapfels, Benommenheit, dunkel gefärbter Urin, Blutungen oder blaue Flecken, die leichter als normal auftreten – mögliche Symptome für Leberprobleme (Hepatitis)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Kurzatmigkeit, Husten oder Brustkorbschmerz – mögliche Symptome von Lungenproblemen (Pneumonitis)
- Ermüdung (Fatigue), Schwellung im unteren Halsbereich, Schmerzen im vorderen Halsbereich – mögliche Symptome von Schilddrüsenproblemen (Thyreoiditis)
- Erhöhte Blutzuckerwerte, Durst, Mundtrockenheit, häufigerer Harndrang, Müdigkeit, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, süßlich riechender Atem, Atemnot und trockene oder gerötete Haut – mögliche Symptome einer Hyperglykämie
- Müdigkeit, Verwirrtheit, Muskelzucken, Krampfanfälle (Hyponatriämie)
- Muskelschwäche, Muskelkrämpfe (Muskelspasmen), ungewöhnlicher Herzrhythmus (Hypokaliämie)
- Hyperthyreose (Schilddrüsenüberfunktion, die Hyperaktivität, Schwitzen, Gewichtsverlust und Durst verursachen kann)
- Atemnot (Dyspnoe)
- Erhöhter Blutdruck (Hypertonie)
- Wunden oder Geschwüre im Mund mit Entzündung des Zahnfleischs (Stomatitis)
- Erhöhter Blutspiegel des Leberenzyms alkalische Phosphatase
- Hohe Werte des Enzyms Kreatinkinase im Blut
- Hohe Kreatininwerte im Blut

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Veränderungen in der Menge oder Farbe des Urins, Schmerzen beim Wasserlassen, Schmerzen in der Nierengegend – mögliche Symptome von Nierenproblemen (Nephritis)
- Durchfall oder häufigere Darmentleerungen als normal, schwarzer, teeriger, klebriger Stuhl, Blut oder Schleim im Stuhl, starke Schmerzen oder druckempfindlicher Bauch – mögliche Symptome von Darmproblemen (Kolitis)
- Starke Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, druckempfindlicher Bauch – mögliche Symptome von Problemen der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Hoher Blutzucker, mehr Hunger- oder Durstgefühl als normal, häufigeres Wasserlassen als normal – mögliche Symptome von Diabetes mellitus
- Muskelschmerzen, Steifigkeit, Schwäche, Brustkorbschmerz oder starke Müdigkeit – mögliche Symptome von Muskelproblemen (Myositis)
- Brustkorbschmerz, schneller oder abnormaler Herzschlag, Kurzatmigkeit in Ruhe oder bei Aktivität, Flüssigkeitsansammlung mit Schwellung der Beine, Knöchel und Füße, Müdigkeit – mögliche Symptome von Herzmuskelproblemen (Myokarditis)
- Gelenkschmerzen, Steifigkeit, Schwellungen oder Rötungen, eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke – mögliche Symptome von Gelenkproblemen (Arthritis)

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- Augenrötung, Augenschmerzen und Schwellungen – mögliche Symptome von Problemen, die die mittlere Augenhaut, die Schicht unter der weißen Lederhaut des Augapfels, betreffen (Uveitis)
- Nebenniereninsuffizienz (Störung, bei der die Nebennieren bestimmte Hormone nur in unzureichender Menge bilden)
- Entzündung der Nerven: Symptome können Schmerzen, Schwäche und Lähmung (Paralyse) in den Gliedmaßen umfassen (Guillain-Barré-Syndrom)
- Schüttelfrost oder Zittern, Juckreiz oder Ausschlag, Hautrötung mit Hitzegefühl, Kurzatmigkeit oder pfeifendes Atemgeräusch (Giemen), Schwindelgefühl oder Fieber, die während der Infusion oder bis zu 24 Stunden nach der Infusion auftreten können – mögliche Symptome einer infusionsbedingten Reaktion
- Niedriger Leukozytenspiegel im Blut
- Hohe Blutspiegel von Hämoglobin, Kalium und Natrium
- Niedriger Albuminspiegel im Blut

