

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tizveni 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg τισλελιζουμάμπης.

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg τισλελιζουμάμπης.

Η τισλελιζουμάμπη είναι ένα Fc-τροποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα παραλλαγής ανθρωποποιημένης ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4) που παράγεται σε ανασυνδυασμένα κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 0,069 mmol (ή 1,6 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα.

Το διάλυμα έχει pH περίπου 6,5 και οσμωγραμμοριακότητα περίπου 270 έως 330 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ)

Το Tizveni σε συνδυασμό με πεμετρεξίδη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με μη πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα των οποίων οι όγκοι έχουν έκφραση PD-L1 σε $\geq 50\%$ των κυττάρων του όγκου, χωρίς μετάλλαξη του EGFR ή παρουσία μεταλλάξεων της ALK που έχουν:

- τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ και δεν είναι επιλέξιμοι για χειρουργική εκτομή ή χημειοακτινοθεραπεία με βάση την πλατίνα, ή
- μεταστατικό ΜΜΚΠ.

Το Tizveni σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και είτε πακλιταξέλη ή ναμπ-πακλιταξέλη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που έχουν:

- τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ και δεν είναι επιλέξιμοι για χειρουργική εκτομή ή χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη ή
- μεταστατικό ΜΜΚΠ.

Το Tizveni ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα μετά από προηγούμενη θεραπεία με βάση την πλατίνη. Οι ασθενείς με ΜΜΚΠ με μετάλλαξη EGFR ή ALK θετικοί θα πρέπει επίσης να έχουν λάβει στοχευμένες θεραπείες πριν από τη χορήγηση τισλελιζουμάμης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Tizveni πρέπει να ξεκινάει και να επιβλέπεται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Οι ασθενείς με μη πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα υπό θεραπεία πρώτης γραμμής θα πρέπει να αξιολογούνται ως προς τη θεραπεία βάσει της έκφρασης του PD-L1 στα κύτταρα του όγκου, η οποία επιβεβαιώνεται από πιστοποιημένη εξέταση με *in vitro* διαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Μονοθεραπεία με Tizveni

Η συνιστώμενη δόση του Tizveni είναι 200 mg χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

Θεραπεία συνδυασμού με Tizveni

Η συνιστώμενη δόση του Tizveni είναι 200 mg χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 3 εβδομάδες, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Όταν το Tizveni και η χημειοθεραπεία χορηγούνται την ίδια ημέρα, το Tizveni θα πρέπει να χορηγείται πριν από τη χημειοθεραπεία. Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για το προϊόν χημειοθεραπείας θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως αναφορά για τη δοσολογία καθώς και για συστάσεις για τη χρήση κορτικοστεροειδών ως προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή για την πρόληψη των σχετιζόμενων με τη χημειοθεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διάρκεια της θεραπείας

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν το Tizveni μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την μη αποδεκτή τοξικότητα.

Καθυστέρηση ή διακοπή δόσης (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)

Δεν συνιστώνται μειώσεις δόσης του Tizveni ως μονοθεραπεία ή σε θεραπεία συνδυασμού. Η χορήγηση του Tizveni πρέπει να αναβάλλεται ή να διακόπτεται οριστικά όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Λεπτομερείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Πίνακας 1 Συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας για το Tizveni

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα ¹	Τροποποίηση θεραπείας με Tizveni
Πνευμονίτιδα	Βαθμός 2	Αναβολή ^{2,3}
	Υποτροπιάζουσα βαθμού 2, βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή ³
Ηπατίτιδα	ALT ή AST >3 ως 8 x ULN ή ολική χολερυθρίνη >1,5 ως 3 x ULN	Αναβολή ^{2,3}
	ALT ή AST >8 x ULN ή ολική χολερυθρίνη >3 x ULN	Οριστική διακοπή ³
Εξάνθημα	Βαθμού 3	Αναβολή ^{2,3}
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή ³
Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs)	Υποψία για SCARs, συμπεριλαμβανομένων SJS ή TEN	Αναβολή ^{2,3} Για υποψία SJS ή TEN, μην συνεχίζετε εκτός αν έχουν αποκλειστεί οι SJS/TEN μετά από εκτίμηση από ενδεδειγμένους ειδικούς.
	Επιβεβαιωμένες SCARs, συμπεριλαμβανομένων SJS ή TEN	Οριστική διακοπή
Κολίτιδα	Βαθμού 2 ή 3	Αναβολή ^{2,3}
	Υποτροπιάζουσα βαθμού 3, βαθμού 4	Οριστική διακοπή ³
Μυοσίτιδα/ραβδομύωση	Βαθμού 2 ή 3	Αναβολή ^{2,3}
	Υποτροπιάζουσα βαθμού 3, βαθμού 4	Οριστική διακοπή ³
Υποθυρεοειδισμός	Βαθμού 2, 3 ή 4	Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης χωρίς διακοπή της θεραπείας.
Υπερθυρεοειδισμός	Βαθμού 3 ή 4	Αναβολή ² Για βαθμού 3 ή 4 που έχει βελτιωθεί σε βαθμού ≤2 και ελέγχεται με αντιθυρεοειδική θεραπεία, αν ενδείκνυται η συνέχιση του Tizveni, αυτή μπορεί να αξιολογηθεί μετά τη σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Αλλιώς, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.
Ανεπάρκεια επινεφριδίων	Βαθμού 2	Εξετάστε το ενδεχόμενο αναβολής της θεραπείας έως ότου ελεγχθεί από HRT.
	Βαθμού 3 ή 4	Αναβολή ³ Για βαθμού 3 ή 4 που έχει βελτιωθεί σε βαθμού ≤2 και ελέγχεται με HRT, αν ενδείκνυται η συνέχιση του Tizveni, αυτή μπορεί να αξιολογηθεί μετά από τη σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Αλλιώς η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. ³

Υποφυσίτιδα	Βαθμού 2	Εξετάστε το ενδεχόμενο αναβολής της θεραπείας έως ότου ελεγχθεί με HRT.
	Βαθμού 3 ή 4	Αναβολή ^{2,3} Για βαθμούς 3 ή 4 που έχει βελτιωθεί σε βαθμούς ≤ 2 και ελέγχεται με HRT, αν ενδείκνυται η συνέχιση του Tizveni, αυτή μπορεί να αξιολογηθεί μετά από τη σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Αλλιώς η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. ³
Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης	Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης σχετιζόμενος με βαθμού ≥ 3 υπεργλυκαιμία (γλυκόζη >250 mg/dl ή $>13,9$ mmol/l) ή σχετιζόμενος με κετοξέωση	Αναβολή Για βαθμούς 3 ή 4 που έχει βελτιωθεί σε βαθμούς ≤ 2 με θεραπεία ινσουλίνης, αν ενδείκνυται η συνέχιση του Tizveni, αυτή μπορεί να αξιολογηθεί μόλις επιτευχθεί ο μεταβολικός έλεγχος. Αλλιώς η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.
Νεφρίτιδα με νεφρική δυσλειτουργία	Βαθμού 2 (κρεατινίνη $>1,5$ ως 3 x σημείο αναφοράς ή $>1,5$ ως 3 x ULN)	Αναβολή ^{2,3}
	Βαθμού 3 (κρεατινίνη >3 x σημείο αναφοράς ή >3 ως 6 x ULN) ή βαθμός 4 (κρεατινίνη >6 x ULN)	Οριστική διακοπή ³
Μυοκαρδίτιδα	Βαθμού 2, 3 ή 4	Οριστική διακοπή ³
Νευρολογικές τοξικότητες	Βαθμού 2	Αναβολή ^{2,3}
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή ³
Παγκρεατίτιδα	Βαθμού 3 παγκρεατίτιδα ή βαθμού 3 ή 4 αυξημένα επίπεδα αμυλάσης ή λιπάσης ορού (>2 x ULN)	Αναβολή ^{2,3}
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή ³
Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3	Αναβολή ^{2,3}
	Υποτροπιάζουσες βαθμού 3, βαθμού 4	Οριστική διακοπή ³

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου		
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση	Βαθμού 1	Αξιολογήστε την χορήγηση προληπτικής αγωγής για την προφύλαξη από επακόλουθες αντιδράσεις έγχυσης. Επιβραδύνετε το ρυθμό έγχυσης κατά 50%.
	Βαθμού 2	Διακόψτε την έγχυση. Ξαναρχίστε την έγχυση αν παρέλθει ή βελτιωθεί σε βαθμού 1, και επιβραδύνετε το ρυθμό έγχυσης κατά 50%.
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή
<p>ALT = αλανινική αμινοτρανσφεράση, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, HRT= θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, SJS = σύνδρομο Stevens-Johnson, TEN = τοξική επιδερμική νεκρόλυση, ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο</p> <p>¹ Οι βαθμοί τοξικότητας είναι σε συμφωνία με τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου για Ανεπιθύμητα Συμβάντα Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Ο βαθμός υποφυσίτιδας είναι σε συμφωνία με τα NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Επαναχορηγήστε σε ασθενείς με ολική ή μερική υποχώρηση (βαθμού 0 ως 1) μετά τη σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών σε διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Διακόψτε οριστικά αν δεν υπάρχει ολική ή μερική υποχώρηση εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη κορτικοστεροειδών ή την αδυναμία μείωσης της πρεδνιζόνης σε ≤10 mg/ημέρα (ή ισοδύναμο) εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη των κορτικοστεροειδών.</p> <p>³ Συνιστάται η αρχική δόση 1 ως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου που ακολουθείται από σταδιακή μείωση σε ≤10 mg/ημέρα (ή ισοδύναμο) για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα, εκτός από την περίπτωση της πνευμονίτιδας, όπου συνιστάται αρχική δόση 2 έως 4 mg/kg/ημέρα.</p>		

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tizveni σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥65 ετών (βλ. παράγραφο 4.8).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα για να γίνουν συστάσεις δόσολογίας για αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα για να γίνουν συστάσεις για αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Tizveni προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση. Πρέπει να χορηγείται ως έγχυση και δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ή εφάπαξ bolus ενδοφλέβια έγχυση. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Η πρώτη έγχυση πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 60 λεπτών. Αν αυτό γίνει καλά ανεκτό, οι επακόλουθες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών. Η έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει αποστειρωμένο, μη πυρογενές, χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών φίλτρο γραμμής ή επιπρόσθετο φίλτρο 0,2 ή 0,22 micron.

Δεν πρέπει να αναμειγνύονται ή να συγχωρηγούνται άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Κάρτα ασθενούς

Στους ασθενείς που λαμβάνουν Tizveni πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Ασθενή ώστε να ενημερώνονται για τους κινδύνους των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη θεραπεία με το Tizveni (βλ. επίσης Φύλλο Οδηγιών Χρήσης).

Το άτομο που συνταγογραφεί πρέπει να συζητάει με τον ασθενή τους κινδύνους των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tizveni.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τισλελιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα αυτών των συμβάντων βελτιώθηκαν με την διακοπή της τισλελιζουμάμπης, τη χορήγηση κορτικοστεροειδών ή/και υποστηρικτικής φροντίδας. Επίσης, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα μετά την τελευταία δόση τισλελιζουμάμπης. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα και επηρεάζουν περισσότερο από ένα συστήματα του οργανισμού μπορούν να παρατηρηθούν ταυτόχρονα.

Για την υποψία ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να διασφαλιστεί επαρκής αξιολόγηση για την επιβεβαίωση της αιτιολογίας ή τον αποκλεισμό εναλλακτικών αιτιολογιών, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης. Με βάση την σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας η τισλελιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.2). Με βάση περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες, η χορήγηση άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών μπορεί να αξιολογηθεί ως επιλογή σε ασθενείς των οποίων οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα δεν ελέγχονται με τη χρήση κορτικοστεροειδών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Με την βελτίωση σε βαθμού ≤ 1 , πρέπει να ξεκινάει η μείωση των κορτικοστεροειδών και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα.

Πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Οι ασθενείς με υποψία πνευμονίτιδας πρέπει να αξιολογούνται με ακτινογραφική απεικόνιση και λοιμώδεις ή σχετιζόμενες με την υποκείμενη νόσο αιτιολογίες θα πρέπει να αποκλείονται.

Οι ασθενείς με πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τροποποιήσεις θεραπείας όπως συνιστώνται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Έχει αναφερθεί ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατίτιδας και μεταβολές στην ηπατική λειτουργία. Οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας πρέπει να διενεργούνται κατά την αρχική εκτίμηση και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι ασθενείς με ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τροποποιήσεις θεραπείας όπως συνιστώνται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

Δερματικές αντιδράσεις που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Έχει αναφερθεί δερματικό εξάνθημα ή δερματίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για υποψία δερματικών αντιδράσεων και άλλες αιτίες πρέπει να αποκλείονται. Με βάση την σοβαρότητα των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών η τισλελιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή οριστικά όπως συνιστάται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών (SCARs) σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ή συμπτώματα SCARs (π.χ., πρόδρομο σύμπτωμα πυρετού, γριπώδη συνδρομή, βλάβες στο βλεννογόνο ή προοδευτικό δερματικό εξάνθημα) και να αποκλείονται οι άλλες αιτίες. Για την υποψία SCARs (συμπεριλαμβανομένου του σοβαρού πολύμορφου ερυθήματος [EM], SJS ή TEN), πρέπει να διακόπτεται προσωρινά η τισλελιζουμάμπη και ο ασθενής πρέπει να παραπέμπεται για εξειδικευμένη φροντίδα προς αξιολόγηση και θεραπεία. Αν οι SCARs, συμπεριλαμβανομένου του SJS ή TEN, επιβεβαιωθούν, η τισλελιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Η κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα, που συχνά συνδέεται με διάρροια, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας. Πρέπει να αποκλείονται οι λοιμώδεις και οι σχετιζόμενες με τη νόσο αιτιολογίες.

Οι ασθενείς με κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τροποποιήσεις θεραπείας όπως συνιστώνται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

Ενδοκρinoπάθειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Ενδοκρinoπάθειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών του θυρεοειδούς, της ανεπάρκειας επινεφριδίων, της υποφυσίτιδας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη. Αυτές οι νόσοι μπορεί να χρειαστούν υποστηρικτική θεραπεία ανάλογα με την ειδική ενδοκρινική διαταραχή. Η μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης ορμονών (HRT) μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις ενδοκρinoπαθειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα.

Οι ασθενείς με ενδοκρinoπάθειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τροποποιήσεις της θεραπείας όπως συνιστώνται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

Διαταραχές θυρεοειδούς

Έχουν αναφερθεί διαταραχές θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένης της θυρεοειδίτιδας, του υποθυρεοειδισμού και του υπερθυρεοειδισμού, σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται (στην αρχή της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σύμφωνα με τις ενδείξεις με βάση την κλινική αξιολόγηση) για μεταβολές στη λειτουργία του θυρεοειδούς και κλινικά σημεία και συμπτώματα διαταραχών του θυρεοειδούς. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με HRT χωρίς διακοπή της θεραπείας και χωρίς κορτικοστεροειδή. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανεπάρκεια επινεφριδίων

Έχει αναφερθεί ανεπάρκεια επινεφριδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ανεπάρκειας επινεφριδίων. Πρέπει να παρακολουθείται η λειτουργία των επινεφριδίων και τα ορμονικά επίπεδα. Τα κορτικοστεροειδή και η HRT πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Υποφυσίτιδα

Έχει αναφερθεί υποφυσίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υποφυσίτιδας/υποϋποφυσισμού. Πρέπει να παρακολουθείται η λειτουργία της υπόφυσης και των ορμονικών επιπέδων. Τα κορτικοστεροειδή και η HRT πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Έχει αναφερθεί σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης, σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για υπεργλυκαιμία και άλλα σημεία και συμπτώματα διαβήτη. Πρέπει να χορηγείται ινσουλίνη για διαβήτη τύπου 1. Σε ασθενείς με σοβαρή υπεργλυκαιμία ή κετοξέωση (βαθμού ≥ 3), η τισλελιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να χορηγείται θεραπεία κατά της υπεργλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.2). Η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη μπορεί να ξαναρχίζει όταν επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος.