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)
- Brustkorbschmerz, Fieber, Husten, Herzrasen – mögliche Symptome von Problemen, die den Herzbeutel betreffen (Perikarditis)
- Häufige Kopfschmerzen, Sehstörungen (entweder Sehschwäche oder Doppeltsehen), Ermüdung und/oder Schwäche, Verwirrtheit, erniedrigter Blutdruck, Schwindelgefühl – mögliche Symptome von Problemen der Hirnanhangdrüse (Hypophysitis)
- Juckende oder sich schälende Haut, Hautwunden – mögliche Symptome für schwere Hautreaktionen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet, wenn Tizveni zusammen mit anderen Krebsmedikamenten verabreicht wird

Es ist wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilagen der anderen Krebsmedikamente lesen, die Sie erhalten, da diese ebenfalls Nebenwirkungen verursachen können.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Kurzatmigkeit, Husten oder Brustkorbschmerz – mögliche Symptome von Lungenproblemen (Pneumonitis)
- Erhöhte Blutzuckerwerte, Durst, Mundtrockenheit, häufigerer Harndrang, Müdigkeit, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, fruchtig riechender Atem, Atemnot und trockene oder gerötete Haut – mögliche Symptome einer Hyperglykämie
- Schilddrüsenunterfunktion, die zu Müdigkeit, Gewichtszunahme, Haut- und Haarveränderungen führen kann (Hypothyreose)
- Schilddrüsenüberfunktion, die Hyperaktivität, Schwitzen, Gewichtsverlust und Durst verursachen kann (Hyperthyreose)
- Husten
- Atemnot (Dyspnoe)
- Durchfall
- Ausschlag
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Ermüdung (Fatigue)
- Erhöhter Blutspiegel des Leberenzyms Aspartat-Aminotransferase
- Erhöhter Blutspiegel des Leberenzyms Alanin-Aminotransferase
- Erhöhter Blutspiegel von Bilirubin, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen
- Erhöhter Blutspiegel des Leberenzyms alkalische Phosphatase
- Niedriger Hämoglobinwert
- Niedrige Werte der folgenden Blutzellen: Leukozyten, Neutrophile, Blutplättchen
- Hohe Werte der folgenden Enzyme: Alanin-Aminotransferase, alkalische Phosphatase, Aspartat-Aminotransferase
- Hohe Spiegel von Bilirubin
- Hohe Werte von Kreatinkinase und Kreatinin
- Hohe Kaliumwerte

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- Niedrige Kalium- und Natriumwerte

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schmerzen auf der rechten Bauchseite, Gelbfärbung der Haut oder des weißen Teils des Augapfels, Benommenheit, dunkel gefärbter Urin, Blutungen oder blaue Flecken, die leichter als normal auftreten – mögliche Symptome für Leberprobleme (Hepatitis)
- Durchfall oder mehr Stuhlgang als normal, schwarzer, teeriger, klebriger Stuhl, Blut oder Schleim im Stuhl, starke Schmerzen oder druckempfindlicher Bauch – mögliche Symptome von Darmproblemen (Kolitis)
- Hoher Blutzucker, mehr Hunger- oder Durstgefühl als normal, häufigeres Wasserlassen als normal – mögliche Symptome von Diabetes mellitus
- Schüttelfrost oder Zittern, Juckreiz oder Ausschlag, Hautrötung mit Hitzegefühl, Kurzatmigkeit oder pfeifendes Atemgeräusch (Giemen), Schwindelgefühl oder Fieber, die während der Infusion oder bis zu 24 Stunden nach der Infusion auftreten können – mögliche Symptome einer infusionsbedingten Reaktion
- Brustkorbschmerz, schneller oder abnormaler Herzschlag, Kurzatmigkeit in Ruhe oder bei Aktivität, Flüssigkeitsansammlung mit Schwellung der Beine, Knöchel und Füße, Müdigkeit – mögliche Symptome von Herzmuskelproblemen (Myokarditis)
- Gelenkschmerzen, Steifigkeit, Schwellungen oder Rötungen, eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke – mögliche Symptome von Gelenkproblemen (Arthritis)
- Wunden oder Geschwüre im Mund mit Entzündung des Zahnfleischs (Stomatitis)
- Juckreiz (Pruritus)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Hohe Hämoglobinwerte
- Hohe Natriumwerte