Νεφρίτιδα με νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Έχει αναφερθεί νεφρίτιδα με νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μεταβολές στη νεφρική λειτουργία (αυξημένη κρεατινίνη ορού) και άλλες αιτίες νεφρικής δυσλειτουργίας πρέπει να αποκλείονται.

Οι ασθενείς με νεφρίτιδα με νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τροποποιήσεις θεραπείας όπως συνιστώνται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες κλινικά σημαντικές που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα αναφέρθηκαν με την τισλελιζουμάμπη: μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα, αρθρίτιδα, ρευματική πολυμυαλγία, περικαρδίτιδα και σύνδρομο Guillain-Barré (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τροποποιήσεις θεραπείας που συνιστώνται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου

Έχει αναφερθεί απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου στο πλαίσιο θεραπείας μετά την εμπορική διαθεσιμότητα, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς PD-1. Η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης σε αποδέκτες μοσχεύματος συμπαγών οργάνων. Το όφελος της θεραπείας με τισλελιζουμάμπη έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης οργάνων πρέπει να αξιολογείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βαθμού 3 ή μεγαλύτερου) σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση.

Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστώνται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες

Οι ασθενείς με οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες: βαθμολογία αναφοράς ECOG μεγαλύτερη από ή ίση με 2, ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή στην αραχνοειδή μήνιγγα, ενεργό αυτοάνοσο νόσημα ή ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος που ενδέχεται να υποτροπιάσει, κάθε διαταραχή που μπορεί να χρειάζεται συστηματική θεραπεία είτε με κορτικοστεροειδή (>10 mg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο) ή άλλα ανοσοκατασταλτικά εντός 14 ημερών πριν από τη χορήγηση της υπό μελέτη θεραπείας, ενεργή λοίμωξη ή λοίμωξη από HIV χωρίς λήψη θεραπείας, φορείς ηπατίτιδας B ή C χωρίς λήψη θεραπείας, ιστορικό διάμεσης πνευμονοπάθειας, χορήγηση ζώντος εμβολίου εντός 14 ημερών πριν από τη χορήγηση της υπό μελέτη θεραπείας, λοίμωξη που χρειάζεται συστηματική θεραπεία εντός 14 ημερών πριν από τη χορήγηση της υπό μελέτη θεραπείας, ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας σε άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα. Κατά την απουσία δεδομένων, η τισλελιζουμάμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς μετά από προσεχτική αξιολόγηση του πιθανού οφέλους/κινδύνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Ασθενείς που ακολουθούν διατροφή με ελεγχόμενο νάτριο

Κάθε ml αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει 0,069 mmol (ή 1,6 mg) νατρίου. Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει 16 mg νατρίου ανά φιαλίδιο 10 ml, που ισοδυναμεί με το 0,8% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η τισλελιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω του καταβολισμού. Ως εκ τούτου, δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης. Καθώς τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) ή άλλα ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα, η αναστολή ή η επαγωγή αυτών των ενζύμων από συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένεται να επηρεάσει την φαρμακοκινητική της τισλελιζουμάμπης.

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και άλλων ανοσοκατασταλτικών κατά την αρχική εκτίμηση, πριν από την έναρξη της τισλελιζουμάμπης, εκτός από τις φυσιολογικές δόσεις συστηματικών κορτικοστεροειδών (10 mg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο), πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας της πιθανής παρεμβολής στην φαρμακοδυναμική δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, τα συστηματικά κορτικοστεροειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετά την έναρξη της τισλελιζουμάμπης για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα (βλ. παράγραφο 4.4). Τα κορτικοστεροειδή μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως προφυλακτική αγωγή όταν η τισλελιζουμάμπη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ως αντιεμετική προφύλαξη ή/και για να ανακουφίσουν από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την χημειοθεραπεία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Η τισλελιζουμάμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη εκτός αν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με τισλελιζουμάμπη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (μέθοδοι που οδηγούν σε ποσοστά εγκυμοσύνης μικρότερα του 1%) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση τισλελιζουμάμπης.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση τισλελιζουμάμπης σε εγκύους. Με βάση τον μηχανισμό δράσης, η τισλελιζουμάμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με την τισλελιζουμάμπη. Ωστόσο, σε μοντέλα κύησης τρωκτικών, ο αποκλεισμός της σηματοδότησης PD-1/PD-L1 έχει φανεί ότι διαταράσσει την ανοχή ως προς το έμβρυο και ότι οδηγεί σε αυξημένη απώλεια του εμβρύου.

Οι ανθρώπινες IgG4 (ανοσοσφαιρίνες) είναι γνωστό ότι διαπερνούν το φράγμα του πλακούντα. Επομένως, η τισλελιζουμάμπη, καθώς είναι παραλλαγή της IgG4, έχει τη δυνατότητα να μεταδίδεται από την μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Στις γυναίκες πρέπει να παρέχεται συμβουλευτική για τον πιθανό κίνδυνο στο έμβρυο.

Η τισλελιζουμάμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με τισλελιζουμάμπη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τισλελιζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι επιδράσεις του στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη και στην παραγωγή γάλακτος είναι επίσης άγνωστες.

Εξαιτίας της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου σε θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη από το Tizveni, στις γυναίκες πρέπει να παρέχεται συμβουλευτική προκειμένου να μην θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Tizveni.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τις πιθανές επιδράσεις της τισλελιζουμάμπης στη γονιμότητα. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας με την τισλελιζουμάμπη. Με βάση μια τρίμηνη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, δεν υπήρξαν αξιοσημείωτες επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα αρσενικών και θηλυκών πιθήκων cynomolgus όταν χορηγήθηκε η τισλελιζουμάμπη σε δόσεις των 3, 10 ή 30 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες για 13 εβδομάδες (χορήγηση 7 δόσεων) (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tizveni έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε ορισμένους ασθενείς, έχει αναφερθεί κόπωση μετά την χορήγηση τισλελιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της τισλελιζουμάμπης ως μονοθεραπεία βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 1.534 ασθενείς με ποικίλα είδη όγκων που έλαβαν 200 mg τισλελιζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αναιμία (29,2%), η κόπωση (22,9%) και η αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (20,9%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3/4 ήταν η αναιμία (5,0%), η πνευμονία (4,2%), η υπονατριαιμία (2,7%), η αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (2,6%), η αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (2,0%), η πνευμονίτιδα (2,0%) και η κόπωση (2,0%). Το 1,2% των ασθενών εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στο θάνατο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στο θάνατο ήταν πνευμονία (0,78%), ηπατίτιδα (0,13%), πνευμονίτιδα (0,07%), δύσπνοια (0,07%), μειωμένη όρεξη (0,07%) και θρομβοκυτταροπενία (0,07%). Μεταξύ των 1.534 ασθενών, το 40,1% εκτέθηκε στην τισλελιζουμάμπη για μεγαλύτερο διάστημα από 6 μήνες και το 22,2% εκτέθηκε για μεγαλύτερο διάστημα από 12 μήνες.

Η ασφάλεια της τισλελιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία βασίζεται σε δεδομένα 497 ασθενών με MMKP. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αναιμία (88,3%), η ουδετεροπενία (86,5%), η θρομβοκυτταροπενία (67,0%), η αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (46,1%), η κόπωση (43,1%), η αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (42,3%), η ναυτία (41,4%), η μειωμένη όρεξη (40,6%) και το εξάνθημα (26,4%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3/4 ήταν η ουδετεροπενία (58,6%), η θρομβοκυτταροπενία (18,3%), η αναιμία (15,7%), η πνευμονία (5,0%), η πνευμονίτιδα (3,4%), η αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (3,2%), η λεμφοπενία (2,8%), το εξάνθημα (2,6%) και η κόπωση (2,2%). Το 1,6% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε θάνατο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε θάνατο ήταν πνευμονίτιδα (0,60%), δύσπνοια (0,40%), μυοκαρδίτιδα (0,40%), πνευμονία (0,20%) και υποκαλιαιμία (0,20%). Μεταξύ των 497 ασθενών, το 65,8% εκτέθηκε στην τισλελιζουμάμπη για περισσότερο από 6 μήνες και το 37,8% εκτέθηκε για περισσότερο από 12 μήνες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Tizveni (n = 1.534) και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (n = 497) παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται σύμφωνα με την κατηγορία/ οργανικό σύστημα στο MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας/ οργανικού συστήματος οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα συχνότητα. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια ορίζεται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομαδοποίησης συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χορήγηση του Tizveni ως μονοθεραπεία (n = 1.534) και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (n = 497)

	Τισλελιζουμάμπη μονοθεραπεία n = 1.534	Τισλελιζουμάμπη συν χημειοθεραπεία n = 497
Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κατηγορία συχνότητας (Όλοι οι βαθμοί)	Κατηγορία συχνότητας (Όλοι οι βαθμοί)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
Πνευμονία ¹	Συχνές*	Πολύ συχνές*
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		
Αναιμία ²	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Θρομβοκυτταροπενία ³	Συχνές*	Πολύ συχνές
Ουδετεροπενία ⁴	Συχνές	Πολύ συχνές

Λεμφοπενία ⁵	Συχνές	Πολύ συχνές
Ενδοκρινικές διαταραχές		
Υποθυρεοειδισμός ⁶	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερθυρεοειδισμός ⁷	Συχνές	Πολύ συχνές
Θυρεοειδίτιδα ⁸	Συχνές	Όχι συχνές
Ανεπάρκεια επινεφριδίων ⁹	Όχι συχνές	-
Υποφυσίτιδα ¹⁰	Σπάνιες	-
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		
Υπεργλυκαιμία ¹¹	Συχνές	Πολύ συχνές
Υπονατρίαμια ¹²	Συχνές	Πολύ συχνές
Υποκαλιαιμία ¹³	Συχνές	Πολύ συχνές*
Σακχαρώδης διαβήτης ¹⁴	Όχι συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Σύνδρομο Guillain-Barré	-	Όχι συχνές
Διαταραχές του οφθαλμού		
Ραγοειδίτιδα ¹⁵	Όχι συχνές	-
Καρδιακές διαταραχές		
Μυοκαρδίτιδα ¹⁶	Όχι συχνές	Συχνές*
Περικαρδίτιδα	Σπάνιες	-
Αγγειακές διαταραχές		
Υπέρταση ¹⁷	Συχνές	Συχνές
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		
Βήχας	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Δύσπνοια	Συχνές*	Πολύ συχνές*
Πνευμονίτιδα ¹⁸	Συχνές*	Πολύ συχνές*
Γαστρεντερικές διαταραχές		
Ναυτία	Συχνές	Πολύ συχνές
Διάρροια ¹⁹	Συχνές	Πολύ συχνές
Στοματίτιδα ²⁰	Συχνές	Συχνές
Παγκρεατίτιδα ²¹	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Κολίτιδα ²²	Όχι συχνές	Συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές		
Ηπατίτιδα ²³	Συχνές*	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Εξάνθημα ²⁴	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κνησμός	Πολύ συχνές	Συχνές
Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ²⁵	Σπάνιες	-
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Αρθραλγία	Συχνές	Πολύ συχνές
Μυαλγία	Συχνές	Συχνές
Μυοσίτιδα ²⁶	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αρθρίτιδα ²⁷	Όχι συχνές	Συχνές
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος		
Νεφρίτιδα ²⁸	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		
Κόπωση ²⁹	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές*	Πολύ συχνές
Διερευνήσεις		
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος ³⁰	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Συχνές	Πολύ συχνές
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Συχνές	Πολύ συχνές
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση		
Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση ³¹	Όχι συχνές	Συχνές

- 1 Η πνευμονία περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους (PTs) πνευμονία, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, βακτηριακή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, βακτηριακή πνευμονία, μυκητιασική πνευμονία και πνευμονία από pneumocystis jirovecii.
 - 2 Η αναιμία περιλαμβάνει τους PTs αναιμία και μειωμένη αιμοσφαιρίνη.
 - 3 Η θρομβοκυτταροπενία περιλαμβάνει τους PTs θρομβοκυτταροπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων.
 - 4 Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει τους PTs ουδετεροπενία και μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων.
 - 5 Η λεμφοπενία περιλαμβάνει τους PTs λεμφοπενία, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων και μειωμένο ποσοστό λεμφοκυττάρων.
 - 6 Ο υποθυρεοειδισμός περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους (PTs) υποθυρεοειδισμός, μειωμένη ελεύθερη θυροξίνη, μειωμένη ελεύθερη τριωδοθυρονίνη, μειωμένη τριωδοθυρονίνη, πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός και μειωμένη θυροξίνη.
 - 7 Ο υπερθυρεοειδισμός περιλαμβάνει τους PTs υπερθυρεοειδισμός, μειωμένη ορμόνη διέγερσης θυρεοειδούς στο αίμα, αυξημένη ελεύθερη τριωδοθυρονίνη, αυξημένη ελεύθερη θυροξίνη, αυξημένη θυροξίνη και αυξημένη τριωδοθυρονίνη.
 - 8 Η θυρεοειδίτιδα περιλαμβάνει τους PTs θυρεοειδίτιδα, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και υποξεία θυρεοειδίτιδα.
 - 9 Η ανεπάρκεια επινεφριδίων περιλαμβάνει τους PTs ανεπάρκεια επινεφριδίων και δευτερεύουσα φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια.
 - 10 Η υποφυσίτιδα περιλαμβάνει τους PTs υποφυσίτιδα και υποϋποφυσισμός.
 - 11 Η υπεργλυκαιμία περιλαμβάνει τους PTs υπεργλυκαιμία και αυξημένη γλυκόζη αίματος.
 - 12 Η υπονατρίαμια περιλαμβάνει τους PTs υπονατρίαμια και μειωμένο νάτριο αίματος.
 - 13 Η υποκαλιαιμία περιλαμβάνει τους PTs υποκαλιαιμία και μειωμένο κάλιο αίματος.
 - 14 Ο σακχαρώδης διαβήτης περιλαμβάνει τους PTs σακχαρώδης διαβήτης, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 και λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης στους ενήλικες.
 - 15 Η ραγοειδίτιδα περιλαμβάνει τους PTs ραγοειδίτιδα και ιρίτιδα.
 - 16 Η μυοκαρδίτιδα περιλαμβάνει τους PTs μυοκαρδίτιδα, επαγόμενη από το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα και αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα.
 - 17 Η υπέρταση περιλαμβάνει τους PTs υπέρταση, αυξημένη αρτηριακή πίεση και ιδιοπαθής υπέρταση.
 - 18 Η πνευμονίτιδα περιλαμβάνει τους PTs πνευμονίτιδα, επαγόμενη από το ανοσοποιητικό πνευμονοπάθεια, διάμεση πνευμονοπάθεια και οργανούμενη πνευμονία.
 - 19 Η διάρροια περιλαμβάνει τους PTs διάρροια και συχνές εντερικές κενώσεις.
 - 20 Η στοματίτιδα περιλαμβάνει τους PTs στοματίτιδα, εξέλκωση στόματος και αφθώδες έλκος.
 - 21 Η παγκρεατίτιδα περιλαμβάνει τους PTs αυξημένη αμυλάση, αυξημένη λιπάση, και οξεία παγκρεατίτιδα.
 - 22 Η κολίτιδα περιλαμβάνει τους PTs κολίτιδα και επαγόμενη από το ανοσοποιητικό εντεροκολίτιδα.
 - 23 Η ηπατίτιδα περιλαμβάνει τους PTs ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, επαγόμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα και ηπατική βλάβη και αυτοάνοση ηπατίτιδα.
 - 24 Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους PTs εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, έκζεμα, εξάνθημα ερυθρηματώδες, δερματίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα, εξάνθημα βλατιδώδες, κνίδωση, ερύθημα, δερματική αποφολιδώση, φαρμακευτικό εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, ψωρίαση, εξάνθημα φλυκταινώδες, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, εξάνθημα κνησμών, λιχηνοειδής κεράτωση, δερματίτιδα χειρός, επαγόμενη από το ανοσοποιητικό δερματίτιδα, θυλακιδώδες εξάνθημα, οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερματοπάθεια, οζώδες ερύθημα και πεμφιγοειδές.
 - 25 Η σοβαρή δερματική αντίδραση περιλαμβάνει το πολύμορφο ερύθημα.
 - 26 Η μυοσίτιδα περιλαμβάνει τους PTs μυοσίτιδα και επαγόμενη από το ανοσοποιητικό μυοσίτιδα.
 - 27 Η αρθρίτιδα περιλαμβάνει τους PTs αρθρίτιδα και επαγόμενη από το ανοσοποιητικό αρθρίτιδα.
 - 28 Η νεφρίτιδα περιλαμβάνει τους PTs νεφρίτιδα, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και επαγόμενη από το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα.
 - 29 Η κόπωση περιλαμβάνει τους PTs κόπωση, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας και λήθαργο.
 - 30 Η αυξημένη χολερυθρίνη αίματος περιλαμβάνει τους PTs αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη, αυξημένη μη συζευγμένη χολερυθρίνη αίματος και υπερχολερυθριναιμία.
 - 31 Η αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση και αντίδραση υπερευαισθησίας που σχετίζεται με την έγχυση.
- * περιλαμβάνει θανατηφόρες εκβάσεις

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα παρακάτω αντανακλούν πληροφορίες για σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου κατά τη χορήγηση της τισλελιζουμάμπης ως μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες. Οι λεπτομέρειες για τις σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χορήγηση της τισλελιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία παρουσιάζονται, αν κλινικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν σε σύγκριση με τη χορήγηση της τισλελιζουμάμπης ως μονοθεραπεία.

Πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με τισλελιζουμάμπη, παρατηρήθηκε πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα στο 4,3% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,3%), βαθμού 2 (2,0%), βαθμού 3 (1,5%), βαθμού 4 (0,3%) και βαθμού 5 (0,2%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την έναρξη του συμβάντος ήταν 3,2 μήνες (εύρος: 1,0 ημέρα έως 16,5 μήνες), και η διάμεση διάρκεια από την έναρξη ως την υποχώρηση ήταν 6,1 μήνες (εύρος: 1,0+ ημέρα έως 22,8+ μήνες). Το + υποδηλώνει μια περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 1,8% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 1,8% των ασθενών. Η πνευμονίτιδα υποχώρησε στο 45,5% των ασθενών.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με τισλελιζουμάμπη, παρατηρήθηκε συχνότερα πνευμονίτιδα σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας θώρακα (6,3%) σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη ακτινοβολία θώρακα (2,8%).

Παρατηρήθηκε πνευμονίτιδα στο 9,1% των ασθενών με ΜΜΚΠ υπό θεραπεία με τισλελιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Σε ασθενείς με ΜΜΚΠ που λαμβάνουν μονοθεραπεία με τισλελιζουμάμπη, παρατηρήθηκε πνευμονίτιδα στο 6,0% των ασθενών.

Ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία παρατηρήθηκε ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα στο 1,7% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,1%), βαθμού 2 (0,5%), βαθμού 3 (0,9%), βαθμού 4 (0,1%) και βαθμού 5 (0,1%).

Ο διαμέσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την έναρξη του συμβάντος ήταν 31,0 ημέρες (εύρος: 8,0 ημέρες έως 13,1 μήνες), και η διάμεση διάρκεια από την έναρξη ως την υποχώρηση ήταν 2,0 μήνες (εύρος: 1,0 ημέρα έως 37,9+ μήνες). Το + υποδηλώνει μια περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,4% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 1,0% των ασθενών για ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα. Η ηπατίτιδα υποχώρησε στο 50,0% των ασθενών.

Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία οι δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με ανοσοποιητικό σύστημα παρατηρήθηκαν στο 1,8% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,4%), βαθμού 2 (0,8%), βαθμού 3 (0,3%) και βαθμού 4 (0,3%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την έναρξη του συμβάντος ήταν 2,5 μήνες (εύρος: 7,0 ημέρες έως 11,6 μήνες). Η διάμεση διάρκεια από την έναρξη ως την υποχώρηση ήταν 11,2 μήνες (εύρος: 4,0 ημέρες έως 34,0+ μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,3% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,5% των ασθενών. Οι δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες υποχώρησαν στο 51,9% των ασθενών.

Κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, παρατηρήθηκε κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα στο 0,7% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 2 (0,6%) και βαθμού 3 (0,1%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την έναρξη του συμβάντος ήταν 6,0 μήνες (εύρος: 12,0 ημέρες έως 14,4 μήνες) και η διάμεση διάρκεια από την έναρξη ως την υποχώρηση ήταν 28,0 ημέρες (εύρος: 9,0 ημέρες έως 3,6 μήνες). Η τισλελιζουμάμπη δεν διακόπηκε οριστικά σε κανέναν ασθενή και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,6% των ασθενών. Η κολίτιδα υποχώρησε στο 81,8% των ασθενών.

Μυοσίτιδα/ραβδομυόλυση που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, η μυοσίτιδα/ραβδομυόλυση που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα παρατηρήθηκε στο 0,9% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,2%), βαθμού 2 (0,3%), βαθμού 3 (0,3%) και βαθμού 4 (0,1%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 1,8 μήνες (εύρος: 15,0 ημέρες έως 17,6 μήνες), και η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση ήταν 2,1 μήνες (εύρος: 5,0 ημέρες έως 11,2+ μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,2% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,7% των ασθενών. Η μυοσίτιδα/ραβδομυόλυση υποχώρησε στο 57,1% των ασθενών.

Ενδοκρινοπάθειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Διαταραχές θυρεοειδούς

Υποθυρεοειδισμός:

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, υποθυρεοειδισμός παρατηρήθηκε στο 7,6% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (1,4%), βαθμού 2 (6,1%) και βαθμού 4 (0,1%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 3,7 μήνες (εύρος: 0 ημέρες έως 16,6 μήνες). Η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση ήταν 15,2 μήνες (εύρος: 12,0 ημέρες έως 28,6+ μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη δεν διακόπηκε οριστικά σε κανένα ασθενή και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,4% των ασθενών. Ο υποθυρεοειδισμός υποχώρησε στο 31,9% των ασθενών.

Υπερθυρεοειδισμός:

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, υπερθυρεοειδισμός παρατηρήθηκε στο 0,3% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,1%) και βαθμού 2 (0,3%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 31,0 ημέρες (εύρος: 19,0 ημέρες έως 14,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση ήταν 1,4 μήνες (εύρος: 22,0 ημέρες έως 4,0+ μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,1% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη δεν ανεστάλη σε κανέναν ασθενή. Ο υπερθυρεοειδισμός υποχώρησε στο 80,0% των ασθενών.

Θυρεοειδίτιδα:

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, η θυρεοειδίτιδα παρατηρήθηκε στο 0,8% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,2%) και βαθμού 2 (0,6%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 2,0 μήνες (εύρος: 20,0 ημέρες έως 20,6 μήνες). Η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση δεν ήταν αξιολογήσιμη βάσει των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων (εύρος: 22,0 ημέρες έως 23,1+ μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη δεν διακόπηκε οριστικά σε κανένα ασθενή και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,1% των ασθενών. Η θυρεοειδίτιδα υποχώρησε στο 16,7% των ασθενών.

Ανεπάρκεια επινεφριδίων

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, παρατηρήθηκε ανεπάρκεια επινεφριδίων στο 0,3% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 2 (0,1%), βαθμού 3 (0,1%) και βαθμού 4 (0,1%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 3,1 μήνες (εύρος: 1,3 μήνες έως 11,6 μήνες). Η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση δεν ήταν αξιολογήσιμη με βάση τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα (εύρος: 1 μήνας έως 6,5+ μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με τα εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη δεν διακόπηκε οριστικά σε κανένα ασθενή και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,2% των ασθενών. Η ανεπάρκεια επινεφριδίων υποχώρησε στο 25,0% των ασθενών.

Υποφυσίτιδα

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, παρατηρήθηκε υποϋποφυσισμός (βαθμού 2) στο 0,1% των ασθενών.

Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία ο τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης παρατηρήθηκε στο 0,4% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,1%) και βαθμού 3 (0,3%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 2,5 μήνες (εύρος: 33,0 ημέρες έως 13,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση δεν ήταν αξιολογήσιμη βάσει των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων (εύρος: 4,0 ημέρες έως 19,9+ μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,1% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,1% των ασθενών. Ο τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης υποχώρησε στο 16,7% των ασθενών.

Νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, η νεφρίτιδα και η νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα παρατηρήθηκε στο 0,7% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 2 (0,3%), βαθμού 3 (0,2%) βαθμού 4 (0,1%) και βαθμού 5 (0,1%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 1,2 μήνες (εύρος: 3,0 ημέρες έως 5,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση ήταν 1,9 μήνες (εύρος: 3,0+ ημέρες έως 16,2+ μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,3% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,3% των ασθενών. Η νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα υποχώρησε στο 50,0% των ασθενών.

Μυοκαρδίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Στους ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, παρατηρήθηκε μυοκαρδίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα στο 0,5% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,1%), βαθμού 2 (0,1%), βαθμού 3 (0,2%) και βαθμού 4 (0,1%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 1,6 μήνες (εύρος: 14,0 ημέρες έως 6,1 μήνες), και η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση ήταν 5,1 μήνες (εύρος: 4,0 ημέρες έως 7,6 μήνες). Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,3% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,2% των ασθενών. Η μυοκαρδίτιδα υποχώρησε στο 57,1% των ασθενών.

Μυοκαρδίτιδα παρατηρήθηκε στο 1,4% των ασθενών υπό θεραπεία με τισλελιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του βαθμού 5 (0,4%).

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, παρατηρήθηκαν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση στο 3,5% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 3 (0,3%). Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,1% των ασθενών και η θεραπεία με την τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,5% των ασθενών.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν μια μεταβολή από τον έλεγχο κατά την αρχική εκτίμηση σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή βαθμού 3 ή 4 ήταν ως ακολούθως: 0,1% για αυξημένη αιμοσφαιρίνη, 4,4% για μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 0,9% για μειωμένα λευκοκύτταρα, 8,5% για μειωμένα λεμφοκύτταρα, 0,07% για αυξημένα λεμφοκύτταρα, 1,7% για μειωμένα ουδετερόφιλα, 1,1% για μειωμένα αιμοπετάλια, 2,0% για αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση, 0,4% για μειωμένη λευκοματίνη, 2,3% για αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 3,2% για αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, 2,2% για αυξημένη χολερυθρίνη, 2,0% για αυξημένη κινάση κρεατίνης, 0,9% για αυξημένη κρεατινίνη, 0,9% για αυξημένο κάλιο, 2,2% για μειωμένο κάλιο, 0,1% για αυξημένο νάτριο, 5,7% για μειωμένο νάτριο.

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν μια μεταβολή από τον έλεγχο κατά την αρχική εκτίμηση σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή βαθμού 3 ή 4 ήταν ως ακολούθως: 14,2% για μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 17,3% για μειωμένα λευκοκύτταρα, 41,2% για μειωμένα ουδετερόφιλα, 4,6% για μειωμένα αιμοπετάλια, 3,1% για αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση, 0,9% για αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 3,4% για αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, 0,6% για αυξημένη χολερυθρίνη, 1,6% για αυξημένη κινάση κρεατίνης, 2,5% για αυξημένη κρεατινίνη, 2,8% για αυξημένο κάλιο, 10,2% για μειωμένο κάλιο, 0,6% για αυξημένο νάτριο, 18,9% για μειωμένο νάτριο.

Ανοσογονικότητα

Από τους 1.916 αξιολογήσιμους για αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA) ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 200 mg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες, το 18,3% των ασθενών είχαν θετικό αποτέλεσμα στην εξέταση για ADA που εμφανίζονται λόγω της θεραπείας και εξουδετερωπιοτικά αντισώματα (NAbs) εντοπίστηκαν στο 0,9% των ασθενών. Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι η κατάσταση ADA ήταν μια στατιστικά σημαντική συμμεταβλητή για την κάθαρση. Ωστόσο, η παρουσία των εμφανιζόμενων από τη θεραπεία ADA κατά της τισλελιζουμάμπης φαίνεται να μην έχει κλινικά σχετικό αντίκτυπο στην φαρμακοκινητική ή την αποτελεσματικότητα.

Μεταξύ των αξιολογήσιμων για ADA ασθενών, έχουν παρατηρηθεί τα ακόλουθα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΣ) για τον θετικό σε ADA πληθυσμό συγκριτικά με τον αρνητικό σε ADA πληθυσμό, αντίστοιχα: βαθμού ≥ 3 ΑΣ 50,9% έναντι 39,3%, σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (ΣΑΣ) 37,1% έναντι 29,7%, ΑΣ που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας 10,8% έναντι 10,2%: (για μονοθεραπεία), βαθμού ≥ 3 ΑΣ 85,6% έναντι 78,2%, ΣΑΣ 45,9% έναντι 38,2%, ΑΣ που οδηγούν σε απόσυρση από τη θεραπεία 13,5% έναντι 13,3% (για θεραπεία συνδυασμού). Οι ασθενείς που ανέπτυξαν εμφανιζόμενα από τη θεραπεία ADA έτειναν να έχουν συνολικά χειρότερη υγεία και χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση, τα οποία μπορεί να περιπλέξουν την ερμηνεία της ανάλυσης ασφάλειας. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων για τα πιθανά μοτίβα των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια με τη μονοθεραπεία με τισλελιζουμάμπη μεταξύ των ασθενών ηλικίας <65 ετών και των ασθενών ηλικίας μεταξύ 65 και 74 ετών. Τα δεδομένα ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα για αυτόν τον πληθυσμό.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για υπερδοσολογία με την τισλελιζουμάμπη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών στο φάρμακο και να ξεκινάει αμέσως η ενδεικνυόμενη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μονοκλωνικά αντισώματα και αντισώματα συζευγμένων φαρμάκων, κωδικός ATC: L01FF09

Μηχανισμός δράσης

Η τισλελιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα παραλλαγής της ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4) έναντι του PD-1, που δεσμεύεται στην εξωκυτταρική περιοχή της ανθρώπινης PD-1. Εμποδίζει ανταγωνιστικά τη δέσμευση των PD-L1 και PD-L2, αναστέλλοντας τη διαμεσολαβούμενη από PD-1 αρνητική σηματοδότηση και ενισχύοντας τη λειτουργική δραστηριότητα στα T κύτταρα σε *in vitro* εξετάσεις με βάση κύτταρα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Θεραπεία πρώτης γραμμής του μη πλακώδους ΜΜΚΠ: BGB-A317-304

Η BGB-A317-304 ήταν μια τυχαίοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη φάσης III για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της τισλελιζουμάμπης σε συνδυασμό με πλατίνα-πεμετρεξίδη έναντι πλατίνα-πεμετρεξίδη μόνο ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο μη πλακώδη ΜΜΚΠ που δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία και που δεν ήταν επιλέξιμοι για χειρουργική εκτομή ή χημειοακτινοθεραπεία με βάση την πλατίνα ή μετασταστικό μη πλακώδη ΜΜΚΠ.

Από την μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή στην αραχνοειδή μήνιγγα, με γνωστές μεταλλάξεις EGFR ή ALK αλλομεταθέσεις με ευαισθησία στη διαθέσιμη θεραπεία στοχευμένου αναστολέα, ενεργό αυτοάνοσο νόσημα ή οποιαδήποτε διαταραχή απαιτεί συστηματική θεραπεία είτε με κορτικοστεροειδή (>10 mg ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου) ή με άλλα ανοσοκατασταλτικά.

Συνολικά 334 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν (2:1) ώστε να λάβουν τισλελιζουμάμπη 200 mg σε συνδυασμό με πεμετρεξίδη 500 mg/m² και καρβοπλατίνη AUC 5 mg/ml/min ή σισπλατίνη 75 mg/m² (σκέλος T+PP, n = 223) ή πεμετρεξίδη 500 mg/m² και καρβοπλατίνη AUC 5 mg/ml/min ή σισπλατίνη 75 mg/m² (σκέλος PP, n = 111). Η επιλογή της πλατίνας (σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη) ήταν στη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή.

Η θεραπεία χορηγήθηκε σε κύκλο 3 εβδομάδων. Μετά τη χορήγηση 4, 5 ή 6 κύκλων χημειοθεραπείας ή τισλελιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία κατά την κρίση του ερευνητή, οι ασθενείς στο σκέλος T+PP έλαβαν τισλελιζουμάμπη 200 mg σε συνδυασμό με πεμετρεξίδη 500 mg/m² σε κύκλο 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Οι ασθενείς στο σκέλος PP έλαβαν πεμετρεξίδη 500 mg/m² ως μονοθεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα και στους ασθενείς με εξέλιξη της νόσου επιβεβαιωμένη από Ανεξάρτητη Επιτροπή αξιολόγησης (IRC) δόθηκε η επιλογή να μεταβούν σε λήψη μονοθεραπείας τισλελιζουμάμπης σε κύκλο 3 εβδομάδων.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε μέσω της έκφρασης του PD-L1 στα κύτταρα του όγκου (TC) (<1% έναντι 1% ως 49% έναντι ≥50%) και του σταδίου της νόσου (IIIb έναντι IV), όπως ταξινομήθηκε σύμφωνα με την 7η έκδοση του Εγχειριδίου Ταξινόμησης Σταδίων του Καρκίνου της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC). Η έκφραση του PD-L1 αξιολογήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο με τη χρήση της εξέτασης Ventana PD-L1 (SP263) που ανιχνεύει τη χρώση του PD-L1 στα κύτταρα του όγκου. Διεξήχθησαν αξιολογήσεις του όγκου κάθε 6 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες, έπειτα κάθε 9 εβδομάδες για τους επόμενους 6 μήνες, έπειτα κάθε 12 εβδομάδες.

Τα χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση για τους ασθενείς της μελέτης BGB-A317-304 ήταν: διάμεση ηλικία 61 έτη (εύρος: 25 έως 75), 29% ηλικία 65 ετών και άνω, 74% άντρες, 100% Ασιάτες (όλοι ενταγμένοι στην Κίνα), 23,4% με ECOG PS 0 και 76,6% με ECOG PS 1, 18,3% με στάδιο νόσου IIIb, 26,6% με άγνωστη κατάσταση αναδιάταξης της ALK και 73,4% με αρνητική αναδιάταξη ALK, 36,2% δεν είχαν καπνίσει ποτέ, 5,4% με εγκεφαλικές μεταστάσεις. Τα χαρακτηριστικά της ηλικίας, του φύλου, του ECOG PS, του σταδίου, της κατάστασης καπνίσματος, της βαθμολογίας PD-L1 TC και προηγούμενων αντικαρκινικών θεραπειών ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 κατά εκτίμηση της IRC στην ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία [πληθυσμού] (ITT). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας συμπεριλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR) σύμφωνα με την IRC και σύμφωνα με τον ερευνητή.

Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της στην ενδιάμεση ανάλυση (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων στις 23-Ιαν-2020 και διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της μελέτης 9,8 μήνες), επιδεικνύοντας στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS στο σκέλος T+PP έναντι του σκέλους PP. Ο στρωματοποιημένος σχετικός κίνδυνος ήταν 0,65 (95% CI: 0,47, 0,91; p = 0,0054) με διάμεση PFS 9,7 μήνες στο σκέλος T+PP και 7,6 μήνες στο σκέλος PP.

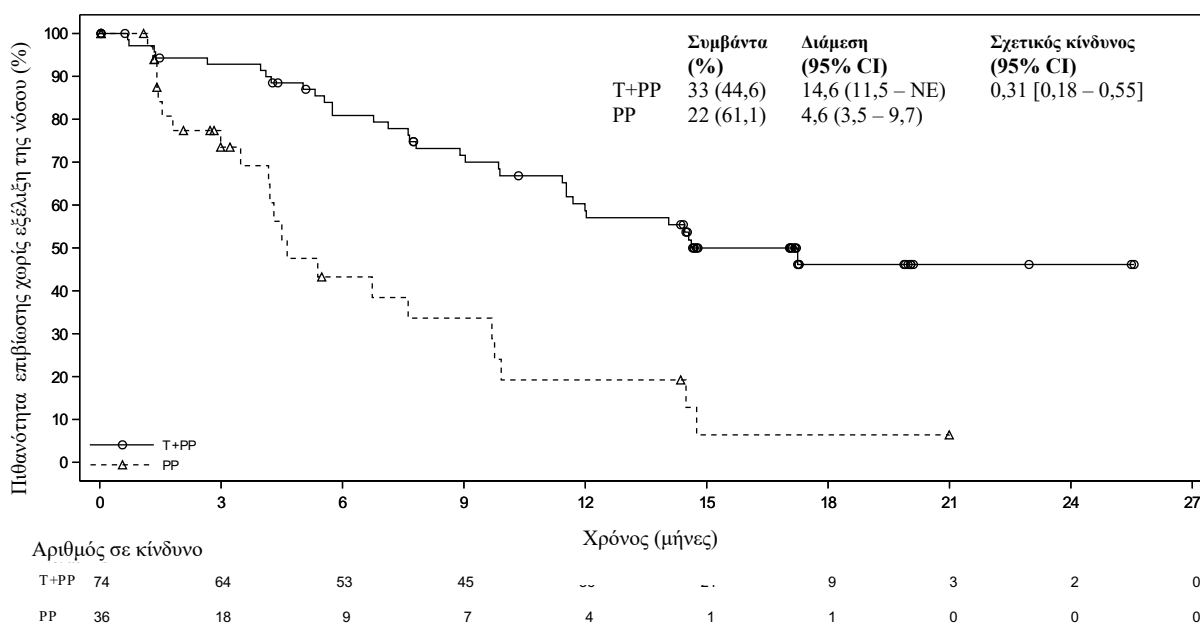
Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της τελικής ανάλυσης (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων στις 26-Οκτ-2020 και διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της μελέτης 16,1 μήνες) ήταν συνεπή με αυτά από την ενδιάμεση ανάλυση.

Μεταξύ των 334 ασθενών της μελέτης BGB-A317-304, 110 (33%) ασθενείς είχαν έκφραση του PD-L1 σε κύτταρα του όγκου ≥ 50%. Από αυτούς, 74 ασθενείς ήταν στην ομάδα της τισλελιζουμάμπης συν χημειοθεραπεία και 36 ασθενείς ήταν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου συν χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των ασθενών με έκφραση του PD-L1 στα κύτταρα του όγκου ≥ 50% από την τελική ανάλυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS και την OS παρουσιάζεται στα Σχήματα 1 και 2, αντίστοιχα.

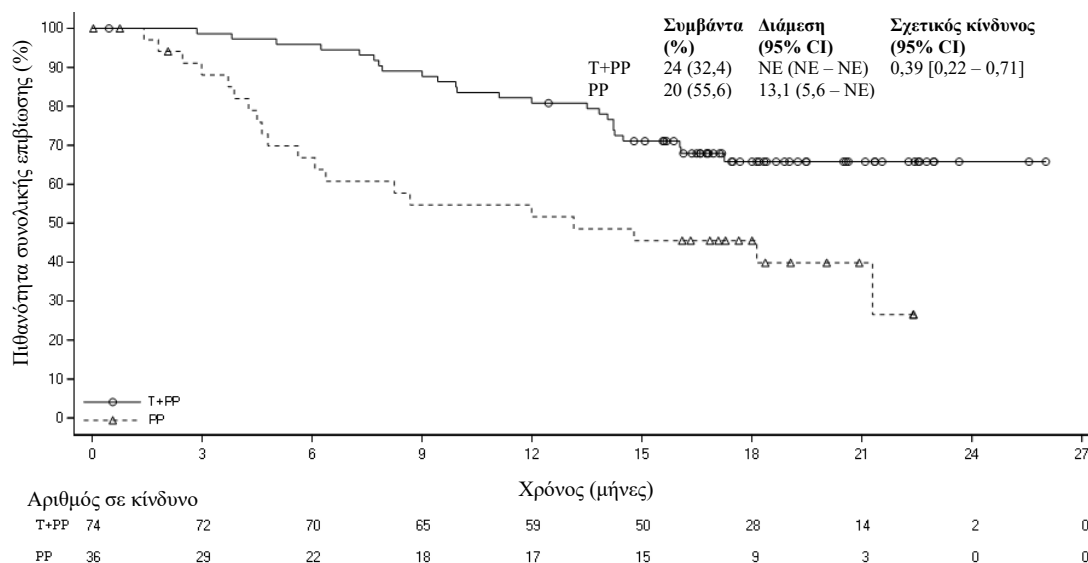
Πίνακας 3 Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην BGB-A317-304 σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 ≥ 50%

Καταληκτικό σημείο	Τισελιζουμάμη + Πεμετρεξίδη + Πλατίνα (N = 74)	Πεμετρεξίδη + Πλατίνα (N = 36)
PFS		
Συμβάντα, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Διάμεση PFS (μήνες) (95% CI)	14,6 (11,5, NE)	4,6 (3,5, 9,7)
Στρωματοποιημένος σχετικός κίνδυνος ^a (95% CI)	0,31 (0,18, 0,55)	
OS		
Θάνατοι, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Διάμεση OS (μήνες) (95% CI)	NE (NE, NE)	13,1 (5,6, NE)
Στρωματοποιημένος σχετικός κίνδυνος ^a (95% CI)	0,39 (0,22, 0,71)	
Συνολική βέλτιστη ανταπόκριση, n (%)^b		
ORR^b, n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95% CI ^c	(58,5, 80,3)	(16,3, 48,1)
CR, n (%)	7 (9,5)	0 (0,0)
PR, n (%)	45 (60,8)	11 (30,6)
DoR^b		
Διάμεση DoR (μήνες) (95% CI)	NE (13,2, NE)	8,5 (3,3, NE)
PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, CI = διάστημα αξιοπιστίας, OS = συνολική επιβίωση, ORR = ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, CR = πλήρης ανταπόκριση, PR = μερική ανταπόκριση, DoR = διάρκεια ανταπόκρισης, NE = δεν μπορεί να εκτιμηθεί.		
Οι διάμεσοι εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο Kaplan-Meier με τα 95% CIs να υπολογίζονται με χρήση της μεθόδου Brookmeyer and Crowley.		
^a Ο σχετικός κίνδυνος εκτιμήθηκε από στρωματοποιημένο μοντέλο Cox με την ομάδα πεμετρεξίδη+πλατίνα ως ομάδα αναφοράς και στρωματοποιήθηκε με βάση το στάδιο της νόσου (IIIb έναντι IV).		
^b Η PFS βασίστηκε στην αξιολόγηση της IRC και το ORR/DoR βασίστηκε στην επιβεβαιωμένη ανταπόκριση κατά την IRC.		
^c Τα 95% CI υπολογίστηκαν με τη χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson.		

Σχήμα 1 Διάγραμμα Kaplan-Meier της PFS στην BGB-A317-304 σε ασθενείς με PD-L1 ≥ 50%



Σχήμα 2 Διάγραμμα Kaplan-Meier της OS στην BGB-A317-304 σε ασθενείς με PD-L1 ≥ 50%



Θεραπεία πρώτης γραμμής πλακώδη ΜΜΚΠ: BGB-A317-307

Η BGB-A317-307 ήταν μια τυχαίοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη φάσης III που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τισλελιζουμάμπης σε συνδυασμό με πακλιταξέλη συν καρβοπλατίνη ή ναμπ-πακλιταξέλη συν καρβοπλατίνη έναντι της πακλιταξέλης συν καρβοπλατίνη μόνο ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο πλακώδη ΜΜΚΠ που δεν ήταν επιλέξιμοι για χειρουργική εκτομή ή ακτινοβολία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ή μεταστατικό πλακώδη ΜΜΚΠ, οι οποίοι δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία.

Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή στην αραχνοειδή μήνιγγα, γνωστές μεταλλάξεις EGFR ή αλλομεταθέσεις της ALK με ευαισθησία σε διαθέσιμη θεραπεία στοχευμένου αναστολέα, ενεργό αυτοάνοσο νόσημα ή κάποια διαταραχή που απαιτεί συστηματική θεραπεία είτε με κορτικοστεροειδή (>10 mg ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου) ή με άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες.

Συνολικά 360 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν (1:1:1) ώστε να λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη 200 mg σε συνδυασμό με πακλιταξέλη 175 mg/m² και καρβοπλατίνη AUC 5 mg/ml/min (σκέλος T+PC, n = 120), ή τισλελιζουμάμπη 200 mg σε συνδυασμό με ναμπ-πακλιταξέλη 100 mg/m² και καρβοπλατίνη AUC 5 mg/ml/min (σκέλος T+nPC, n = 119), ή πακλιταξέλη 175 mg/m² και καρβοπλατίνη AUC 5 mg/ml/min (σκέλος PC, n = 121).

Η θεραπεία χορηγήθηκε σε κύκλο 3 εβδομάδων μέχρι την ολοκλήρωση της χορήγησης των 4 ως 6 κύκλων χημειοθεραπείας ή τισλελιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία κατά την κρίση του ερευνητή. Οι ασθενείς στα σκέλη T+nPC και T+PC έλαβαν τισλελιζουμάμπη μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την μη αποδεκτή τοξικότητα. Στους ασθενείς στο σκέλος PC με εξέλιξη της νόσου δόθηκε η επιλογή να μεταβούν στο έτερο σκέλος ώστε να λάβουν μονοθεραπεία τισλελιζουμάμπης σε κύκλο 3 εβδομάδων.

Η τυχαίοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την έκφραση του PD-L1 στα κύτταρα του όγκου (TC) (<1% έναντι 1% ως 49% έναντι ≥50%) και την ταξινόμηση των όγκων (IIIb έναντι IV), σύμφωνα με την 7η έκδοση του Εγχειριδίου Ταξινόμησης Σταδίων του Καρκίνου της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC). Η έκφραση του PD-L1 αξιολογήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο με τη χρήση της εξέτασης Ventana PD-L1(SP263) που ανιχνεύει τη χρώση του PD-L1 τόσο στον όγκο όσο και στα κύτταρα του όγκου. Οι αξιολογήσεις του όγκου διενεργούνταν κάθε 6 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες, έπειτα κάθε 9 εβδομάδες για το υπόλοιπο της πρώτης χρονιάς και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Τα χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση για τον πληθυσμό της μελέτης ήταν: διάμεση ηλικία 62,0 έτη (εύρος: 34 έως 74), 35,3% ηλικίας 65 ετών και άνω, 91,7% άντρες, 100% Ασιάτες (όλοι ενταγμένοι στην Κίνα), 23,6% με ECOG PS 0 και 76,4% με ECOG PS 1, 33,9% διαγνώστηκε με στάδιο IIIB και 66,1% με στάδιο IV κατά την αρχική εκτίμηση, 16,4% δεν είχαν καπνίσει ποτέ, 38,3% με βαθμολογία PD-L1 TC <1%, 25,3% με βαθμολογία PD-L1 TC ≥1% και ≤49%, 34,7% με βαθμολογία PD-L1 TC ≥50%. Τα χαρακτηριστικά της ηλικίας, του φύλου, του ECOG PS, του σταδίου, της κατάστασης καπνίσματος, της βαθμολογίας PD-L1 TC και των προηγούμενων αντικαρκινικών θεραπειών ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) όπως αξιολογήθηκε από την IRC σύμφωνα με τα RECIST v1.1 στην ανάλυση ITT που είχε προγραμματιστεί να ελεγχθεί διαδοχικά στα σκέλη T+PC έναντι PC και στα σκέλη T+nPC έναντι PC. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR) σύμφωνα με την IRC και σύμφωνα με τον ερευνητή.

Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της στην ενδιάμεση ανάλυση (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων στις 06-Δεκ-2019 και διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης της μελέτης 8,4 μήνες), επιδεικνύοντας στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην PFS με την τισλελιζουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη (σκέλος T+PC) και τισλελιζουμάμπη σε συνδυασμό με ναμπ-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη (σκέλος T+nPC) έναντι του συνδυασμού πακλιταξέλης και καρβοπλατίνης μόνο (σκέλος PC). Ο στρωματοποιημένος HR (σκέλος T+PC έναντι σκέλους PC) ήταν 0,48 (95% CI: 0,34, 0,69, $p < 0,0001$). Ο στρωματοποιημένος HR (σκέλος T+nPC έναντι σκέλους PC) ήταν 0,45 (95% CI: 0,32, 0,64, $p < 0,0001$). Η διάμεση PFS ήταν 7,6 μήνες στο σκέλος T+PC, 7,6 μήνες στο σκέλος T+nPC και 5,4 μήνες στο σκέλος PC.

Η τελική ανάλυση (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 30-Σεπ-2020 και διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της μελέτης 16,7 μήνες) έδειξε τα συνεπή αποτελέσματα από την ενδιάμεση ανάλυση.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για την τελική ανάλυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 4, το Σχήμα 3 και το Σχήμα 4.

Πίνακας 4 Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην BGB-A317-307

Καταληκτικό Σημείο	Τισλελιζουμάμπη + Πακλιταξέλη + Καρβοπλατίνη (n = 120)	Τισλελιζουμάμπη + ναμπ-Πακλιταξέλη + Καρβοπλατίνη (n = 119)	Πακλιταξέλη + Καρβοπλατίνη (n = 121)
PFS			
Συμβάνα, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Διάμεση PFS (μήνες) (95% CI)	7,7 (6,7, 10,4)	9,6 (7,4, 10,8)	5,5 (4,2, 5,6)
Στρωματοποιημένος σχετικός κίνδυνος ^a (95% CI)	0,45 (0,33, 0,62)	0,43 (0,31, 0,60)	-
OS			
Θάνατοι, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Διάμεση OS (μήνες) (95% CI)	22,8 (19,1, NE)	NE (18,6, NE)	20,2 (16,0, NE)
Στρωματοποιημένος σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,68 (0,45, 1,01)	0,75 (0,50, 1,12)	-
ORR^b			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95% CI	(52,4, 70,4)	(52,8, 70,9)	(28,6, 46,4)
CR, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
PR, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
DoR^b			
Διάμεση DoR (μήνες) (95% CI)	13,2 (7,85, 18,79)	10,4 (8,34, 17,15)	4,8 (4,04, 5,72)

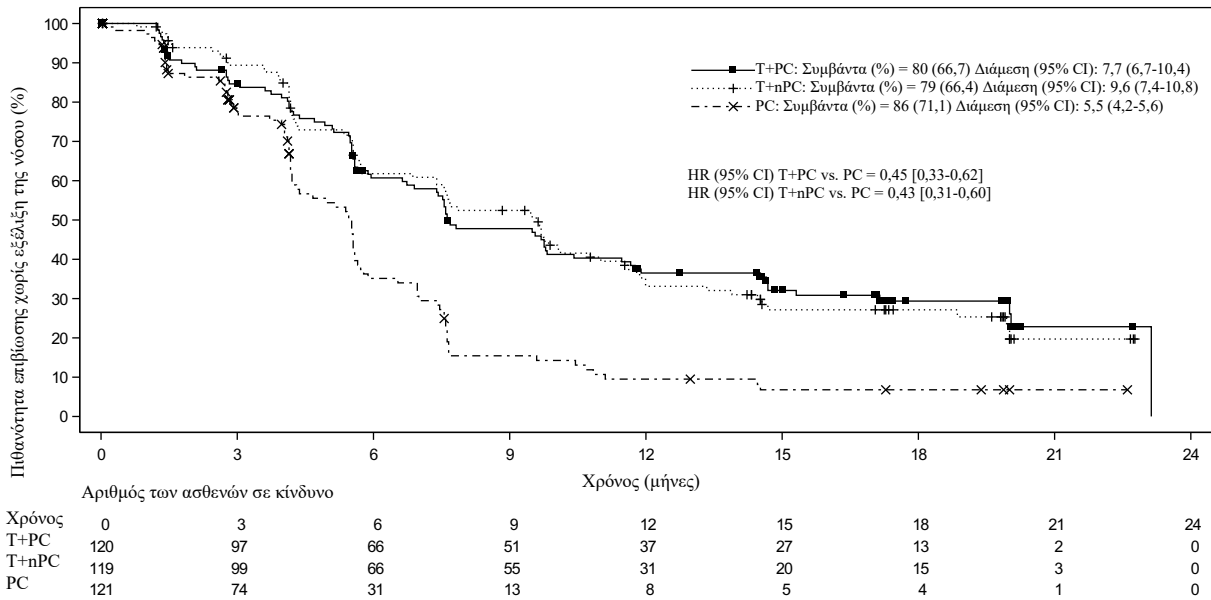
PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, CI = διάστημα αξιοπιστίας, OS = συνολική επιβίωση, ORR = ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, CR = πλήρης ανταπόκριση, PR = μερική ανταπόκριση, DoR = διάρκεια ανταπόκρισης, NE = μη αξιολογήσιμο.

^a Διαστρωμάτωση με βάση τους παράγοντες στρωματοποίησης: στάδιο της νόσου (IIIb έναντι IV) και έκφραση του PD-L1 στο καρκινικό κύτταρο ($\geq 50\%$ TC έναντι 1% ως 49% TC έναντι $<1\%$ TC).

^b Η PFS βασίστηκε στην αξιολόγηση της IRC και το ORR/DoR βασίστηκε στην επιβεβαιωμένη ανταπόκριση κατά την IRC.

Σχήμα 3 Διάγραμμα Kaplan-Meier της PFS στην BGB-A317-307 σύμφωνα με την IRC

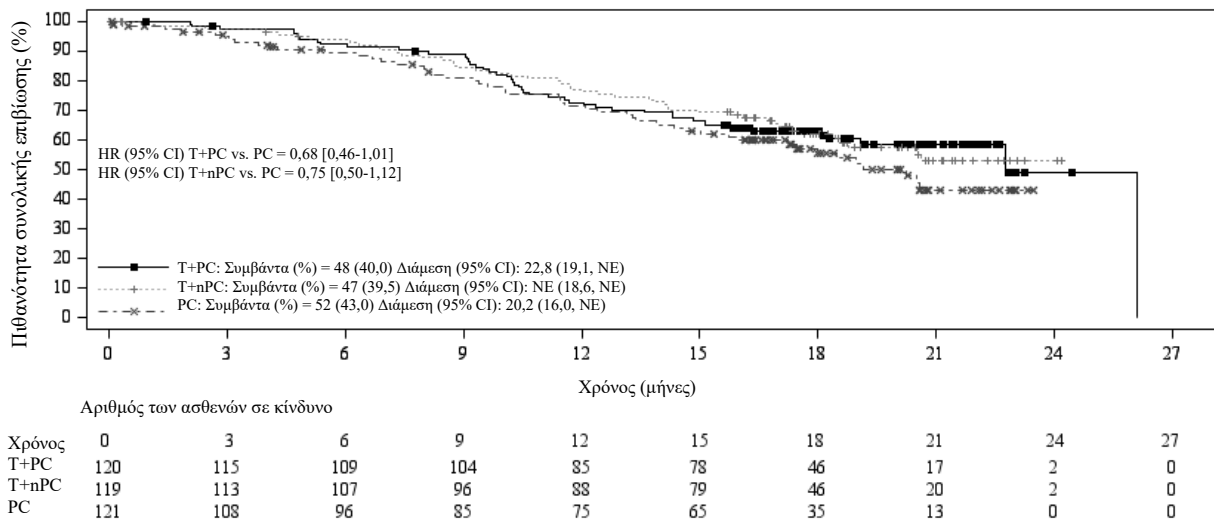
Σκέλος T+PC έναντι σκέλους T+nPC έναντι σκέλους PC



CI = διάστημα αξιοπιστίας, T+PC = τισλελιζουμάμπη+πακλιταξέλη+καρβοπλατίνη, T+nPC = τισλελιζουμάμπη+ναμπ-πακλιταξέλη+καρβοπλατίνη, PC = πακλιταξέλη+καρβοπλατίνη.

Σχήμα 4 Διάγραμμα Kaplan-Meier της OS στην BGB-A317-307

Σκέλος T+PC έναντι σκέλους T+nPC έναντι σκέλους PC



CI = διάστημα αξιοπιστίας, T+PC = τισλελιζουμάμπη+πακλιταξέλη+καρβοπλατίνη, T+nPC = τισλελιζουμάμπη+ναμπ-πακλιταξέλη+καρβοπλατίνη, PC = πακλιταξέλη+καρβοπλατίνη, NE = μη αξιολογήσιμο.

Οι αναλύσεις των υποομάδων έδειξαν ένα συνεπές θεραπευτικό αποτέλεσμα PFS στο εύρος των κύριων δημογραφικών και προγνωστικών υποομάδων, συμπεριλαμβανομένης της έκφρασης του PD-L1 < 1%, 1 έως 49% και ≥ 50%, και των σταδίων της νόσου ΠΙΒ και IV:

- για το T+PC, με PFS HR 0,57 (95% CI, HR = 0,34, 0,94) για PD-L1 < 1%, 0,40 (95% CI, HR = 0,21, 0,76) για 1 έως 49% και 0,44 (95% CI, HR = 0,26, 0,75) για ≥ 50%
- για το T+nPC, με PFS HR 0,65 (95% CI, HR = 0,40, 1,06) για PD-L1 < 1%, 0,40 (95% CI, HR = 0,22, 0,74) για 1 έως 49% και 0,33 (95% CI, HR = 0,18, 0,59) για ≥ 50%

Θεραπεία δεύτερης γραμμής του MMKΠ: BGB-A317-303

Η BGB-A317-303 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη φάσης III για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της τισλελιζουμάμπης σε σύγκριση με τη δοσεταξέλη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKΠ (πλακώδη ή μη πλακώδη), που είχαν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου κατά τη λήψη ή μετά τη λήψη προηγούμενου σχήματος με βάση την πλατίνη.

Η μελέτη απέκλεισε τους ασθενείς με γνωστή μετάλλαξη EGFR ή αλλομετάθεση ALK, αυτούς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα PD-(L)1 ή αναστολέα CTLA-4, ενεργό αυτοάνοσο νόσημα ή τυχόν διαταραχή που απαιτεί συστηματική θεραπεία είτε με κορτικοστεροειδή (>10 mg ημερησίως πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο) ή άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες.

Συνολικά 805 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία (2:1) για να λάβουν τισλελιζουμάμπη 200 mg ενδοφλέβια κάθε 3 εβδομάδες (n = 535) ή δοσεταξέλη 75 mg/m² ενδοφλέβια κάθε 3 εβδομάδες (n = 270). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την ιστολογία (πλακώδη έναντι μη πλακώδους), τις γραμμές θεραπείας (δεύτερη έναντι τρίτης γραμμής), και την έκφραση του PD-L1 στα κύτταρα του όγκου (TC) (≥25% έναντι <25%). Η χορήγηση της δοσεταξέλης και της τισλελιζουμάμπης συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή σύμφωνα με τα RECIST v1.1, ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η έκφραση του PD-L1 αξιολογήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο με τη χρήση της εξέτασης Ventana PD-L1 (SP263) που ανιχνεύει τη χρώση του PD-L1 στα κύτταρα του όγκου. Διενεργήθηκαν αξιολογήσεις του όγκου κάθε 9 εβδομάδες για 52 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση και συνεχίστηκαν κάθε 12 εβδομάδες εφεξής. Η κατάσταση επιβίωσης παρακολούθηθηκε κάθε 3 μήνες μετά τη διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας.

Τα χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση για τον υπό μελέτη πληθυσμό ήταν: διάμεση ηλικία 61 έτη (εύρος: 28 έως 88), 32,4% ηλικία 65 ετών και άνω, 3,2% ηλικία 75 ετών ή άνω, 77,3% άντρες, 17,0% Λευκοί και 79,9% Ασιάτες, 20,6% με ECOG PS 0 και 79,4% με ECOG PS 1, 85,5% με μεταστατική νόσο, 30,3% δεν είχαν καπνίσει ποτέ, 46,0% με πλακώδη και 54,0% με μη πλακώδη ιστολογία, 65,8% με άγριου τύπου και 34% με άγνωστη κατάσταση EGFR, το 46,1% με άγριου τύπου και 53,9% με άγνωστη κατάσταση ALK, 7,1% με εγκεφαλικές μεταστάσεις που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Το 57,0% των ασθενών είχαν βαθμολογία PD-L1 TC <25% και το 42,5% είχαν βαθμολογία PD-L1 TC ≥25%. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενο σχήμα θεραπείας με βάση την πλατίνη: το 84,7% των ασθενών έλαβαν μία προηγούμενη θεραπεία, το 15,3% είχαν λάβει δύο προηγούμενες θεραπείες.

Τα διπλά πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν OS στις ομάδες ανάλυσης ITT και με βαθμολογία PD-L1 TC ≥25%. Τα επιπρόσθετα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν την PFS, το ORR και τη DoR με βάση τις αξιολογήσεις του ερευνητή.

Η BGB-A317-303 πέτυχε τα διπλά πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της OS στην ανάλυση ITT και στις ομάδες ανάλυσης PD-L1 $\geq 25\%$. Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 10-Αυγ-2020 με διάμεση χρονική διάρκεια παρακολούθησης 11,7 μήνες), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS στον πληθυσμό ITT. Τα αποτελέσματα υποστήριξαν το σκέλος της τισλελιζουμάμπης (HR = 0,64, 95% CI: 0,53, 0,78, $p < 0,0001$). Η διάμεση OS ήταν 17,2 μήνες για το σκέλος της τισλελιζουμάμπης και 11,9 μήνες για το σκέλος της δοσεταξέλης. Στην τελική ανάλυση (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 15-Ιουλ-2021 με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 14,2 μήνες), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS στο σύνολο ανάλυσης PD-L1 $\geq 25\%$ υπέρ του σκέλους της τισλελιζουμάμπης (στρωματοποιημένος HR = 0,53, 95% CI: 0,41, 0,70, $p < 0,0001$) με διάμεση OS 19,3 μήνες για το σκέλος της τισλελιζουμάμπης και 11,5 μήνες για το σκέλος της δοσεταξέλης.

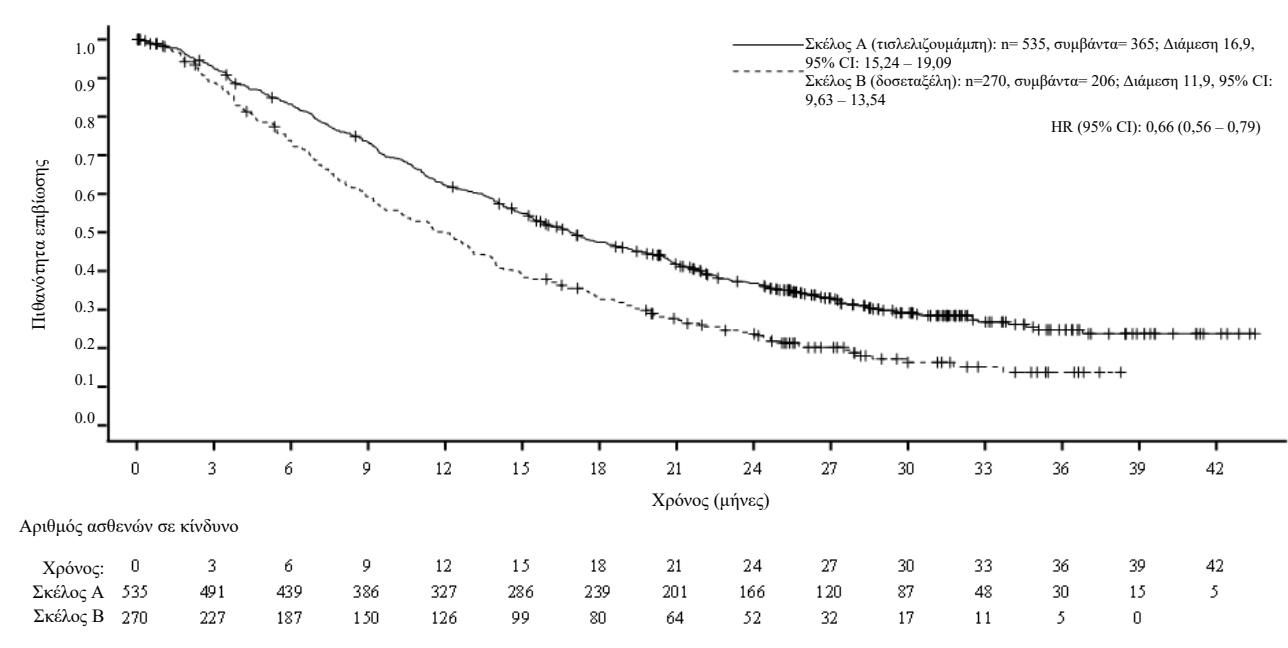
Η τελική ανάλυση (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 15-Ιουλ-2021 και διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 14,2 μήνες) παρουσίαζαν συνέπεια αναφορικά με τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό ITT σε σύγκριση με την ενδιάμεση ανάλυση.

Ο Πίνακας 5 και το Σχήμα 5 συνοψίζουν τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για την BGB-A317-303 (σύνολο ανάλυσης ITT) στην τελική ανάλυση.

Πίνακας 5 Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην BGB-A317-303

Καταληκτικό Σημείο	Τισλελιζουμάμπη (n = 535)	Δοσεταξέλη (n = 270)
OS		
Θάνατοι, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Διάμεση OS (μήνες) (95% CI)	16,9 (15,24, 19,09)	11,9 (9,63, 13,54)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ^{a, b}	0,66 (0,56, 0,79)	
PFS		
Συμβάντα, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Διάμεση PFS (μήνες) (95% CI)	4,2 (3,88, 5,52)	2,6 (2,17, 3,78)
Σχετικός κίνδυνος ^a (95% CI)	0,63 (0,53, 0,75)	
ORR (%) (95% CI)^c	20,9 (17,56, 24,63)	3,7 (1,79, 6,71)
Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση^c		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
DoR^c		
Διάμεση DoR (μήνες) (95% CI)	14,7 (10,55, 21,78)	6,2 (4,11, 8,31)
OS = συνολική επιβίωση, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, ORR = ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, CR = πλήρης ανταπόκριση, PR = μερική ανταπόκριση, DoR = διάρκεια της ανταπόκρισης. Οι διάμεσοι εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο Kaplan-Meier με 95% CIs να υπολογίζονται με τη χρήση της μεθόδου Brookmeyer and Crowley.		
^a Ο σχετικός κίνδυνος εκτιμήθηκε με το στρωματοποιημένο μοντέλο Cox και η ομάδα δοσεταξέλης ήταν ομάδα αναφοράς.		
^b Διαστρωμάτωση με βάση τους παράγοντες στρωματοποίησης: ιστολογία (πλακώδη έναντι μη πλακώδους), γραμμές θεραπείας (δεύτερη έναντι τρίτης), και έκφραση του PD-L1 στα κύτταρα του όγκου (βαθμολογία $\geq 25\%$ PD-L1 έναντι βαθμολογίας $< 25\%$ PD-L1).		
^c Επιβεβαιώθηκε από τον ερευνητή.		

Σχήμα 5 Διάγραμμα Kaplan-Meier της OS στην BGB-A317-303 (Ομάδα Ανάλυσης ITT)



Οι προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων επέδειξαν συνεπές θεραπευτικό αποτέλεσμα OS υπέρ της τισλελιζουμάμπης στο εύρος των κύριων δημογραφικών και προγνωστικών υποομάδων.

Ο Πίνακας 6 συνοψίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας OS σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 (< 25% TC, ≥ 25% TC) του όγκου σε προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων.

Πίνακας 6 Δεδομένα αποτελεσματικότητας OS σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 (< 25% TC, ≥ 25% TC) του όγκου στην BGB-A317-303

	Σκέλος τισλελιζουμάμπης n = 535	Σκέλος δοσεταξέλης n = 270
Έκφραση PD-L1 στα κύτταρα του όγκου < 25%, n	307	152
Συμβάντα, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Διάμεση OS (μήνες) (95% CI)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Σχετικός κίνδυνος ^a (95% CI)	0,79 (0,64, 0,99)	
Έκφραση PD-L1 στα κύτταρα του όγκου ≥ 25%, n	227	115
Συμβάντα, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Διάμεση OS (μήνες) (95% CI)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2, 13,5)
Σχετικός κίνδυνος ^a (95% CI)	0,54 (0,41, 0,71)	

^a Ο σχετικός κίνδυνος και το 95% CI εκτιμήθηκαν από μη στρωματοποιημένο μοντέλο Cox.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την τισλελιζουμάμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία των κακοηθών νεοπλασμάτων (εκτός από τις κακοήθειες του κεντρικού νευρικού συστήματος, του αιματοποιητικού και του λεμφοειδούς ιστού) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (PK) της τισλελιζουμάμπης αξιολογήθηκε για το Tizveni ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Η PK της τισλελιζουμάμπης χαρακτηρίστηκε με τη χρήση ανάλυσης PK πληθυσμού με συγκεντρωτικά δεδομένα από 2.596 ασθενείς με προχωρημένες κακοήθειες που έλαβαν δόσεις τισλελιζουμάμπης από 0,5 έως 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, 2,0 και 5,0 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες και 200 mg κάθε 3 εβδομάδες.

Ο χρόνος ως την επίτευξη του επιπέδου σταθερής κατάστασης στο 90% είναι περίπου 84 ημέρες (12 εβδομάδες) μετά από δόσεις 200 mg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες και η αναλογία συσσώρευσης σε σταθερή κατάσταση της έκθεσης PK στην τισλελιζουμάμπη PK είναι περίπου διπλάσια.

Απορρόφηση

Η τισλελιζουμάμπη χορηγείται ενδοφλέβια και επομένως είναι άμεσα και πλήρως βιοδιαθέσιμη.

Κατανομή

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υποδηλώνει ότι ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι 6,42 l, που είναι τυπικό για μονοκλωνικά αντισώματα με περιορισμένη κατανομή.

Βιομετασχηματισμός

Η τισλελιζουμάμπη αναμένεται να διασπαστεί σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών.

Αποβολή

Με βάση την πληθυσμιακή ανάλυση PK, η κάθαρση της τισλελιζουμάμπης ήταν 0,153 l/ημέρα με διαφορά μεταξύ των ατόμων της τάξης του 26,3% και η γεωμετρική μέση τελική ημίσεια ζωή ήταν περίπου 23,8 ημέρες με διακύμανση συντελεστή (CV) 31%.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Στα δοσολογικά σχήματα του 0,5 mg/kg έως 10 mg/kg μία φορά κάθε 2 ως 3 εβδομάδες (συμπεριλαμβανομένων 200 mg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες), η PK της τισλελιζουμάμπης παρατηρήθηκε ότι ήταν γραμμική και η έκθεση ήταν ανάλογη με τη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Οι επιπτώσεις διαφόρων συμμεταβλητών στην PK της τισλελιζουμάμπης αξιολογήθηκαν σε αναλύσεις PK πληθυσμού. Οι ακόλουθοι παράγοντες δεν είχαν κλινικά σχετική επίδραση στην έκθεση της τισλελιζουμάμπης: ηλικία (εύρος 18 έως 90 έτη), βάρος (εύρος 32 έως 130 kg), φύλο, φυλή (Λευκοί, Ασιάτες και άλλη), ήπια ως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), ελαφριά ως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (ολική χολερυθρίνη ≤ 3 φορές το ULN και τυχόν AST), και φορτίο όγκου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες της τισλελιζουμάμπης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Στις πληθυσμιακές αναλύσεις PK της τισλελιζουμάμπης, δεν ταυτοποιήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στην κάθαρση της τισλελιζουμάμπης μεταξύ των ασθενών με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} 60 έως 89 ml/min, $n = 1.046$) ή με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} 30 ως 59 ml/min, $n = 320$) και ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1.223$). Η ήπια και η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχαν επίδραση στην έκθεση της τισλελιζουμάμπης (βλέπε παράγραφο 4.2). Με βάση τον περιορισμένο αριθμό ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($n = 5$), η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στην φαρμακοκινητική της τισλελιζουμάμπης δεν είναι τεκμηριωμένη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες της τισλελιζουμάμπης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Στις πληθυσμιακές αναλύσεις PK της τισλελιζουμάμπης, δεν ταυτοποιήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στην κάθαρση της τισλελιζουμάμπης μεταξύ ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη \leq ULN και AST $>$ ULN ή χολερυθρίνη $>1,0$ έως $1,5 \times$ ULN και τυχόν AST, $n = 396$) ή με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη $>1,5$ έως $3 \times$ ULN και τυχόν AST, $n = 12$), σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (χολερυθρίνη \leq ULN και AST = ULN, $n = 2.182$) (βλέπε παράγραφο 4.2). Με βάση τον περιορισμένο αριθμό ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη $>3 \times$ ULN και τυχόν AST, $n = 2$), η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τισλελιζουμάμπης είναι άγνωστη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικολογίας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους cynomolgus με χορήγηση ενδοφλέβιας δόσης σε δόσεις των 3, 10, 30 ή 60 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες για 13 εβδομάδες (χορηγήσεις 7 δόσεων) δεν παρατηρήθηκε προφανής σχετιζόμενη με τη θεραπεία τοξικότητα ή ιστοπαθολογικές μεταβολές σε δόσεις έως και 30 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, που αντιστοιχούν σε 4,3 ως 6,6 φορές την έκθεση σε ανθρώπους με κλινική δόση των 200 mg.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αναπτυξιακής και αναπαραγωγικής τοξικότητας ή μελέτες γονιμότητας ζώων με την τισλελιζουμάμπη.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση του δυναμικού της τισλελιζουμάμπης για καρκινογένεση ή γονοτοξικότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό νάτριο διυδρικό
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
L-ιστιδίνη
Τριαλόζη διυδρική
Πολυσορβικό 20
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια.

Μετά το άνοιγμα

Αφού ανοιχτεί, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αραιώνεται και να εγχύεται αμέσως (βλ. παράγραφο 6.6 για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση).

Μετά την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση

Το Tizveni δεν περιέχει συντηρητικό. Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C. Οι 24 ώρες περιλαμβάνουν αποθήκευση του αραιωμένου διαλύματος σε ψυγείο (2°C έως 8°C) για όχι περισσότερο από 20 ώρες, το χρόνο που απαιτείται για την επιστροφή σε θερμοκρασία δωματίου (25°C ή χαμηλότερη) και το χρόνο για την ολοκλήρωση της έγχυσης εντός 4 ωρών.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός αν η μέθοδος αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης και οι συνθήκες κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 ml του πυκνού διαλύματος Tizveni παρέχονται σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου 1, με γκρίζο πάμα χλωροβουτυλίου με επίστρωση FluroTec και πάμα σφράγισης με κουμπί flip-off.

Το Tizveni είναι διαθέσιμο σε μονές συσκευασίες που περιέχουν 1 φιαλίδιο και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 2 (2 συσκευασίες του 1) φιαλίδια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας με τη χρήση άσηπτης τεχνικής.

Παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

- Απαιτούνται δύο φιαλίδια Tizveni για κάθε δόση.
- Απομακρύνετε τα φιαλίδια από το ψυγείο, φροντίζοντας να μην τα ανακινήσετε.

- Εξετάστε κάθε φιαλίδιο οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα. Μην χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο αν το διάλυμα είναι θολό ή αν παρατηρούνται εμφανή σωματίδια ή αποχρωματισμός.
- Αναστρέψτε τα φιαλίδια απαλά χωρίς να τα ανακινήσετε. Αφαιρέστε το διάλυμα από τα δύο φιαλίδια (συνολικά 200 mg σε 20 ml) σε μία σύριγγα και μεταφέρετε σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να προετοιμάσετε ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση που να κυμαίνεται από 2 έως 5 mg/ml. Αναμειξτε το αραιωμένο διάλυμα αναστρέφοντάς το απαλά για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού ή τον υπερβολικό διαχωρισμό του διαλύματος.

Χορήγηση

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα Tizveni με έγχυση μέσω γραμμής ενδοφλέβιας χορήγησης με αποστειρωμένο, μη πυρογενές χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών φίλτρο σε σειρά ή επιπρόσθετο φίλτρο 0,2 micron ή 0,22 micron με επιφάνεια περίπου 10 cm².
- Η πρώτη έγχυση πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 60 λεπτών. Αν είναι καλά ανεκτή, οι επακόλουθες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών.
- Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να συγχωρηγούνται μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Το Tizveni δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ή εφάπαξ bolus ενδοφλέβια ένεση.
- Η ενδοφλέβια γραμμή πρέπει να ξεπλένεται στο τέλος της έγχυσης.
- Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.
- Τα φιαλίδια του Tizveni προορίζονται μόνο για εφάπαξ χρήση.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1797/001-002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των
παρτίδων

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Tizveni στην αγορά σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή της κάρτας ασθενή, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και για τυχόν άλλες πτυχές του προγράμματος με την Αρμόδια Εθνική Αρχή.

Η κάρτα ασθενή στοχεύει στην αύξηση της ενημέρωσης των ασθενών για τα σημεία και τα συμπτώματα που σχετίζονται με την πρόιμη αναγνώριση/ταυτοποίηση των πιθανών σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών και να τους παρακινήσει αναφορικά με το πότε να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια. Περιέχει, επίσης, αναφορές για τη συμπλήρωση των στοιχείων επικοινωνίας του ιατρού και για την ενημέρωση των άλλων ιατρών σχετικά με τη θεραπεία του ασθενούς με το Tizveni. Η κάρτα ασθενή έχει σχεδιαστεί για να την έχει συνεχώς μαζί του ο ασθενής και να επιδεικνύεται σε οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας μπορεί να βοηθήσει τον ασθενή.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί στην αγορά το Tizveni όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το Tizveni έχουν πρόσβαση σε/τους διατίθεται η κάρτα ασθενή, η οποία διανέμεται μέσω των επαγγελματιών υγείας.

Η Κάρτα Ασθενή θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Περιγραφή των βασικών σημείων ή συμπτωμάτων των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα (πνευμονίτιδα, κολίτιδα, ηπατίτιδα, ενδοκρινολογικές, διαμεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, νεφρίτιδα και άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες) και των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, καθώς και της σημασίας της άμεσης ενημέρωσης του θεράποντος ιατρού αν παρατηρηθούν τα συμπτώματα.
- Τη σημασία της αποφυγής για αυτό-αντιμετώπιση τυχόν συμπτωμάτων χωρίς πρώτα τη λήψη συμβουλών από τον επαγγελματία υγείας.
- Σημασία της κατοχής της Κάρτας Ασθενή με συνέπεια και της επίδειξής της σε όλες τις ιατρικές επισκέψεις στους επαγγελματίες υγείας πέραν αυτού που συνταγογραφεί (π.χ. επαγγελματίες υγείας στα επείγοντα).
- Προειδοποιητικό μήνυμα που ενημερώνει τους επαγγελματίες υγείας που παρέχουν θεραπεία στον ασθενή σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, συμπεριλαμβανομένων των καταστάσεων έκτακτης ανάγκης, ότι ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με Tizveni.
- Υπενθύμιση ότι όλες οι γνωστές ή πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADR) μπορούν να επίσης να αναφέρονται στις τοπικές ρυθμιστικές αρχές.
- Τα στοιχεία επικοινωνίας του ιατρού που συνταγογράφησε το Tizveni.

Η κάρτα ασθενή υπενθυμίζει στους ασθενείς τα βασικά συμπτώματα που πρέπει να αναφέρονται αμέσως στον ιατρό.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tizveni 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τισλελιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg τισλελιζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: κιτρικό νάτριο διυδρικό, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-ιστιδίνη, τριαλόζη διυδρική, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο
100 mg/10 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Εφάπαξ χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1797/001

1 φιαλίδιο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tizveni 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τισλελιζουμάμνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg τισλελιζουμάμνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: κιτρικό νάτριο διυδρικό, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, L-ιστιδίνη υδροχλωρική
μονοϋδρική, L-ιστιδίνη, τριαλόζη διυδρική, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. φύλλο οδηγιών
χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Πολυσυσκευασία: 2 (2 x 1) φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Εφάπαξ χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tizveni 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τισλελιζουμάμνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg τισλελιζουμάμνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: κιτρικό νάτριο διυδρικό, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, L-ιστιδίνη υδροχλωρική
μονοϋδρική, L-ιστιδίνη, τριαλόζη διυδρική, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. φύλλο οδηγιών
χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο. Μέρος πολυσυσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Εφάπαξ χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tizveni 100 mg στείρο πυκνό διάλυμα
τισλελιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg τισλελιζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: κιτρικό νάτριο διυδρικό, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-ιστιδίνη, τριαλόζη διυδρική, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

100 mg/10 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IV μετά την αραίωση
Εφάπαξ χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Beigene Ireland Limited

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1797/001

EU/1/24/1797/002

1 φιαλίδιο

2 (2 x 1) φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tizveni 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τισλελιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Είναι σημαντικό να έχετε μαζί σας την Κάρτα Ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tizveni και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Tizveni
3. Πώς χορηγείται το Tizveni
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tizveni
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tizveni και ποια είναι η χρήση του

Το Tizveni είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία τισλελιζουμάμπη. Πρόκειται για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, ένα είδος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει και να προσκολλάται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στο σώμα, ο οποίος ονομάζεται υποδοχέας προγραμματισμένου θανάτου-1 (PD-1) και βρίσκεται στην επιφάνεια των T και B κυττάρων (τύποι λευκών αιμοσφαιρίων που αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος, της φυσικής άμυνας του σώματος). Όταν ο PD-1 ενεργοποιείται από τα καρκινικά κύτταρα, μπορεί να απενεργοποιήσει τη δραστηριότητα των T κυττάρων. Μέσω του αποκλεισμού του PD-1, το Tizveni προλαμβάνει την απενεργοποίηση των T κυττάρων που βοηθούν το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο.

Το Tizveni χρησιμοποιείται σε ενήλικες για να αντιμετωπιστεί:

- ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα που έχει επεκταθεί σε άλλα μέρη του σώματος, που δεν έχει ήδη αντιμετωπιστεί με χημειοθεραπεία και δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση. Το Tizveni όταν χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αυτού του είδους καρκίνου χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.
- ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος και έχει ήδη αντιμετωπιστεί με χημειοθεραπεία. Όταν χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αυτού του είδους καρκίνου, το Tizveni χορηγείται ως μονοθεραπεία.

Αν έχετε τυχόν ερωτήσεις για το πώς λειτουργεί το Tizveni ή γιατί αυτό το φάρμακο συνταγογραφήθηκε για εσάς, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Το Tizveni μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης των άλλων φαρμάκων. Αν έχετε τυχόν ερωτήσεις για αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Tizveni

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Tizveni

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τισλελιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος/-η.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Tizveni αν έχετε ή είχατε:

- αυτοάνοσο νόσημα (μια διαταραχή όπου το αμυντικό σύστημα του ίδιου του σώματός σας επιτίθεται στα φυσιολογικά κύτταρα)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα) ή άλλα προβλήματα στο ήπαρ
- φλεγμονή του νεφρού (νεφρίτιδα)
- πνευμονία ή φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- φλεγμονή του παχέος εντέρου (κολίτιδα)
- σοβαρό εξάνθημα
- προβλήματα με αδένες που παράγουν ορμόνες (συμπεριλαμβανομένων των επινεφριδίων, της υπόφυσης και του θυρεοειδούς)
- σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1
- μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου
- αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση

Αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ή δεν είστε σίγουροι, μιλήστε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Tizveni.

Προσέχετε για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Tizveni μπορεί να έχει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί ορισμένες φορές να καταστούν απειλητικές για τη ζωή και μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε κάποια από αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tizveni:

- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα) ή άλλα προβλήματα στο ήπαρ
- φλεγμονή του νεφρού (νεφρίτιδα)
- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- φλεγμονή του παχέος εντέρου (κολίτιδα)
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις: τα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν πυρετό, γριπώδη συμπτώματα, εξάνθημα, φαγούρα, δερματικές φλύκταινες ή έλκη στο στόμα ή σε άλλες υγρές επιφάνειες
- προβλήματα με αδένες που παράγουν ορμόνες (ειδικά τα επινεφρίδια, την υπόφυση ή τον θυρεοειδή αδέν): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν γρήγορη καρδιακή συχνότητα, υπερβολική κούραση, αύξηση ή απώλεια βάρους, ζάλη ή λιποθυμία, τριχόπτωση, αίσθημα κρύου, δυσκοιλιότητα, κεφαλαλγία που δεν υποχωρεί ή ασυνήθιστη κεφαλαλγία
- σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1
- αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα)
- φλεγμονή του καρδιακού μυός (μυοκαρδίτιδα)
- φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει την καρδιά (περικαρδίτιδα)
- φλεγμονή των αρθρώσεων (αρθρίτιδα)
- φλεγμονώδη διαταραχή που προκαλεί μυϊκό πόνο και δυσκαμψία, ειδικά στους ώμους και τα ισχία (ρευματική πολυμυαλγία): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στους ώμους, τον αυχένα, τα άνω άκρα, τους γλουτούς, τα ισχία ή τους μηρούς, δυσκαμψία στις επηρεασμένες περιοχές, πόνο ή δυσκαμψία στους καρπούς, τους αγκώνες ή τα γόνατα
- φλεγμονή των νεύρων: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο, αδυναμία και παράλυση στα άκρα (σύνδρομο Guillain-Barré)

- Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα συμπτώματα που αναφέρονται παραπάνω, διαβάστε την παράγραφο 4 (“Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες”). Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε τυχόν ερωτήσεις ή προβληματισμούς.

Κάρτα ασθενή

Μπορείτε, επίσης, να βρείτε βασικές πληροφορίες αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης στην κάρτα ασθενή που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Είναι σημαντικό να έχετε πάντα μαζί σας την κάρτα ασθενή και να τη δείχνετε στον επαγγελματία υγείας σε περίπτωση εμφάνισης σημείων και συμπτωμάτων που μπορεί να υποδεικνύουν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρονται παραπάνω στην ενότητα «Προσέχετε για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες»), για άμεση διάγνωση και επαρκή θεραπεία.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tizveni

Ο γιατρός σας θα διενεργεί τακτικές εξετάσεις (εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας, ακτινογραφικό απεικονιστικό έλεγχο) πριν και μετά τη θεραπεία.

Ο γιατρός σας θα διενεργεί επίσης τακτικές αιματολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tizveni για να παρακολουθεί το σάκχαρο του αίματος και τα επίπεδα ορμονών στο σώμα σας. Αυτό γίνεται επειδή τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα και τα επίπεδα των ορμονών μπορούν να επηρεαστούν από το Tizveni.

Παιδιά και έφηβοι

Το Tizveni δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Tizveni

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει τα φυτικά φάρμακα και φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς συνταγή.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας αν λαμβάνετε τυχόν φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών (όπως η πρεδνιζόνη), δεδομένου ότι τα φάρμακα αυτά μπορεί να επηρεάσουν την επίδραση του Tizveni. Ωστόσο, αφού ξεκινήσετε την θεραπεία με το Tizveni, ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει κορτικοστεροειδή για να μειώσει τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να έχετε.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Tizveni αν είστε έγκυος εκτός αν ο γιατρός σας το συνταγογραφήσει ειδικά για εσάς. Η επίδραση του Tizveni στις εγκύους δεν είναι γνωστή, αλλά είναι πιθανό η δραστική ουσία, η τισλελιζουμάμπη, να μπορεί να βλάψει ένα αγέννητο μωρό.

- Αν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ λαμβάνετε το Tizveni και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Tizveni.
- Αν είστε έγκυος, πιστεύετε ότι είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό αν το Tizveni περνάει στο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Αν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tizveni και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Tizveni.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tizveni έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το αίσθημα κούρασης ή αδυναμίας είναι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του Tizveni. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα αφού σας χορηγηθεί το Tizveni εκτός αν είστε σίγουρος/-η ότι αισθάνεστε καλά.

Το Tizveni περιέχει νάτριο

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν ακολουθείτε διατροφή χαμηλή σε νάτριο (χαμηλή σε αλάτι) πριν σας δοθεί το Tizveni. Το φάρμακο αυτό περιέχει 1,6 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε ml πυκνού διαλύματος. Μία έγχυση του Tizveni περιέχει 32 mg νατρίου σε δύο φιαλίδια των 10 ml. Αυτό ισοδυναμεί με το 1,6% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

3. Πώς χορηγείται το Tizveni

Το Tizveni θα σας χορηγηθεί στο νοσοκομείο ή την κλινική υπό την επίβλεψη έμπειρου γιατρού.

- Η συνήθης ημερήσια δόση Tizveni είναι 200 mg, η οποία χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση (ενστάλλαξη σε φλέβα) κάθε 3 εβδομάδες. Η πρώτη δόση του Tizveni χορηγείται με έγχυση σε διάστημα 60 λεπτών. Αν δείξετε καλή ανοχή στην πρώτη δόση, τότε η επόμενη έγχυση μπορεί να χορηγηθεί σε διάστημα 30 λεπτών.
- Όταν το Tizveni χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, θα σας χορηγηθεί πρώτα το Tizveni και στη συνέχεια η χημειοθεραπεία.
- Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης των άλλων αντικαρκινικών φαρμάκων προκειμένου να κατανοήσετε τη χρήση αυτών των φαρμάκων. Εάν έχετε ερωτήσεις, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες χρειάζεστε.

Αν χάσετε μια δόση Tizveni

- Καλέστε τον γιατρό σας αμέσως για να προγραμματίσετε εκ νέου το ραντεβού σας.
- Είναι πολύ σημαντικό να μην χάσετε καμία δόση αυτού του φαρμάκου.

Εάν σταματήσετε τη θεραπεία με το Tizveni

Η παύση της θεραπείας σας μπορεί να επηρεάσει την επίδραση του φαρμάκου. Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το Tizveni εκτός αν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με την θεραπεία σας ή τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Tizveni μπορεί να είναι σοβαρές (βλ. κατάλογο της ενότητας 2 «Προσέχετε για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης). Εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, **ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως**.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με τη μονοθεραπεία με Tizveni:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Υποθυρεοειδισμός (υπολειτουργία θυρεοειδούς που μπορεί να προκαλέσει κόπωση, αύξηση βάρους, μεταβολές στο δέρμα και τα μαλλιά)
- Βήχας
- Εξάνθημα
- Κνησμός (φαγούρα)
- Κόπωση (κούραση)
- Μειωμένη όρεξη
- Αδυναμία (αυτόματη αιμορραγία ή εμφάνιση μώλωπα και συχνές λοιμώξεις, πυρετός, ρίγη και πονόλαιμος (αναιμία)

- Υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα, ενός προϊόντος αποδόμησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, υποδεικνύοντας προβλήματα του ήπατος
- Αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ηπατικού ενζύμου ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
- Αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ηπατικού ενζύμου αλανινική αμινοτρανσφεράση

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- Πνευμονία
- Διάρροια
- Ναυτία
- Αυτόματη αιμορραγία ή εμφάνιση μώλωπα (θρομβοκυτταροπενία)
- Συχνές λοιμώξεις, πυρετός, ρίξη, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη λόγω λοιμώξεων (ουδετεροπενία ή λεμφοπενία)
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), έμετος, απώλεια όρεξης, πόνος στη δεξιά πλευρά του στομάχου, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, υπνηλία, σκουρόχρωμα ούρα, αιμορραγία ή εμφάνιση μώλωπα πιο εύκολα από ό,τι συνήθως – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων του ήπατος (ηπατίτιδα)
- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- Πόνος στους μύες (μυαλγία)
- Δύσπνοια, βήχας ή θωρακικός πόνος – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- Κόπωση, οίδημα στη βάση του αυχένα, πόνος στο μπροστινό μέρος του λαιμού – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων του θυρεοειδούς αδένου (θυρεοειδίτιδα)
- Αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, δίψα, ξηροστομία, ανάγκη για πιο συχνή ούρηση, κόπωση, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους, σύγχυση, ναυτία, έμετος, αναπνοή με μυρωδιά φρούτου, δυσκολία στην αναπνοή και ξηρό ή κοκκινισμένο δέρμα – πιθανά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας
- Κόπωση, σύγχυση, μυϊκοί σπασμοί, σπασμοί (υπονατριαιμία)
- Μυϊκή αδυναμία, μυϊκοί σπασμοί, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (υποκαλιαιμία)
- Υπερθυρεοειδισμός (υπερλειτουργία θυρεοειδή αδένου που μπορεί να προκαλέσει υπερδραστηριότητα, εφίδρωση, απώλεια βάρους και δίψα)
- Δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Στοματικές πληγές ή έλκη με φλεγμονή των ούλων (στοματίτιδα)
- Αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ηπατικού ενζύμου αλκαλική φωσφατάση
- Υψηλά επίπεδα του ενζύμου κινάσης κρεατίνης στο αίμα
- Υψηλά επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Μεταβολές στην ποσότητα ή στο χρώμα των ούρων, πόνος κατά την ούρηση, πόνος στην περιοχή των νεφρών – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων στα νεφρά (νεφρίτιδα)
- Διάρροια ή πιο πολλές εντερικές κενώσεις από ό,τι συνήθως, μαύρα σαν πίσσα, κολλώδη κόπρανα, αίμα ή βλέννα στα κόπρανα, σοβαρός πόνος ή ενόχληση στο στομάχι – πιθανά συμπτώματα εντερικών προβλημάτων (κολίτιδα)
- Σοβαρός πόνος στο πάνω μέρος της κοιλιάς, ναυτία, έμετος, πυρετός, ενόχληση στην κοιλιά – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα)
- Υψηλό σάκχαρο αίματος, αίσθημα μεγαλύτερης πείνας ή δίψας από το συνηθισμένο, πιο συχνή ούρηση από το φυσιολογικό – πιθανά συμπτώματα σακχαρώδη διαβήτη
- Μυϊκός πόνος, δυσκαμψία, αδυναμία, θωρακικός πόνος ή σοβαρή κόπωση – πιθανά συμπτώματα μυϊκών προβλημάτων (μυοσίτιδα)
- Θωρακικός πόνος, ταχύς ή ανώμαλος καρδιακός παλμός, δύσπνοια κατά την ηρεμία ή κατά τη διάρκεια δραστηριότητας, κατακράτηση υγρών με οίδημα στα πόδια, τους αστραγάλους και τα πόδια, κόπωση – πιθανά συμπτώματα μυοκαρδιακών προβλημάτων (μυοκαρδίτιδα)
- Πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία, οίδημα ή ερυθρότητα, μειωμένο εύρος κίνησης στις αρθρώσεις – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων στις αρθρώσεις (αρθρίτιδα)
- Ερυθρότητα στα μάτια, πόνος και οίδημα στα μάτια – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων που επηρεάζουν τον ραγοειδή χιτώνα, το στρώμα κάτω από το άσπρο του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα)

- Ανεπάρκεια επινεφριδίων (διαταραχή στην οποία οι αδένες των επινεφριδίων δεν παράγουν επαρκή ποσότητα συγκεκριμένων ορμονών)
- Φλεγμονή των νεύρων: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο, αδυναμία και παράλυση στα άκρα (σύνδρομο Guillain-Barré)
- Ρίγη ή τρέμουλο, φαγούρα ή εξάνθημα, έξαψη, δύσπνοια ή συριγμός, ζάλη ή πυρετός που μπορεί να παρατηρηθούν κατά την έγχυση ή έως 24 ώρες μετά την έγχυση – πιθανά συμπτώματα σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης
- Χαμηλά επίπεδα λευκοκυττάρων στο αίμα
- Υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, καλίου και νατρίου στο αίμα
- Χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- Θωρακικός πόνος, πυρετός, βήχας, αίσθημα παλμών – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων που επηρεάζουν τη μεμβράνη γύρω από την καρδιά (περικαρδίτιδα)
- Συχνόι πονοκέφαλοι, μεταβολές στην όραση (είτε κακή όραση ή διπλωπία), κόπωση ή/και αδυναμία, σύγχυση, μειωμένη αρτηριακή πίεση, ζάλη – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων στην υπόφυση (υποφυσίτιδα)
- Φαγούρα ή ξεφλούδισμα του δέρματος, δερματικές πληγές – πιθανά συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το Tizveni όταν το Tizveni χορηγείται μαζί με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα

Σημειώστε ότι είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης και των άλλων αντικαρκινικών φαρμάκων που λαμβάνετε καθώς μπορεί και εκείνα να προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Δύσπνοια, βήχας ή θωρακικός πόνος – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων στους πνεύμονες (πνευμονίτιδα)
- Αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, δίψα, ξηροστομία, ανάγκη για πιο συχνή ούρηση, κόπωση, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους, σύγχυση, ναυτία, έμετος, αναπνοή που μυρίζει φρούτο, δυσκολία στην αναπνοή και ξηρό ή κοκκινισμένο δέρμα – πιθανά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας
- Υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένου που μπορεί να προκαλέσει κούραση, αύξηση σωματικού βάρους, μεταβολές στο δέρμα και τα μαλλιά (υποθυρεοειδισμός)
- Υπερλειτουργία του θυρεοειδούς αδένου που μπορεί να προκαλέσει υπερδραστηριότητα, εφίδρωση, απώλεια βάρους και δίψα (υπερθυρεοειδισμός)
- Βήχας
- Δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)
- Διάρροια
- Εξάνθημα
- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- Κόπωση (κούραση)
- Αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ηπατικού ενζύμου ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
- Αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ηπατικού ενζύμου αλανινική αμινοτρανσφεράση
- Αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα, ενός προϊόντος αποδόμησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ηπατικού ενζύμου αλκαλική φωσφατάση
- Χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης
- Χαμηλά επίπεδα των ακόλουθων αιμοσφαιρίων: λευκοκύτταρα, ουδετερόφιλα, αιμοπετάλια
- Υψηλά επίπεδα των ακόλουθων ενζύμων: αλανινική αμινοτρανσφεράση, αλκαλική φωσφατάση, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
- Υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης
- Υψηλά επίπεδα κινάσης κρεατίνης και κρεατινίνης
- Υψηλά επίπεδα καλίου
- Χαμηλά επίπεδα καλίου και νατρίου

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- Ναυτία, έμετος, απώλεια όρεξης, πόνος στη δεξιά πλευρά της κοιλιάς, κίτρινο χρώμα του δέρματος ή του άσπρου των ματιών, υπνηλία, σκουρόχρωμα ούρα, αιμορραγία ή εμφάνιση μώλωπα συχνότερα από το φυσιολογικό – πιθανά συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων (ηπατίτιδα)
- Διάρροια ή περισσότερες κενώσεις από το φυσιολογικό, μαύρα σαν πίσσα, κολλώδη κόπρανα, αίμα ή βλέννα στα κόπρανα, σοβαρός πόνος ή ενόχληση στο στομάχι – πιθανά συμπτώματα εντερικών προβλημάτων (κολίτιδα)
- Υψηλό σάκχαρο αίματος, αίσθημα μεγαλύτερης πείνας ή δίψας από το κανονικό, πιο συχνή ούρηση από το κανονικό - πιθανά συμπτώματα σακχαρώδους διαβήτη
- Ρίγη ή τρέμουλο, φαγούρα ή εξάνθημα, έξαψη, δύσπνοια ή συριγμός, ζάλη ή πυρετός που μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μέχρι 24 ώρες μετά την έγχυση – πιθανά συμπτώματα σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης
- Θωρακικός πόνος, ταχύς ή μη φυσιολογικός καρδιακός παλμός, δύσπνοια κατά την ξεκούραση ή κατά τη δραστηριότητα, κατακράτηση υγρών με πρήξιμο στα πόδια, τους αστραγάλους και τα πέλματα, κόπωση – πιθανά συμπτώματα μυοκαρδιακών προβλημάτων (μυοκαρδίτιδα)
- Πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία, πρήξιμο ή ερυθρότητα, μειωμένο εύρος κίνησης των αρθρώσεων – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων στις αρθρώσεις (αρθρίτιδα)
- Στοματικές πληγές ή έλκη με φλεγμονή των ούλων (στοματίτιδα)
- Κνησμός (φαγούρα)
- Μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- Υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης
- Υψηλά επίπεδα νατρίου

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Μεταβολές στην ποσότητα ή το χρώμα των ούρων, πόνος κατά την ούρηση, πόνος στην περιοχή των νεφρών – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων των νεφρών (νεφρίτιδα)
- Κόπωση, πρήξιμο στη βάση του λαιμού, πόνος στο μπροστινό μέρος του λαιμού – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων του θυρεοειδούς αδένου (θυρεοειδίτιδα)
- Σοβαρός πόνος στο άνω μέρος της κοιλιάς, ναυτία, έμετος, πυρετός, ενόχληση στην κοιλιά – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- Μυϊκός πόνος, δυσκαμψία, αδυναμία, θωρακικός πόνος ή σοβαρή κόπωση – πιθανά συμπτώματα μυϊκών προβλημάτων (μυοσίτιδα)
- Σοβαρά προβλήματα των νεύρων, που μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία στην αναπνοή, αίσθηση τσιμπημάτων ή μυρμήγκιασμα στα δάχτυλα των χεριών, των ποδιών, στους αστραγάλους ή στους καρπούς, αδυναμία στα πόδια που εξαπλώνεται στο άνω τμήμα του σώματος, αστάθεια στο βάδισμα ή αδυναμία βάδισης ή άνοδος σε σκαλοπάτια, δυσκολία στις κινήσεις του προσώπου συμπεριλαμβανομένης της ομιλίας, της μάσησης και της κατάποσης, διπλωπία ή αδυναμία κίνησης των ματιών, δυσκολία στον έλεγχο της ουροδόχου κύστης ή στη λειτουργία των εντέρων, ταχεία καρδιακή συχνότητα και παράλυση - πιθανά συμπτώματα του συνδρόμου Guillain-Barré

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν εμφανίσετε κάποια από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tizveni

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας είναι υπεύθυνοι για τη φύλαξη αυτού του φαρμάκου και τη σωστή απόρριψη τυχόν αχρησιμοποίητου προϊόντος. Οι παρακάτω πληροφορίες προορίζονται για τους επαγγελματίες υγείας.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το Tizveni δεν περιέχει συντηρητικό. Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C. Οι 24 ώρες περιλαμβάνουν αποθήκευση του αραιωμένου διαλύματος σε ψυγείο (2°C ως 8°C) για όχι περισσότερο από 20 ώρες, το χρόνο που απαιτείται για την επιστροφή σε θερμοκρασία δωματίου (25°C ή χαμηλότερη) και το χρόνο για την ολοκλήρωση της έγχυσης εντός 4 ωρών.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός αν η μέθοδος της αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης και οι συνθήκες κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται.

Μην αποθηκεύετε τυχόν μη χρησιμοποιημένο μέρος του διαλύματος προς έγχυση για νέα χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tizveni

- Η δραστική ουσία είναι τισλελιζουμάμπη. Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg τισλελιζουμάμπης.
- Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg τισλελιζουμάμπης σε πυκνό διάλυμα 10 ml.

Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό νάτριο διυδρικό (βλ. παράγραφο 2, “Το Tizveni περιέχει νάτριο”), κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-ιστιδίνη, τριαλόζη διυδρική, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Tizveni και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tizveni πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα) είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα.

Το Tizveni είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιαλίδιο και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 2 (2 συσκευασίες του 1) φιαλίδια.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
Beigene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ιρλανδία
Τηλ. +353 1 566 7660
E-mail: bg.ireland@beigene.com

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Γερμανία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Τα φιαλίδια του Tizveni προορίζονται μόνο για εφάπαξ χρήση. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg τισλελιζουμάμπης.

Το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας με τη χρήση άσηπτης τεχνικής.

Προετοιμασία διαλύματος προς έγχυση

- Απαιτούνται δύο φιαλίδια Tizveni για κάθε δόση.
- Απομακρύνετε τα φιαλίδια από το ψυγείο, φροντίζοντας να μην τα ανακινήσετε.
- Επιθεωρήστε κάθε φιαλίδιο οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα. Μην χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο αν το διάλυμα είναι θολό ή αν παρατηρούνται εμφανή σωματίδια ή αποχρωματισμός.
- Αναστρέψτε τα φιαλίδια απαλά χωρίς να τα ανακινήσετε. Αφαιρέστε το διάλυμα από τα δύο φιαλίδια (συνολικά 200 mg σε 20 ml) σε μία σύριγγα και μεταφέρετε σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να προετοιμάσετε ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση που να κυμαίνεται από 2 ως 5 mg/ml. Αναμειξτε το αραιωμένο διάλυμα αναστρέφοντάς το απαλά για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού ή τον υπερβολικό διαχωρισμό του διαλύματος.

Χορήγηση

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα Tizveni με έγχυση μέσω γραμμής ενδοφλέβιας χορήγησης με αποστειρωμένο, μη πυρογενές χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών φίλτρο σε σειρά ή επιπρόσθετο φίλτρο 0,2 micron ή 0,22 micron με επιφάνεια περίπου 10 cm².
- Η πρώτη έγχυση πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 60 λεπτών. Αν είναι καλά ανεκτή, οι επακόλουθες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών.
- Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να συγχωρηγούνται μέσω της ίδια γραμμής έγχυσης.
- Το Tizveni δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ή εφάπαξ bolus ενδοφλέβια ένεση.
- Το Tizveni δεν περιέχει συντηρητικό. Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C. Οι 24 ώρες περιλαμβάνουν αποθήκευση του αραιωμένου διαλύματος σε ψυγείο (2°C έως 8°C) για όχι περισσότερο από 20 ώρες, το χρόνο που απαιτείται για την επιστροφή σε θερμοκρασία δωματίου (25°C ή χαμηλότερη) και το χρόνο για την ολοκλήρωση της έγχυσης εντός 4 ωρών. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός αν η μέθοδος αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης και οι συνθήκες κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται.
- Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.
- Η ενδοφλέβια γραμμή πρέπει να ξεπλένεται στο τέλος της έγχυσης.
- Τα φιαλίδια του Tizveni προορίζονται μόνο για εφάπαξ χρήση.