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Veränderungen in der Menge oder Farbe des Urins, Schmerzen beim Wasserlassen, Schmerzen in der Nierengegend – mögliche Symptome von Nierenproblemen (Nephritis)
- Ermüdung, Schwellung im unteren Halsbereich, Schmerzen im vorderen Halsbereich – mögliche Symptome von Schilddrüsenproblemen (Thyreoiditis)
- Starke Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, druckempfindlicher Bauch – mögliche Symptome von Problemen der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Muskelschmerzen, Steifigkeit, Schwäche, Brustkorbschmerz oder starke Müdigkeit – mögliche Symptome von Muskelproblemen (Myositis)
- Schwerwiegende Probleme der Nerven, die zu Atemnot, Kribbeln in den Fingern, Zehen, Knöcheln oder Handgelenken, Schwäche in den Beinen, die sich auf den Oberkörper ausbreitet, unsicherem Gang oder der Unfähigkeit zu gehen oder Treppen zu steigen, Schwierigkeiten bei Gesichtsbewegungen einschließlich Sprechen, Kauen oder Schlucken, Doppeltsehen oder der Unfähigkeit, die Augen zu bewegen, Schwierigkeiten bei der Blasenkontrolle oder der Darmfunktion, Herzrasen und Lähmungen führen können – mögliche Symptome des Guillain-Barré-Syndroms

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

5. Wie ist Tizveni aufzubewahren?

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal ist für die ordnungsgemäße Lagerung des Arzneimittels sowie die Entsorgung des nicht verwendeten Produkts verantwortlich. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verw. bis“ bzw.„EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Tizveni enthält kein Konservierungsmittel. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Die 24 Stunden umfassen die gekühlte Lagerung (2 °C bis 8 °C) der verdünnten Lösung für nicht mehr als 20 Stunden, die Zeit, die für die Rückkehr zur Raumtemperatur (25 °C oder darunter) erforderlich ist, und die Zeit für die Durchführung der Infusion innerhalb von 4 Stunden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden.

Bewahren Sie keine nicht verwendeten Reste der Infusionslösung zur späteren Verwendung auf. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tizveni enthält

- Der Wirkstoff ist Tislelizumab. Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Tislelizumab.
- Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Tislelizumab in 10 ml Konzentrat.

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumcitrat (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 2, „Tizveni enthält Natrium“), Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Tizveni aussieht und Inhalt der Packung

Tizveni Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

Tizveni ist in Einzelpackungen mit 1 Durchstechflasche und in Mehrfachpackungen mit 2 (2 Packungen à 1) Durchstechflaschen erhältlich.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Tizveni-Durchstechflaschen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Tislelizumab.

Die verdünnte Infusionslösung muss von einer medizinischen Fachkraft unter Anwendung aseptischer Techniken hergestellt werden.

Herstellung der Infusionslösung

- Für jede Dosis werden zwei Durchstechflaschen mit Tizveni benötigt.
- Nehmen Sie die Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank und achten Sie darauf, sie nicht zu schütteln.
- Untersuchen Sie jede Durchstechflasche vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Wenn die Lösung trübe ist oder wenn sichtbare Partikel oder Verfärbungen zu beobachten sind, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.
- Drehen Sie die Durchstechflaschen vorsichtig um, ohne sie zu schütteln. Entnehmen Sie die Lösung aus den beiden Durchstechflaschen (insgesamt 200 mg in 20 ml) in eine Spritze und füllen Sie sie in einen intravenösen Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 2 bis 5 mg/ml herzustellen. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen, um Schaumbildung oder übermäßige Scherung der Lösung zu vermeiden.

Verabreichung

- Verabreichen Sie die verdünnte Tizveni-Lösung als Infusion über einen intravenösen Zugang mit einem sterilen, pyrogenfreien 0,2-µm- oder 0,22-µm-Inline- oder Add-on-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität und mit einer Oberfläche von etwa 10 cm².
- Die erste Infusion muss über 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über 30 Minuten verabreicht werden.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.
- Tizveni darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden.
- Tizveni enthält kein Konservierungsmittel. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Die 24 Stunden umfassen die gekühlte Lagerung (2 °C bis 8 °C) der verdünnten Lösung für nicht mehr als 20 Stunden, die Zeit, die für die Rückkehr zur Raumtemperatur (25 °C und darunter) erforderlich ist, und die Zeit für die Durchführung der Infusion innerhalb von 4 Stunden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.
- Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden.
- Verwerfen Sie den in der Durchstechflasche verbliebenen nicht verwendeten Rest.
- Die intravenöse Leitung muss am Ende der Infusion gespült werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- Tizveni-Durchstechflaschen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen