

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tizveni 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg tislelizumaba.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg tislelizumaba.

Tislelizumab je humanizirano imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo proizvedeno Fc-inženjeringom u rekombinantnim stanicama jajnika kineskog hrčka.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 0,069 mmol (ili 1,6 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina.

Otopina ima pH od otprilike 6,5 i osmolalnost od otprilike 270 do 330 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Tizveni je u kombinaciji s pemetreksedom i kemoterapijom koja sadrži platinu indiciran za prvu liniju liječenja nekvamoznog raka pluća nemalih stanica u odraslih bolesnika čiji tumori imaju ekspresiju PD-L1 u ≥ 50 % tumorskih stanica i nisu pozitivni na mutacije gena *EGFR* i *ALK* te koji imaju:

- lokalno uznapredovali NSCLC i nisu kandidati za kiruršku resekciju ili kemoradijaciju na bazi platine, ili
- metastatski NSCLC.

Tizveni je u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom ili nab-paklitakselom indiciran za prvu liniju liječenja skvamoznog raka pluća nemalih stanica u odraslih bolesnika koji imaju:

- lokalno uznapredovali NSCLC i nisu kandidati za kiruršku resekciju ili kemoradijaciju na bazi platine, ili
- metastatski NSCLC.

Tizveni je u monoterapiji indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka pluća nemalih stanica u odraslih bolesnika nakon prethodne kemoterapije na bazi platine. Bolesnici koji imaju NSCLC s EGFR ili ALK mutacijom ujedno su trebali primati ciljane terapije prije primanja tislelizumaba.

4.2 Doziranje i način primjene

Primjenu lijeka Tizveni mora započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u liječenju raka.

Bolesnike s prvom linijom liječenja neskvamoznog raka pluća nemalih stanica potrebno je procijeniti za liječenje na temelju ekspresije PD-L1 u tumorskim stanicama potvrđene certificiranim *in vitro* dijagnostičkim testom medicinskog proizvođača (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Monoterapija lijekom Tizveni

Preporučena doza lijeka Tizveni je 200 mg primijenjeno intravenskom infuzijom jednom svaka 3 tjedna.

Kombinirana terapija lijekom Tizveni

Preporučena doza lijeka Tizveni je 200 mg primijenjena intravenskom infuzijom jednom svaka 3 tjedna, u kombinaciji s kemoterapijom.

Kad se Tizveni i kemoterapija primjenjuju na isti dan, Tizveni treba primijeniti prije kemoterapije. Potrebno je proučiti sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics*, SmPC) za informacije o doziranju kemoterapijskog lijeka, kao i za preporuke o primjeni kortikosteroida kao premedikacije za prevenciju nuspojava povezanih s kemoterapijom.

Trajanje liječenja

Bolesnike je potrebno liječiti lijekom Tizveni do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Odgoda ili prekid doziranja (vidjeti i dio 4.4)

Ne preporučuje se smanjivanje doze lijeka Tizveni kod primjene u monoterapiji ili u kombiniranoj terapiji. Primjenu lijeka Tizveni je potrebno privremeno ili trajno prekinuti kako je opisano u tablici 1.

Detaljne smjernice za zbrinjavanje imunosno posredovanih nuspojava opisane su u dijelu 4.4.

Tablica 1 Preporučene prilagodbe liječenja za Tizveni

Imunosno posredovane nuspojave	Težina ¹	Prilagodba liječenja lijekom Tizveni
Pneumonitis	2. stupanj	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	Rekurentni 2. stupanj; 3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti ³
Hepatitis	ALT ili AST > 3 do 8 x GGN ili ukupni bilirubin > 1,5 do 3 x GGN	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	ALT ili AST > 8 x GGN ili ukupni bilirubin > 3 x GGN	Trajno prekinuti ³
Osip	3. stupanj	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	4. stupanj	Trajno prekinuti ³
Teške kožne nuspojave (engl. <i>severe cutaneous adverse reactions</i> , SCAR)	Sumnja na SCAR, uključujući SJS ili TEN	Privremeno prekinuti ^{2,3} Kod sumnje na SJS ili TEN, ne nastaviti liječenje osim ako nije isključen SJS/TEN u konzultaciji s odgovarajućim specijalistom.
	Potvrđeni SCAR, uključujući SJS ili TEN	Trajno prekinuti

Kolitis	2. ili 3. stupanj	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	Rekurentni 3. stupanj; 4. stupanj	Trajno prekinuti ³
Miozitis/rabdomioliza	2. ili 3. stupanj	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	Rekurentni 3. stupanj; 4. stupanj	Trajno prekinuti ³
Hipotireoza	2., 3. ili 4. stupanj	Hipotireoza se može liječiti nadomjesnom terapijom bez prekida liječenja.
Hipertireoza	3. ili 4. stupanj	Privremeno prekinuti ² Za nuspojave 3. ili 4. stupnja koje su se povukle do $\leq 2.$ stupnja i kontroliraju se antitireoidnom terapijom, može se razmotriti nastavak primjene lijeka Tizveni nakon postupnog smanjenja doze kortikosteroida, ako je indicirano. U suprotnom je potrebno prekinuti liječenje.
Adrenalna insuficijencija	2. stupanj	Razmotriti privremeni prekid dok se ne postigne kontrola HNL-om.
	3. ili 4. stupanj	Privremeno prekinuti ³ Za nuspojave 3. ili 4. stupnja koje su se povukle do $\leq 2.$ stupnja i kontroliraju se HNL-om, može se razmotriti nastavak primjene lijeka Tizveni nakon postupnog smanjenja doze kortikosteroida, ako je indicirano. U suprotnom je potrebno prekinuti liječenje. ³
Hipofizitis	2. stupanj	Razmotriti privremeni prekid liječenja dok se ne postigne kontrola HNL-om.
	3. ili 4. stupanj	Privremeno prekinuti ^{2,3} Za nuspojave 3. ili 4. stupnja koje su se povukle do $\leq 2.$ stupnja i kontroliraju se HNL-om, može se razmotriti nastavak primjene lijeka Tizveni nakon postupnog smanjenja doze kortikosteroida, ako je indicirano. U suprotnom je potrebno prekinuti liječenje. ³
Šećerna bolest tipa 1	Šećerna bolest tipa 1 povezana s hiperglikemijom $\geq 3.$ stupnja (glukoza > 250 mg/dl ili $> 13,9$ mmol/l) ili povezana s ketoacidozom	Privremeno prekinuti Za nuspojave 3. ili 4. stupnja koje su se povukle do $\leq 2.$ stupnja s inzulinskom terapijom, može se razmotriti nastavak primjene lijeka Tizveni nakon što se postigne metabolička kontrola, ako je indicirano. U suprotnom je potrebno prekinuti liječenje.
Nefritis s poremećajem funkcije bubrega	2. stupanj (kreatinin $> 1,5$ do $3 \times$ početna vrijednost ili $> 1,5$ do $3 \times$ GGN)	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	3. stupanj (kreatinin $> 3 \times$ početna vrijednost ili > 3 do $6 \times$ GGN) ili	Trajno prekinuti ³
	4. stupanj (kreatinin $> 6 \times$ GGN)	
Miokarditis	2., 3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti ³
Neurološke toksičnosti	2. stupanj	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti ³
Pankreatitis	Pankreatitis 3. stupnja ili povišenje serumske vrijednosti amilaze ili lipaze 3. ili 4. stupnja ($> 2 \times$ GGN)	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	4. stupanj	Trajno prekinuti ³

Ostale imunosno posredovane nuspojave	3. stupanj	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	Rekurentni 3. stupanj; 4. stupanj	Trajno prekinuti ³
Ostale nuspojave		
Reakcije povezane s infuzijom	1. stupanj	Razmotriti premedikaciju za profilaksu reakcija na sljedeće infuzije. Smanjiti brzinu infuzije za 50 %.
	2. stupanj	Privremeno prekinuti infuziju. Nastaviti infuziju ako se nuspojava povuče ili težina smanji do 1. stupnja te smanjiti brzinu infuzije za 50 %.
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti
<p>ALT = alanin aminotransferaza, AST = aspartat aminotransferaza, HNL= hormonsko nadomjesno liječenje, SJS = Stevens-Johnsonov sindrom, TEN = toksična epidermalna nekroliza, GGN = gornja granica normale</p> <p>¹ Stupnjevi toksičnosti su u skladu s Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak verzija 4.0 (engl. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, NCI-CTCAE v4.0). Stupanj hipofizitisa je u skladu s NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Nastaviti u bolesnika s potpunim ili djelomičnim povlačenjem (0. do 1. stupanj) nakon postupnog smanjenja doze kortikosteroida tijekom najmanje 1 mjesec. Trajno prekinuti ako ne dođe do potpunog ili djelomičnog povlačenja unutar 12 tjedana od uvođenja kortikosteroida ili kod nemogućnosti smanjenja prednizona na ≤ 10 mg/dan (ili ekvivalent) unutar 12 tjedana od uvođenja kortikosteroida.</p> <p>³ Preporučuje se početna doza od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalent nakon čega slijedi postupno smanjenje na ≤ 10 mg/dan (ili ekvivalent) tijekom najmanje 1 mjesec, osim u slučaju pneumonitisa, gdje se preporučuje početna doza od 2 do 4 mg/kg/dan.</p>		

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tizveni u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega previše su ograničeni da bi se mogle dati preporuke o doziranju u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre previše su ograničeni da bi se mogle dati preporuke o doziranju u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Tizveni je namijenjen samo za intravensku primjenu. Primjenjuje se kao infuzija i ne smije se primjenjivati kao brza intravenska ili jednokratna bolus injekcija. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Prvu je infuziju potrebno primijeniti tijekom razdoblja od 60 minuta. Ako se to dobro podnosi, naknadne se infuzije mogu primjenjivati tijekom razdoblja od 30 minuta. Infuzija se daje putem intravenske linije koja sadrži sterilni, nepirogeni, linijski (engl. *in-line*) ili pričvrtni (engl. *add-on*) filter male sposobnosti vezanja proteina, veličine pora 0,2 ili 0,22 mikrometra.

Drugi se lijekovi ne smiju miješati ili istodobno primjenjivati kroz istu infuzijsku liniju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Kartica za bolesnike

Bolesnici koji se liječe lijekom Tizveni moraju dobiti Karticu za bolesnike kako bi bili obaviješteni o rizicima imunosno posredovanih nuspojava tijekom terapije lijekom Tizveni (vidjeti i uputu o lijeku).

Liječnik koji propisuje lijek mora s bolesnikom razgovarati o rizicima imunosno posredovanih nuspojava tijekom terapije lijekom Tizveni.

Imunosno posredovane nuspojave

Tijekom liječenja tislelizumabom prijavljene su imunosno posredovane nuspojave, uključujući i smrtne slučajeve (vidjeti dio 4.8). Većina tih događaja poboljšala se uz privremeni prekid primjene tislelizumaba, primjenu kortikosteroida i/ili potporno liječenje. Imunosno posredovane nuspojave bile su prijavljene i nakon posljednje doze tislelizumaba. Istodobno se mogu javiti imunosno posredovane nuspojave koje zahvaćaju više od jednog tjelesnog sustava.

U slučaju sumnje na imunosno posredovane nuspojave potrebno je osigurati adekvatnu evaluaciju kako bi se potvrdila etiologija ili isključile druge etiologije, uključujući infekciju. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je privremeno prekinuti primjenu tislelizumaba i primijeniti kortikosteroide (vidjeti dio 4.2). Na temelju ograničenih podataka iz kliničkih ispitivanja može se razmotriti primjena drugih sistemskih imunosupresiva u bolesnika čije se imunosno posredovane nuspojave ne kontroliraju primjenom kortikosteroida (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Nakon poboljšanja do ≤ 1 . stupnja potrebno je započeti postupno smanjenje doze kortikosteroida te ga nastaviti tijekom najmanje 1 mjesec.

Imunosno posredovan pneumonitis

Imunosno posredovan pneumonitis, uključujući smrtne slučajeve, prijavljen je u bolesnika koji su primali tislelizumab. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa. Bolesnike u kojih se sumnja na pneumonitis potrebno je evaluirati radiografskim oslikavanjem te isključiti infektivne ili s bolešću povezane etiologije.

Bolesnike s imunosno posredovanim pneumonitisom potrebno je zbrinuti prema prilagodbama liječenja kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Imunosno posredovan hepatitis

Imunosno posredovan hepatitis, uključujući smrtne slučajeve, prijavljen je u bolesnika koji su liječeni tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma hepatitisa i promjena jetrene funkcije. Testove jetrene funkcije treba obaviti na početku liječenja te periodički tijekom liječenja.

Bolesnike s imunosno posredovanim hepatitisom potrebno je zbrinuti prema prilagodbama liječenja kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Imunosno posredovane kožne reakcije

Imunosno posredovani kožni osip ili dermatitis prijavljeni su u bolesnika koji su primali tislelizumab. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih sumnji na kožne reakcije te je potrebno isključiti druge uzroke. Ovisno o težini kožnih nuspojava, primjenu tislelizumaba je potrebno privremeno ili trajno prekinuti kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Slučajevi teških kožnih nuspojava (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR) prijavljeni su u bolesnika koji su primali tislelizumab. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova ili simptoma SCAR-a (npr. prodrom vrućice, simptomi nalik gripi, mukozne lezije ili progresivni kožni osip) te je potrebno isključiti druge uzroke. U slučaju sumnje na SCAR (uključujući teški multiformni eritem, SJS ili TEN), primjenu tislelizumaba je potrebno privremeno prekinuti i bolesnika uputiti na specijaliziranu skrb radi procjene i liječenja. Ako se potvrdi SCAR, uključujući SJS ili TEN, primjenu tislelizumaba je potrebno trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Imunosno posredovan kolitis

Imunosno posredovan kolitis, često povezan s proljevom, prijavljen je u bolesnika koji su liječeni tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa. Potrebno je isključiti infektivne i s bolešću povezane etiologije.

Bolesnike s imunosno posredovanim kolitisom potrebno je zbrinuti prema prilagodbama liječenja kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Imunosno posredovane endokrinopatije

Imunosno posredovane endokrinopatije, uključujući poremećaje štitnjače, adrenalnu insuficijenciju, hipofizitis i šećernu bolest tipa 1, prijavljene su u bolesnika koji su liječeni tislelizumabom. Za njih bi moglo biti potrebno potporno liječenje ovisno o specifičnom endokrinom poremećaju. Dugoročno hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) moglo bi biti nužno u slučajevima imunosno posredovanih endokrinopatija.

Bolesnike s imunosno posredovanim endokrinopatijama potrebno je zbrinuti prema prilagodbama liječenja kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Poremećaji štitnjače

Poremećaji štitnjače, uključujući tireoiditis, hipotireozu i hipertireozu, prijavljeni su u bolesnika liječenih tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti (na početku liječenja, periodički tijekom liječenja i kako je indicirano na temelju kliničke procjene) zbog mogućih promjena funkcije štitnjače te kliničkih znakova i simptoma poremećaja štitnjače. Hipotireoza se može zbrinuti HNL-om bez prekida liječenja i bez kortikosteroida. Hipertireoza se može liječiti simptomatski (vidjeti dio 4.2).

Adrenalna insuficijencija

Adrenalna insuficijencija prijavljena je u bolesnika liječenih tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma adrenalne insuficijencije. Potrebno je razmotriti praćenje adrenalne funkcije i razina hormona. Kortikosteroidi i HNL se trebaju primjenjivati kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2).

Hipofizitis

Hipofizitis je prijavljen u bolesnika liječenih tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma hipofizitisa/hipopituitarizma. Potrebno je razmotriti praćenje funkcije hipofize i razina hormona. Kortikosteroidi i HNL se trebaju primjenjivati kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2).

Šećerna bolest tipa 1

Šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu, prijavljena je u bolesnika liječenih tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće hiperglikemije te drugih znakova i simptoma šećerne bolesti. Za šećernu bolest tipa 1 potrebno je primijeniti inzulin. U bolesnika s teškom hiperglikemijom ili ketoacidozom (≥ 3 . stupnja), primjenu tislelizumaba je potrebno privremeno prekinuti i primijeniti antihiperglikemike (vidjeti dio 4.2). Liječenje tislelizumabom može se nastaviti kad se postigne metabolička kontrola.

Imunosno posredovan nefritis s poremećajem funkcije bubrega

Imunosno posredovan nefritis s poremećajem funkcije bubrega prijavljen je u bolesnika liječenih tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih promjena bubrežne funkcije (povišena serumska vrijednost kreatinina) te je potrebno isključiti druge razloge poremećaja funkcije bubrega.

Bolesnike s imunosno posredovanim nefritisom s poremećajem funkcije bubrega potrebno je zbrinuti prema prilagodabama liječenja kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Druge imunosno posredovane nuspojave

Druge klinički značajne imunosno posredovane nuspojave prijavljene su uz primjenu tislelizumaba: miozitis, miokarditis, artritis, reumatska polimialgija, perikarditis i Guillain-Barréov sindrom (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike s ostalim imunosno posredovanim nuspojavama potrebno je zbrinuti prema prilagodabama liječenja kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Odbacivanje presatka solidnog organa

Odbacivanje presatka solidnog organa prijavljeno je nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su se liječili PD-1 inhibitorima. Liječenje tislelizumabom može povećati rizik od odbacivanja u primatelja presatka solidnog organa. U tih je bolesnika potrebno razmotriti koristi liječenja tislelizumabom naspram rizika mogućeg odbacivanja organa.

Reakcije povezane s infuzijom

Teške reakcije povezane s infuzijom (3. stupnja ili više) prijavljene su u bolesnika koji su primali lijek tislelizumab (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma reakcija povezanih s infuzijom.

Reakcije povezane s infuzijom potrebno je zbrinuti kako je preporučeno u tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici isključeni iz kliničkih ispitivanja

Bolesnici s bilo kojim od sljedećih stanja bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja: početni ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionalni status 2 ili više; aktivne metastaze u mozgu ili leptomeningealne metastaze; aktivna autoimuna bolest ili anamneza autoimune bolesti koja može recidivirati; bilo koje stanje koje zahtijeva sistemsko liječenje ili kortikosteroidima (> 10 mg/dan prednizona ili ekvivalent) ili drugim imunosupresivima unutar 14 dana prije ispitivanog liječenja; aktivni ili neliječeni HIV; neliječeni nositelji hepatitisa B ili hepatitisa C; intersticijska bolest pluća u anamnezi; primjena živog cjepiva unutar 14 dana prije ispitivanog liječenja; infekcija koja zahtijeva sistemsku terapiju unutar 14 dana prije ispitivanog liječenja; anamneza teške preosjetljivosti na drugo monoklonsko protutijelo. U nedostatku podataka, tislelizumab se treba primjenjivati oprezno u tim populacijama nakon pažljivog razmatranja potencijalnih koristi/rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Bolesnici na prehrani s kontroliranim unosom natrija

Jedan ml ovog lijeka sadrži 0,069 mmol (ili 1,6 mg) natrija. Ovaj lijek sadrži 16 mg natrija po bočici od 10 ml, što odgovara 0,8 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tislelizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se uklanja iz cirkulacije putem katabolizma. Zbog toga nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja interakcija. Budući da se monoklonska protutijela ne metaboliziraju citokrom P450 (CYP) enzimima ili drugim enzimima koji metaboliziraju lijekove, ne očekuje se da će inhibicija ili indukcija ovih enzima istodobno primijenjenim lijekovima utjecati na farmakokinetiku tislelizumaba.

Potrebno je izbjegavati primjenu sistemskih kortikosteroida i drugih imunosupresiva prije početka primjene tislelizumaba, osim fizioloških doza sistemskih kortikosteroida (10 mg/dan prednizona ili ekvivalent), zbog njihove potencijalne interferencije s farmakodinamičkom aktivnosti i djelotvornosti. Međutim, sistemski kortikosteroidi i drugi imunosupresivi mogu se koristiti nakon početka primjene tislelizumaba za liječenje imunosno posredovanih nuspojava (vidjeti dio 4.4). Kortikosteroidi se također mogu koristiti kao premedikacija kada se tislelizumab primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom, kao antiemetička profilaksa i/ili za ublažavanje nuspojava povezanih s kemoterapijom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija

Tislelizumab se ne smije primjenjivati u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje tislelizumabom. Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju (metode koje rezultiraju stopama trudnoće koje su manje od 1 %) za vrijeme liječenja i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze tislelizumaba.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni tislelizumaba u trudnica. Na temelju mehanizma djelovanja, tislelizumab može uzrokovati oštećenje ploda kada se primjenjuje u trudnica.

Nisu provedena ispitivanja utjecaja tislelizumaba na reproduktivnost u životinja. Međutim, u mišjim modelima trudnoće pokazalo se da blokiranje PD-1/PD-L1 signalizacije remeti toleranciju na plod i dovodi do povećanog gubitka ploda.

Za ljudske IgG4 (imunoglobuline) poznato je da prelaze placentalnu barijeru. Stoga tislelizumab, budući da je varijanta IgG4, ima potencijal da se prenese s majke na plod u razvoju. Žene je potrebno upozoriti na mogući rizik za plod.

Tislelizumab se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje tislelizumabom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tislelizumab u majčino mlijeko. Njegovi učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad i na stvaranje mlijeka također nisu poznati.

Zbog potencijala za ozbiljne nuspojave kod dojene novorođenčadi/dojenčadi uzrokovane lijekom Tizveni, ženama treba savjetovati da ne doje tijekom liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Tizveni.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o mogućim učincima tislelizumaba na plodnost. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne ili razvojne toksičnosti s tislelizumabom. Na temelju 3-mjesečnog ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, nije bilo zamjetnih učinaka na muške i ženske reproduktivne organe u *cynomolgus* (makaki) majmuna kada se tislelizumab davao u dozama od 3, 10 ili 30 mg/kg svaka 2 tjedna tijekom 13 tjedana (7 primijenjenih doza) (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tizveni malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih je bolesnika zabilježen umor nakon primjene tislelizumaba (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene tislelizumaba u monoterapiji temelji se na objedinjenim podacima u 1534 bolesnika s raznim vrstama tumora koji su primali tislelizumab u dozi od 200 mg svaka 3 tjedna. Najčešće nuspojave bile su anemija (29,2 %), umor (22,9 %) i povišena vrijednost aspartat aminotransferaze (20,9 %). Najčešće nuspojave 3./4. stupnja bile su anemija (5,0 %), pneumonija (4,2 %), hiponatrijemija (2,7 %), povišena vrijednost aspartat aminotransferaze (2,6 %), povišena vrijednost bilirubina u krvi (2,0 %), pneumonitis (2,0 %) i umor (2,0 %). U 1,2 % bolesnika razvile su se nuspojave koje su dovele do smrti. Nuspojave koje su dovele do smrti bile su pneumonija (0,78 %), hepatitis (0,13 %), pneumonitis (0,07 %), dispneja (0,07 %), smanjen apetit (0,07 %) i trombocitopenija (0,07 %). Od 1534 bolesnika, 40,1 % je bilo izloženo tislelizumabu dulje od 6 mjeseci, a 22,2 % bilo je izloženo dulje od 12 mjeseci.

Sigurnost primjene tislelizumaba u kombinaciji s kemoterapijom temelji se na podacima u 497 bolesnika s NSCLC-om. Najčešće nuspojave bile su anemija (88,3 %), neutropenija (86,5 %), trombocitopenija (67,0 %), povišena vrijednost alanin aminotransferaze (46,1 %), umor (43,1 %), povišena vrijednost aspartat aminotransferaze (42,3 %), mučnina (41,4 %), smanjen apetit (40,6 %) i osip (26,4 %). Najčešće nuspojave 3./4. stupnja bile su neutropenija (58,6 %), trombocitopenija (18,3 %), anemija (15,7 %), pneumonija (5,0 %), pneumonitis (3,4 %), povišena vrijednost alanin aminotransferaze (3,2 %), limfopenija (2,8 %), osip (2,6 %) i umor (2,2 %). U 1,6 % bolesnika razvile su se nuspojave koje su dovele do smrti. Nuspojave koje su dovele do smrti bile su pneumonitis (0,60 %), dispneja (0,40 %), miokarditis (0,40 %), pneumonija (0,20 %) i hipokalijemija (0,20 %). Od 497 bolesnika, 65,8 % je bilo izloženo tislelizumabu dulje od 6 mjeseci, a 37,8 % je bilo izloženo dulje od 12 mjeseci.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u objedinjenom skupu podataka za bolesnike koji su liječeni lijekom Tizveni u monoterapiji (n = 1534) i u kombinaciji (n = 497) prikazane su u tablici 2. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 Nuspojave kod primjene lijeka Tizveni u monoterapiji (N=1534) i u kombinaciji s kemoterapijom (n = 497)

	Tislelizumab monoterapija n = 1 534	Tislelizumab plus kemoterapija n = 497
Nuspojave	Kategorija učestalosti (svi stupnjevi)	Kategorija učestalosti (svi stupnjevi)
Infekcije i infestacije		
Pneumonija ¹	Često*	Vrlo često*
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Anemija ²	Vrlo često	Vrlo često
Trombocitopenija ³	Često*	Vrlo često
Neutropenija ⁴	Često	Vrlo često
Limfopenija ⁵	Često	Vrlo često
Endokrini poremećaji		
Hipotireoza ⁶	Vrlo često	Vrlo često
Hipertireoza ⁷	Često	Vrlo često
Tireoiditis ⁸	Često	Manje često
Adrenalna insuficijencija ⁹	Manje često	-
Hipofizitis ¹⁰	Rijetko	-
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Hiperglikemija ¹¹	Često	Vrlo često
Hiponatrijemija ¹²	Često	Vrlo često
Hipokalijemija ¹³	Često	Vrlo često*
Šećerna bolest ¹⁴	Manje često	Često
Poremećaji živčanog sustava		
Guillain-Barréov sindrom	-	Manje često
Poremećaji oka		
Uveitis ¹⁵	Manje često	-
Srčani poremećaji		
Miokarditis ¹⁶	Manje često	Često*
Perikarditis	Rijetko	-
Krvožilni poremećaji		
Hipertenzija ¹⁷	Često	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
Kašalj	Vrlo često	Vrlo često
Dispneja	Često*	Vrlo često *
Pneumonitis ¹⁸	Često*	Vrlo često *
Poremećaji probavnog sustava		
Mučnina	Često	Vrlo često
Proljev ¹⁹	Često	Vrlo često
Stomatitis ²⁰	Često	Često
Pankreatitis ²¹	Manje često	Manje često
Kolitis ²²	Manje često	Često
Poremećaji jetre i žuči		
Hepatitis ²³	Često*	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Osip ²⁴	Vrlo često	Vrlo često
Pruritus	Vrlo često	Često
Teške kožne reakcije ²⁵	Rijetko	-

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Artralgija	Često	Vrlo često
Mialgija	Često	Često
Miozitis ²⁶	Manje često	Manje često
Artritis ²⁷	Manje često	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
Nefritis ²⁸	Manje često	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Umor ²⁹	Vrlo često	Vrlo često
Smanjen apetit	Vrlo često*	Vrlo često
Pretrage		
Povišena vrijednost aspartat aminotransferaze	Vrlo često	Vrlo često
Povišena vrijednost alanin aminotransferaze	Vrlo često	Vrlo često
Povišena vrijednost bilirubina u krvi ³⁰	Vrlo često	Vrlo često
Povišena vrijednost alkalne fosfataze u krvi	Često	Vrlo često
Povišena vrijednost kreatinina u krvi	Često	Vrlo često

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		
Reakcija povezana s infuzijom ³¹	Manje često	Često
¹ Pneumonija uključuje preporučene pojmove pneumonija, infekcija donjih dišnih puteva, bakterijska infekcija donjih dišnih puteva, bakterijska pneumonija, gljivična pneumonija i pneumonija uzrokovana gljivicom <i>Pneumocystis jirovecii</i> .		
² Anemija uključuje preporučene pojmove anemija i sniženu vrijednost hemoglobina.		
³ Trombocitopenija uključuje preporučene pojmove trombocitopenija i snižen broj trombocita.		
⁴ Neutropenija uključuje preporučene pojmove neutropenija i snižen broj neutrofila.		
⁵ Limfopenija uključuje preporučene pojmove limfopenija, snižen broj limfocita i snižen postotak limfocita.		
⁶ Hipotireoza uključuje preporučene pojmove hipotireoza, snižena vrijednost slobodnog tiroksina, snižena vrijednost slobodnog trijodtironina, snižena vrijednost trijodtironina, primarna hipotireoza i snižena vrijednost tiroksina.		
⁷ Hipertireoza uključuje preporučene pojmove hipertireoza, snižena vrijednost hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, povišena vrijednost slobodnog trijodtironina, povišena vrijednost slobodnog tiroksina, povišena vrijednost tiroksina i povišena vrijednost trijodtironina.		
⁸ Tireoiditis uključuje preporučene pojmove tireoiditis, autoimuni tireoiditis i subakutni tireoiditis.		
⁹ Adrenalna insuficijencija uključuje preporučene pojmove adrenalna insuficijencija i sekundarna adrenokortikalna insuficijencija.		
¹⁰ Hipofizitis uključuje preporučene pojmove hipofizitis i hipopituitarizam.		
¹¹ Hiperglikemija uključuje preporučene pojmove hiperglikemija i povišena vrijednost glukoze u krvi.		
¹² Hiponatrijemija uključuje preporučene pojmove hiponatrijemija i snižena vrijednost natrija u krvi.		
¹³ Hipokalijemija uključuje preporučene pojmove hipokalijemija i snižena vrijednost kalija u krvi.		
¹⁴ Šećerna bolest uključuje preporučene pojmove šećerna bolest, šećerna bolest tipa 1 i latentna autoimuna šećerna bolest u odrasloj dobi.		
¹⁵ Uveitis uključuje preporučene pojmove uveitis i iritis.		
¹⁶ Miokarditis uključuje preporučene pojmove miokarditis, imunosno posredovan miokarditis i autoimuni miokarditis.		
¹⁷ Hipertenzija uključuje preporučene pojmove hipertenzija, povišen krvni tlak i primarna hipertenzija.		
¹⁸ Pneumonitis uključuje preporučene pojmove pneumonitis, imunosno posredovana bolest pluća, intersticijska bolest pluća i organizirajuća pneumonija.		
¹⁹ Proljev uključuje preporučene pojmove proljev i učestalo pražnjenje crijeva.		
²⁰ Stomatitis uključuje preporučene pojmove stomatitis, ulkusi u ustima i aftozni ulkus.		
²¹ Pankreatitis uključuje preporučene pojmove povišena vrijednost amilaze, povišena vrijednost lipaze i akutni pankreatitis.		
²² Kolitis uključuje preporučene pojmove kolitis, imunosno posredovan enterokolitis.		
²³ Hepatitis uključuje preporučene pojmove hepatitis, poremećaj jetrene funkcije, imunosno posredovan hepatitis i ozljeda jetre te autoimuni hepatitis.		
²⁴ Osip uključuje preporučene pojmove osip, makulopapularni osip, ekcem, eritematozni osip, dermatitis, alergijski dermatitis, papularni osip, urtikarija, eritem, ekfolijacija kože, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, makularni osip, psorijaza, pustularni osip, akneiformni dermatitis, pruritični osip, lihenoidna keratoza, dermatitis šaka, imunosno posredovan dermatitis, folikularni osip, akutna febrilna neutrofilna dermatitoza, nodozni eritem i pemfigoid.		
²⁵ Teška kožna reakcija uključuje multififormni eritem.		
²⁶ Miozitis uključuje preporučene pojmove miozitis i imunosno posredovan miozitis.		
²⁷ Artritis uključuje preporučene pojmove artritis i imunosno posredovan artritis.		
²⁸ Nefritis uključuje preporučene pojmove nefritis, fokalna segmentalna glomeruloskleroza i imunosno posredovani nefritis.		
²⁹ Umor uključuje preporučene pojmove umor, astenija, malaksalost i letargija.		
³⁰ Povišena vrijednost bilirubina u krvi uključuje preporučene pojmove povišena vrijednost bilirubina u krvi, povišena vrijednost konjugiranog bilirubina, povišena vrijednost nekonjugiranog bilirubin u krvi i hiperbilirubinemija.		
³¹ Reakcija povezana s infuzijom uključuje preporučene pojmove reakcija povezana s infuzijom i reakcija preosjetljivosti povezana s infuzijom.		

*uključujući smrtnu ishodu

Opis odabranih nuspojava

Podaci u nastavku odražavaju informacije o značajnim nuspojavama kod primjene tislelizumaba u monoterapiji u kliničkim ispitivanjima. Pojedini podaci o značajnim nuspojavama kod primjene tislelizumaba u kombinaciji s kemoterapijom prikazane su ako su bile opažene klinički relevantne razlike u usporedbi s monoterapijom tislelizumabom.

Imunosno posredovan pneumonitis

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, imunoso posredovan pneumonitis javio se u 4,3 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,3 %), 2. stupnja (2,0 %), 3. stupnja (1,5 %), 4. stupnja (0,3 %) i 5. stupnja (0,2 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 3,2 mjeseca (raspon: 1,0 dan do 16,5 mjeseci), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 6,1 mjeseci (raspon: 1,0+ dan do 22,8+ mjeseci). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 1,8 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 1,8 % bolesnika. Pneumonitis se povukao u 45,5 % bolesnika.

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, pneumonitis se javljao češće u bolesnika s anamnezom prethodnog zračenja toraksa (6,3 %) nego u bolesnika koji prethodno nisu bili na zračenju toraksa (2,8 %).

Pneumonitis se javio u 9,1 % bolesnika s NSCLC-om liječenih tislelizumabom u kombinaciji s kemoterapijom. U bolesnika s NSCLC-om liječenih tislelizumabom u monoterapiji, pneumonitis se javio u 6,0 % bolesnika.

Imunosno posredovan hepatitis

U bolesnika koji su primali tislelizumab u monoterapiji, imunoso posredovan hepatitis javio se u 1,7 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,1 %), 2. stupnja (0,5 %), 3. stupnja (0,9 %), 4. stupnja (0,1 %) i 5. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 31,0 dan (raspon: 8,0 dana do 13,1 mjesec), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 2,0 mjeseca (raspon: 1,0 dan do 37,9+ mjeseci). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,4 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 1,0 % bolesnika s imunoso posredovanim hepatitisom. Hepatitis se povukao u 50,0 % bolesnika.

Imunosno posredovane kožne nuspojave

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, imunoso posredovane kožne nuspojave javile su se u 1,8 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,4 %), 2. stupnja (0,8 %), 3. stupnja (0,3 %) i 4. stupnja (0,3 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 2,5 mjeseci (raspon: 7,0 dana do 11,6 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 11,2 mjeseci (raspon: 4,0 dana do 34,0+ mjeseci). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,3 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,5 % bolesnika. Kožne nuspojave povukle su se u 51,9 % bolesnika.

Imunosno posredovan kolitis

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, imunoso posredovan kolitis javio se u 0,7 % bolesnika, uključujući događaje 2. stupnja (0,6 %) i 3. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 6,0 mjeseci (raspon: 12,0 dana do 14,4 mjeseci), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 28,0 dana (raspon: 9,0 dana do 3,6 mjeseci). Primjena tislelizumaba nije trajno prekinuta ni u jednog bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,6 % bolesnika. Kolitis se povukao u 81,8 % bolesnika.

Imunosno posredovani miozitis/rabdomioliza

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, imunoso posredovani miozitis/rabdomioliza javili su se u 0,9 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,2 %), 2. stupnja (0,3 %), 3. stupnja (0,3 %) i 4. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 1,8 mjeseci (raspon: 15,0 dana do 17,6 mjeseci), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 2,1 mjesec (raspon: 5,0 dana do 11,2+ mjeseca). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,2 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,7 % bolesnika. Miozitis/rabdomioliza povukli su se u 57,1 % bolesnika.

Imunosno posredovane endokrinopatije

Poremećaji štitnjače

Hipotireoza:

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, hipotireoza se javila u 7,6 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (1,4 %), 2. stupnja (6,1 %) i 4. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 3,7 mjeseci (raspon: 0 dana do 16,6 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 15,2 mjeseca (raspon: 12,0 dana do 28,6+ mjeseci). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Primjena tislelizumaba nije trajno prekinuta ni u jednog bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,4 % bolesnika. Hipotireoza se povukla u 31,9 % bolesnika.

Hipertireoza:

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, hipertireoza se javila u 0,3 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,1 %) i 2. stupnja (0,3 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 31,0 dan (raspon: 19,0 dana do 14,5 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 1,4 mjeseca (raspon: 22,0 dana do 4,0+ mjeseca). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,1 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom nije prekinuto ni u jednog bolesnika. Hipertireoza se povukla u 80,0 % bolesnika.

Tireoiditis:

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, tireoiditis se javio u 0,8 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,2 %) i 2. stupnja (0,6 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 2,0 mjeseca (raspon: 20,0 dana do 20,6 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja nije se mogao odrediti na temelju trenutno dostupnih podataka (raspon: 22,0 dana do 23,1+ mjeseci). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Primjena tislelizumaba nije trajno prekinuta ni u jednog bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,1 % bolesnika. Tireoiditis se povukao u 16,7 % bolesnika.

Adrenalna insuficijencija

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, adrenalna insuficijencija se javila u 0,3 % bolesnika, uključujući događaje 2. stupnja (0,1 %), 3. stupnja (0,1 %) i 4. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 3,1 mjeseca (raspon: 1,3 mjeseca do 11,6 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja nije se mogao odrediti na temelju trenutno dostupnih podataka (raspon: 1 mjesec do 6,5+ mjeseci). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Primjena tislelizumaba nije trajno prekinuta ni u jednog bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,2 % bolesnika. Adrenalna insuficijencija povukla se u 25,0 % bolesnika.

Hipofizitis

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, hipopituitarizam (2. stupnja) se javio u 0,1 % bolesnika.

Šećerna bolest tipa 1

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, šećerna bolest tipa 1 se javila u 0,4 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,1 %) i 3. stupnja (0,3 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 2,5 mjeseci (raspon: 33,0 dana do 13,8 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja nije se mogao odrediti na temelju trenutno dostupnih podataka (raspon: 4,0 dana do 19,9+ mjeseci). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,1 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,1 % bolesnika. Šećerna bolest tipa 1 povukla se u 16,7 % bolesnika.

Imunosno posredovan nefritis i poremećaj funkcije bubrega

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, imunosno posredovan nefritis i poremećaj funkcije bubrega javili su se u 0,7 % bolesnika, uključujući događaje 2. stupnja (0,3 %), 3. stupnja (0,2 %), 4. stupnja (0,1 %) i 5. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 1,2 mjeseca (raspon: 3,0 dana do 5,7 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 1,9 mjeseci (raspon: 3,0+ dana do 16,2+ mjeseca). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,3 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,3 % bolesnika. Imunosno posredovan nefritis i poremećaj funkcije bubrega povukli su se u 50,0 % bolesnika.

Imunosno posredovan miokarditis

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, imunosno posredovan miokarditis javio se u 0,5 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,1 %), 2. stupnja (0,1 %), 3. stupnja (0,2 %) i 4. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 1,6 mjeseci (raspon: 14,0 dana do 6,1 mjesec), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 5,1 mjesec (raspon: 4,0 dana do 7,6 mjeseci). Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,3 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,2 % bolesnika. Miokarditis se povukao u 57,1 % bolesnika.

Miokarditis se javio u 1,4 % bolesnika liječenih tislelizumabom u kombinaciji s kemoterapijom, uključujući događaje 5. stupnja (0,4 %).

Reakcije povezane s infuzijom

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, reakcije povezane s infuzijom javile su se u 3,5 % bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja (0,3 %). Primjena tislelizumaba trajno je prekinuta u 0,1 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,5 % bolesnika.

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima

U bolesnika liječenih tislelizumabom u monoterapiji, udio bolesnika kod kojih je došlo do promjene početne vrijednosti do razine odstupanja u laboratorijskim vrijednostima 3. ili 4. stupnja bio je kako slijedi: 0,1 % za povišene vrijednosti hemoglobina, 4,4 % za snižene vrijednosti hemoglobina, 0,9 % za smanjen broj leukocita, 8,5 % za smanjen broj limfocita, 0,07 % za povećan broj limfocita, 1,7 % za smanjen broj neutrofila, 1,1 % za smanjen broj trombocita, 2,0 % za povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 0,4 % za snižene vrijednosti albumina, 2,3 % za povišene vrijednosti alkalne fosfataze, 3,2 % za povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, 2,2 % za povišene vrijednosti bilirubina, 2,0 % za povišene vrijednosti kreatin kinaze, 0,9 % za povišene vrijednosti kreatinina, 0,9 % za povišene vrijednosti kalija, 2,2 % za snižene vrijednosti kalija, 0,1 % za povišene vrijednosti natrija, 5,7 % za snižene vrijednosti natrija.

U bolesnika liječenih tislelizumabom u kombinaciji s kemoterapijom, udio bolesnika kod kojih je došlo do promjene početne vrijednosti do razine odstupanja u laboratorijskim vrijednostima 3. ili 4. stupnja bio je kako slijedi: 14,2 % za snižene vrijednosti hemoglobina, 17,3 % za smanjen broj leukocita, 41,2 % za smanjen broj neutrofila, 4,6 % za smanjen broj trombocita, 3,1 % za povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 0,9 % za povišene vrijednosti alkalne fosfataze, 3,4 % za povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, 0,6 % za povišene vrijednosti bilirubina, 1,6 % za povišene vrijednosti kreatin kinaze, 2,5 % za povišene vrijednosti kreatinina, 2,8 % za povišene vrijednosti kalija, 10,2 % za snižene vrijednosti kalija, 0,6 % za povišene vrijednosti natrija, 18,9 % za snižene vrijednosti natrija.

Imunogenost

Od 1916 bolesnika koji su se mogli procijeniti na pristunost protutijela na lijek (engl. *antidrug antibodies*, ADA), a koji su bili liječeni preporučenom dozom od 200 mg jednom svaka 3 tjedna, 18,3 % bolesnika imalo je pozitivan test na ADA-e nastale tijekom liječenja, a neutralizirajuća protutijela (engl. *neutralising antibodies*, NAbs) pronađena su u 0,9 % bolesnika. Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da je ADA status bio statistički značajna kovarijanta za klirens; međutim, čini se da prisutnost ADA-a protiv tislelizumaba nastalih tijekom liječenja nema klinički relevantan utjecaj na farmakokinetiku ili djelotvornost.

Među bolesnicima koji se mogu procijeniti na prisutnost ADA-a, primijećene su sljedeće stope štetnih događaja za ADA-pozitivnu populaciju u usporedbi s ADA-negativnom populacijom: štetni događaji ≥ 3 . stupnja 50,9 % naspram 39,3 %, ozbiljni štetni događaji 37,1 % naspram 29,7 %, štetni događaji koji su doveli do prekida liječenja 10,8 % naspram 10,2 % (za monoterapiju); štetni događaji ≥ 3 . stupnja 85,6 % naspram 78,2 %, ozbiljni štetni događaji 45,9 % naspram 38,2 %, štetni događaji koji su doveli do prekida liječenja 13,5 % naspram 13,3 % (za kombiniranu terapiju). Bolesnici koji su razvili ADA-e nastale tijekom liječenja obično su imali sveukupno lošije karakteristike zdravlja i bolesti na početku, što može imati ometajući utjecaj (engl. *confound*) na tumačenje analize sigurnosti primjene. Dostupni podaci ne dopuštaju donošenje čvrstih zaključaka o mogućim obrascima nuspojava lijeka.

Starije osobe

Nisu opažene općenite razlike u sigurnosti liječenja tislelizumabom u monoterapiji između bolesnika u dobi od < 65 godina i bolesnika u dobi od 65 do 74 godine. Podaci za bolesnike u dobi od 75 i više godina previše su ograničeni da bi se mogli donijeti zaključci o ovoj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema informacija o predoziranju uz tislelizumab. U slučaju predoziranja, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih znakova ili simptoma nuspojava te je potrebno odmah započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FF09

Mehanizam djelovanja

Tislelizumab je humanizirano imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo protiv PD-1, koje se veže za ekstracelularnu domenu ljudskog PD-1. Kompetitivno blokira vezanje i PD-L1 i PD-L2, inhibirajući PD-1 posredovanu negativnu signalizaciju i pospješujući funkcionalnu aktivnost u T stanicama u *in vitro* staničnim testovima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rak pluća nemalih stanica

Prva linija liječenja neskvamoznog NSCLC-a: BGB-A317-304

BGB-A317-304 je bilo randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III kojim su se ispitivale djelotvornost i sigurnost primjene tislelizumaba u kombinaciji s platinom-pemetreksedom naspram primjene samo platine-pemetrekseda kao prve linije liječenja za bolesnike koji prethodno nisu primali kemoterapiju, a imaju lokalno uznapredovali neskvamozni NSCLC i nisu bili kandidati za kiruršku resekciju ili kemoradijaciju na bazi platine ili imaju metastatski neskvamozni NSCLC.

Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama, poznatim EGFR mutacijama ili ALK translokacijama osjetljivima na dostupnu ciljanu terapiju inhibitorom, aktivnom autoimunom bolešću ili bilo kojim stanjem koje zahtijeva sistemsko liječenje ili kortikosteroidima (> 10 mg dnevno prednizona ili ekvivalent) ili drugim imunosupresivima.

Ukupno je 334 bolesnika bilo randomizirano (2:1) u skupinu koja je primala tislelizumab u dozi od 200 mg u kombinaciji s pemetreksedom u dozi od 500 mg/m² i karboplatinom u dozi kojom se postiže AUC 5 mg/ml/min ili cisplatinom u dozi od 75 mg/m² (skupina T+PP, n = 223) ili pemetreksed u dozi od 500 mg/m² i karboplatin u dozi kojom se postiže AUC 5 mg/ml/min ili cisplatin u dozi od 75 mg/m² (skupina PP, n = 111). Odabir platine (cisplatina ili karboplatina) bio je stvar odluke ispitivača.

Liječenje se primjenjivalo u 3-tjednim ciklusima. Nakon primjene 4, 5 ili 6 ciklusa kemoterapije ili tislelizumaba u kombinaciji s kemoterapijom prema odluci ispitivača, bolesnici u skupini T+PP primali su tislelizumab u dozi od 200 mg u kombinaciji s pemetreksedom u dozi 500 mg/m² u 3-tjednim ciklusima do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti; bolesnici u skupini PP primali su samo pemetreksed u dozi od 500 mg/m² do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti, a oni s progresijom bolesti koju je potvrdilo Nezavisno povjerenstvo za procjenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC) imali su mogućnost prijeći na monoterapiju tislelizumabom u 3-tjednim ciklusima.

Randomizacija je bila stratificirana prema ekspresiji PD-L1 u tumorskim stanicama (engl. *tumour cells*, TC) (< 1 % naspram 1 % do 49 % naspram ≥ 50 %) i stadiju bolesti (IIIB naspram IV), klasificiranim prema 7. izdanju Priručnika za određivanje stadija raka Američkog zajedničkog povjerenstva za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC). Ekspresija PD-L1 ocijenjena je u središnjem laboratoriju koristeći test Ventana PD-L1 (SP263) kojim je ustanovljeno obojenje PD-L1 na tumorskim stanicama. Procjene tumora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci, zatim svakih 9 tjedana tijekom narednih 6 mjeseci, a nakon toga svakih 12 mjeseci.

Početa obilježja bolesnika u ispitivanju BGB-A317-304 bila su sljedeća: medijan dobi 61 godina (raspon: od 25 do 75), 29 % u dobi od 65 i više godina; 74 % muškarci; 100 % Azijati (svi uključeni u Kini); 23,4 % je imalo ECOG funkcionalni status 0, a 76,6 % ECOG funkcionalni status 1; 18,3 % sa stadijem bolesti IIIB; 26,6 % s nepoznatim statusom u pogledu izmjena u redoslijedu baza u genu *ALK* i 73,4 % nije imalo izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK*; 36,2 % nikad nisu bili pušači; 5,4 % imalo je metastaze u mozgu. Obilježja dobi, spola, ECOG funkcionalnog statusa, stadija bolesti, pušačkog statusa, rezultata za PD-L1 TC i prethodnih terapija protiv raka bila su dobro uravnotežena između skupina.

Mjera primarnog ishoda za djelotvornost bila je preživljenje bez progresije (engl. *progression-free survival*, PFS) koje je procijenio IRC prema verziji 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) u analizi podataka bolesnika predviđenih za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT). Mjere sekundarnog ishoda za djelotvornost uključivale su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DoR) prema procjeni IRC-a i ispitivača.

Ispitivanje je postiglo svoju mjeru primarnog ishoda u interim analizi (završni datum za prikupljanje podataka 23. siječnja 2022. i medijan trajanja praćenja u ispitivanju od 9,8 mjeseci), pokazujući statistički značajno poboljšanje PFS-a uz T+PP u odnosu na PP. Omjer stratificiranog hazarda bio je 0,65 (95 % CI: 0,47; 0,91; p = 0,0054), uz medijan PFS-a od 9,7 mjeseci s T+PP te 7,6 mjeseci s PP.

Rezultati završne analize djelotvornosti (završni datum za prikupljanje podataka 26. listopada 2020. i medijan trajanja praćenja u ispitivanju od 16,1 mjesec) bili su u skladu s onima iz interim analize.

Među 334 bolesnika iz ispitivanja BGB-A317-304, 110 (33 %) bolesnika imalo je ekspresiju PD-L1 u ≥ 50 % tumorskih stanica. Od toga su 74 bolesnika bila u skupini koja je primala tislelizumab i kemoterapiju, a 36 bolesnika bilo je u skupini koja je primala placebo i kemoterapiju. Rezultati djelotvornosti kod bolesnika s ekspresijom PD-L1 u ≥ 50 % tumorskih stanica iz završne analize prikazani su u tablici 3, a Kaplan-Meierova krivulja za PFS i OS prikazana je na slikama 1 odnosno 2.

Tablica 3 Rezultati djelotvornosti u ispitivanju BGB-A317-304 u bolesnika s ekspresijom PD-L1 ≥ 50 %

Mjera ishoda	Tislelizumab + pemetreksed + platina (n = 74)	Pemetreksed + platina (n = 36)
PFS		
Događaji, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95 % CI)	14,6 (11,5; NE)	4,6 (3,5; 9,7)
Stratificirani omjer hazarda ^a , (95 % CI)	0,31 (0,18; 0,55)	
OS		
Smrti, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Medijan OS-a (mjeseci) (95 % CI)	NE (NE, NE)	13,1 (5,6, NE)
Stratificirani omjer hazarda ^a , (95 % CI)	0,39 (0,22; 0,71)	
Najbolji ukupni odgovor, 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		
Medijan DoR-a (mjeseci) (95 % CI)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)

PFS = preživljenje bez progresije; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; OS = ukupno preživljenje; ORR = stopa objektivnog odgovora; CR (engl. *complete response*) = potpuni odgovor; PR (engl. *partial response*) = djelomični odgovor; DoR = trajanje odgovora; NE (engl. *not estimable*) = ne može se procijeniti.

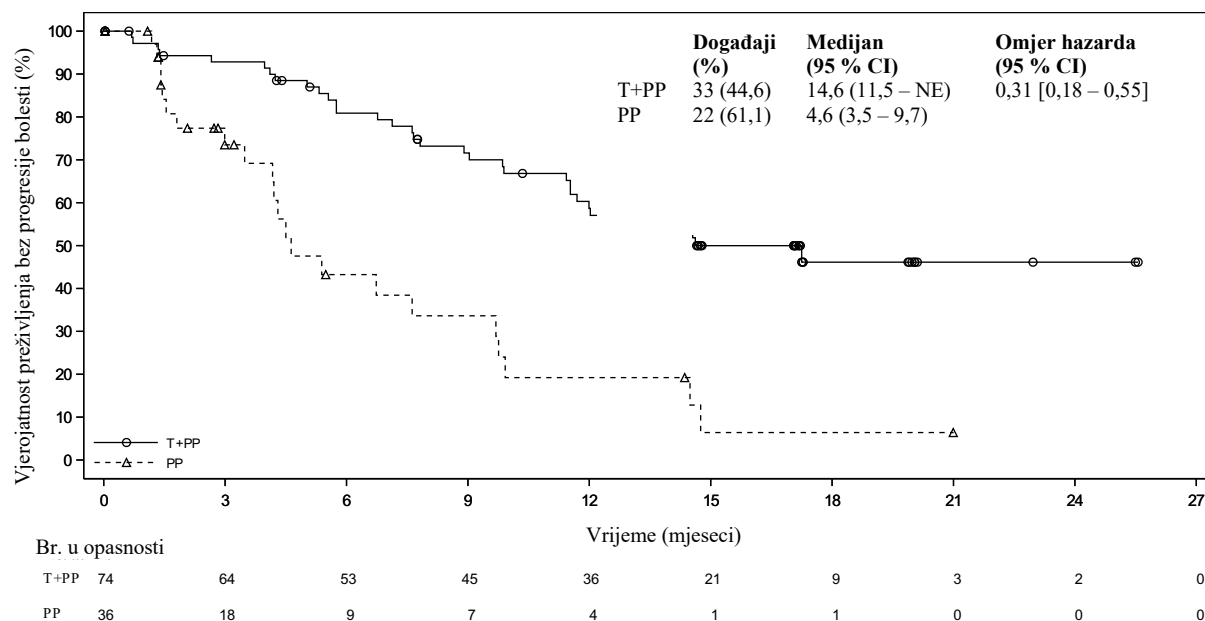
Medijani su procijenjeni Kaplan-Meierovom metodom uz CI od 95 % procijenjen korištenjem metode Brookmeyera i Crowleya.

^a Omjer hazarda procijenjen je iz stratificiranog Coxovog modela sa skupinom koja je primala pemetreksed+platinu kao referentnom skupinom i stratificiran prema stadiju bolesti (IIIB naspram IV).

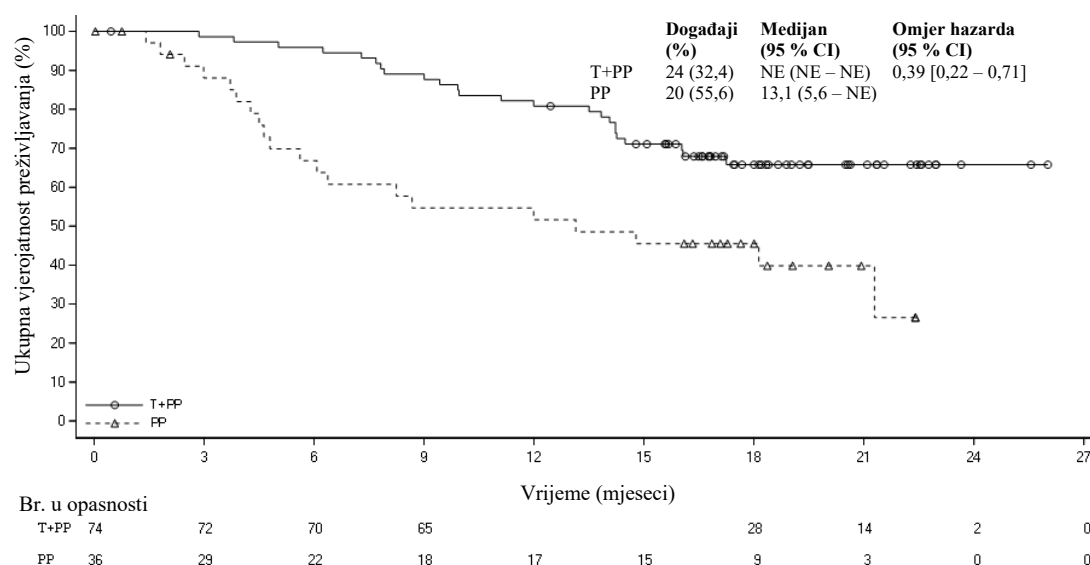
^b PFS se temeljio na procjeni IRC-a, a ORR/DoR na temelju potvrđenog odgovora IRC-a.

^c 95 % CI izračunat je pomoću Clopper-Pearsonove metode.

Slika 1 Kaplan-Meierov dijagram PFS-a u ispitivanju BGB A317 304 u bolesnika s PD-L1 ≥ 50 %



Slika 2 Kaplan-Meierov dijagram OS-a u ispitivanju BGB-A317-304 u bolesnika s PD-L1 ≥ 50 %



Prva linija liječenja skvamoznog NSCLC-a: BGB-A317-307

BGB-A317-307 je bilo randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III kojim se uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene tislelizumaba u kombinaciji s paklitakselom plus karboplatinom ili nab-paklitakselom plus karboplatinom s djelotvornošću i sigurnošću primjene samo paklitaksela plus karboplatina kao prve linije liječenja za bolesnike koji prethodno nisu primali kemoterapiju, a imaju lokalno uznapredovali skvamozni NSCLC i nisu bili kandidati za kiruršku resekciju ili kemoradijaciju na bazi platine ili imaju metastatski skvamozni NSCLC.

Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama, poznatim EGFR mutacijama ili ALK translokacijama osjetljivima na ciljanu terapiju inhibitorom, aktivnom autoimunom bolešću ili bilo kojim stanjem koje zahtijeva sistemsko liječenje ili kortikosteroidima (> 10 mg dnevno prednizona ili ekvivalent) ili drugim imunosupresivima.

Ukupno je 360 bolesnika bilo randomizirano (1:1:1) u skupinu koja je primala tislelizumab u dozi od 200 mg u kombinaciji s paklitakselom u dozi od 175 mg/m² i karboplatinom u dozi kojom se postiže AUC 5 mg/ml/min (skupina T+PC, n = 120), ili tislelizumab u dozi od 200 mg u kombinaciji s nab-paklitakselom u dozi od 100 mg/m² i karboplatinom u dozi kojom se postiže AUC 5 mg/ml/min (skupina T+nPC, n = 119), ili paklitaksel u dozi od 175 mg/m² i karboplatin u dozi kojom se postiže AUC 5 mg/ml/min (skupina PC, n = 121).

Liječenje se primjenjivalo u 3-tjednim ciklusima dok bolesnik nije dovršio primjenu 4 do 6 ciklusa kemoterapije ili tislelizumaba u kombinaciji s kemoterapijom po odluci ispitivača. Bolesnici u skupinama T+nPC i T+PC primali su tislelizumab do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici u skupini PC s progresijom bolesti imali su mogućnost prijeći na monoterapiju tislelizumabom u 3-tjednim ciklusima.

Randomizacija je bila stratificirana prema ekspresiji PD-L1 u tumorskim stanicama (TC) (< 1 % naspram 1 % do 49 % naspram ≥ 50 %) i stadiju tumora (IIIB naspram IV), određenom prema 7. izdanju Priručnika za određivanje stadija raka Američkog zajedničkog povjerenstva za rak (AJCC). Ekspresija PD-L1 ocijenjena je u središnjem laboratoriju koristeći test Ventana PD-L1(SP263) kojim je ustanovljeno obojenje PD-L1 na tumorskim stanicama. Procjene tumora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci, zatim svakih 9 tjedana do kraja prve godine, a nakon toga svakih 12 tjedana do progresije bolesti.

Početna obilježja ispitivane populacije bila su sljedeća: medijan dobi 62,0 godine (raspon: od 34 do 74), 35,3 % u dobi od 65 i više godina; 91,7 % muškarci; 100 % Azijati (svi uključeni u Kini), 23,6 % je imalo ECOG funkcionalni status 0, a 76,4 % ECOG funkcionalni status 1; u 33,9 % je dijagnosticiran stadij IIIB a u 66,1 % stadij IV na početku; 16,4 % nikada nisu bili pušači; 38,3 % imalo je PD-L1 TC rezultat < 1 %, 25,3 % PD-L1 TC rezultat ≥ 1 % i ≤ 49 %, a 34,7 % imalo je PD-L1 TC rezultat ≥ 50 %. Obilježja dobi, spola, ECOG funkcionalnog statusa, stadija bolesti, pušačkog statusa, rezultata za PD-L1 TC i prethodnih terapija protiv raka bila su uravnotežena među skupinama.

Mjera primarnog ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije (PFS) koje je procijenio IRC prema kriterijima RECIST v1.1 u ITT analizi podataka, a trebalo ju je ispitivati sekvencijski u skupinama T+PC naspram PC i skupinama T+nPC naspram PC. Mjere sekundarnog ishoda za djelotvornost uključivale su ukupno preživljenje (OS), stopu objektivnog odgovora (ORR) i trajanje odgovora (DoR) prema procjeni IRC-a i ispitivača.

Ispitivanje je postiglo svoju mjeru primarnog ishoda u interim analizi (završni datum za prikupljanje podataka 6. prosinca 2019. i medijan trajanja praćenja u ispitivanju od 8,4 mjeseca), pokazujući statistički značajna poboljšanja PFS-a uz primjenu tislelizumaba u kombinaciji s paklitakselom i karboplatinom (skupina T+PC) i tislelizumaba u kombinaciji s nab-paklitakselom i karboplatinom (skupina T+nPC) u usporedbi s primjenom samo paklitaksela i karboplatine (skupina PC). Stratificirani omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) (skupina T+PC naspram skupine PC) bio je 0,48 (95 % CI: 0,34; 0,69; $p < 0,0001$). Stratificirani HR (skupina T+nPC naspram skupine PC) bio je 0,45 (95 % CI: 0,32; 0,64; $p < 0,0001$). Medijan PFS-a bio je 7,6 mjeseci u skupini T+PC, 7,6 mjeseci u skupini T+nPC i 5,4 mjeseca u skupini PC.

Završna analiza (završni datum za prikupljanje podataka 30. rujna 2020. i medijan trajanja praćenja u ispitivanju od 16,7 mjeseci) pokazala je dosljedne rezultate iz interim analize.

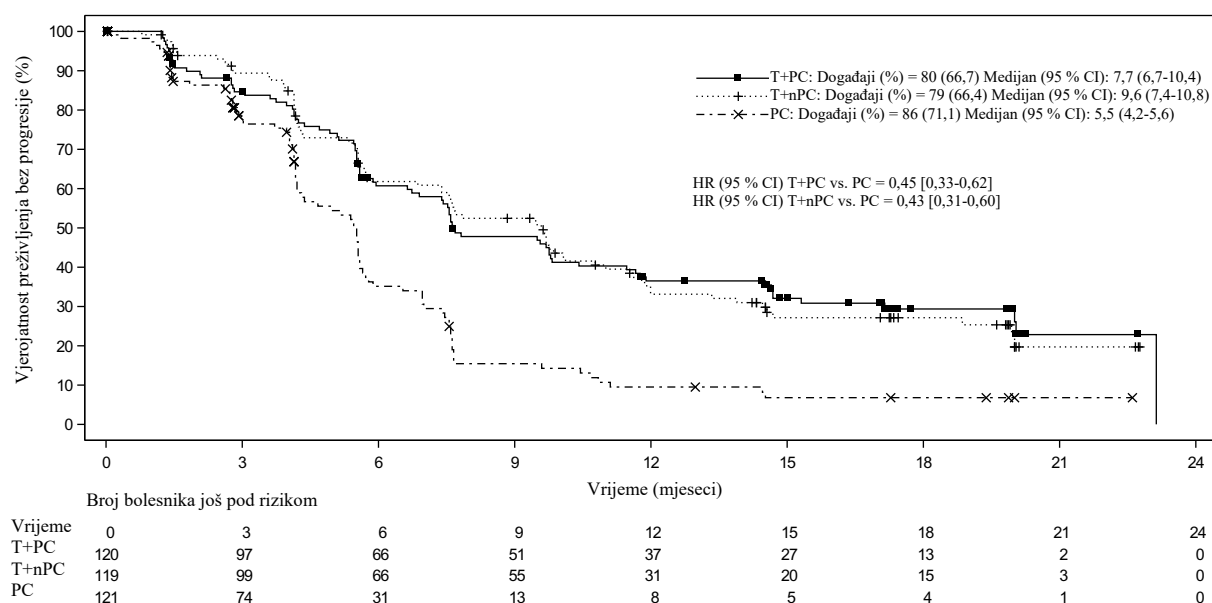
Rezultati djelotvornosti iz završne analize prikazani su u tablici 4, na slici 3 i na slici 4.

Tablica 4 Rezultati djelotvornosti u ispitivanju BGB-A317-307

Mjera ishoda	Tislelizumab + paklitaksel + karboplatin (n = 120)	Tislelizumab + nab-paklitaksel + karboplatin (n = 119)	Paklitaksel + karboplatin (n = 121)
PFS			
Događaji, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95 % CI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Stratificirani omjer hazarda ^a (95 % CI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
OS			
Smrti, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Medijan OS-a (mjeseci) (95 % CI)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Stratificirani omjer hazarda (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			
Medijan DoR-a (mjeseci) (95 % CI)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)
PFS = preživljenje bez progresije; CI = interval pouzdanosti; OS = ukupno preživljenje; ORR = stopa objektivnog odgovora; CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor; DoR = trajanje odgovora; NE = ne može se procijeniti.			
^a Stratificirano prema stratifikacijskim čimbenicima: stadij bolesti (IIIB naspram IV) i ekspresija PD-L1 u tumorskim stanicama (≥ 50 % TC naspram 1 % do 49 % TC naspram < 1 % TC).			
^b PFS se temeljio na procjeni IRC-a, a ORR/DoR na temelju potvrđenog odgovora IRC-a.			

Slika 3 Kaplan-Meierovov dijagram PFS-a u ispitivanju BGB-A317-307 prema IRC-u

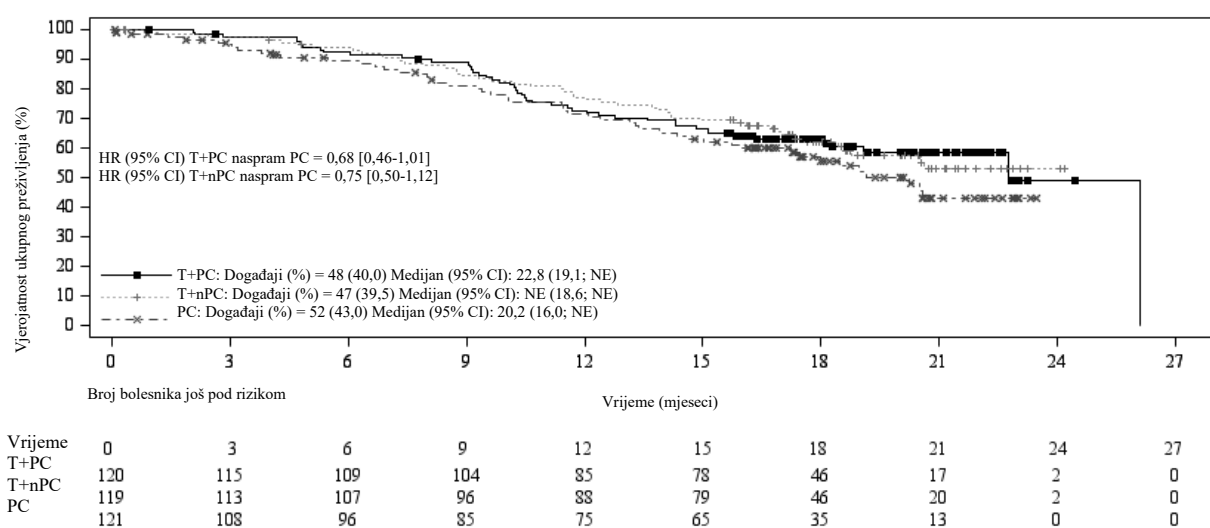
Skupina T+PC naspram skupine T+nPC naspram skupine PC



CI = interval pouzdanosti; T+PC = tislelizumab+paklitaksel+karboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaksel+karboplatin; PC = paklitaksel+karboplatin.

Slika 4 Kaplan-Meierovov dijagram OS-a u ispitivanju BGB-A317-307

Skupina T+PC naspram skupine T+nPC naspram skupine PC



CI = Interval pouzdanosti; T+PC = tislelizumab+paklitaksel+karboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaksel+karboplatin; PC = paklitaksel+karboplatin; NE = ne može se procijeniti.

Analize podskupina pokazale su konzistentan učinak liječenja na PFS u svim glavnim demografskim i prognostičkim podskupinama, uključujući ekspresiju PD-L1 < 1 %, 1 do 49 % i ≥ 50 % i stadijima bolesti IIIB i IV:

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

Druga linija liječenja NSCLC-a: BGB-A317-303

BGB-A317-303 je bilo randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III kojim se ispitala djelotvornost i sigurnost primjene tislelizumaba u usporedbi s primjenom docetaksela u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om (skvamoznim ili neskvamoznim), u kojih je došlo do progresije bolesti na prethodnom režimu na bazi platine ili nakon njega.

Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s poznatom EGFR mutacijom ili izmjenom u redosljedu baza u genu *ALK*, prethodnim liječenjem PD-(L)1 inhibitorom ili CTLA-4 inhibitorom, aktivnom autoimunom bolešću ili bilo kojim stanjem koje zahtijeva sistemsko liječenje bilo kortikosteroidima (> 10 mg dnevno prednizona ili ekvivalent) ili drugim imunosupresivima.

Ukupno je 805 bolesnika bilo randomizirano (2:1) u skupinu koja je primala tislelizumab u dozi od 200 mg intravenski svaka 3 tjedna (n = 535) ili u skupinu koja je primala docetaksel u dozi od 75 mg/m² intravenski svaka 3 tjedna (n = 270). Randomizacija je bila stratificirana prema histologiji (skvamozni naspram neskvamoznog), linijama terapije (druga naspram treće linije) i ekspresiji PD-L1 u tumorskim stanicama (TC) ($\geq 25\%$ naspram $< 25\%$). Primjena docetaksela i tislelizumaba nastavila se do progresije bolesti, po procjeni ispitivača prema kriterijima RECIST v1.1, ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Ekspresija PD-L1 ocijenjena je u središnjem laboratoriju koristeći test Ventana PD-L1 (SP263) kojim je ustanovljeno obojenje PD-L1 na tumorskim stanicama. Procjene tumora provodile su se svakih 9 tjedana tijekom 52 tjedna nakon randomizacije, a nakon toga svakih 12 tjedana. Status preživljenja praćen je svaka 3 mjeseca nakon prekida ispitivanog liječenja.

Početna obilježja ispitivane populacije bila su sljedeća: medijan dobi 61 godina (raspon: od 28 do 88), 32,4 % u dobi od 65 i više godina, 3,2 % u dobi od 75 i više godina; 77,3 % muškarci; 17,0 % bijelci i 79,9 % Azijati; 20,6 % je imalo ECOG funkcionalni status 0, a 79,4 % ECOG funkcionalni status 1; 85,5 % s metastatskom bolešću; 30,3 % nikada nisu bili pušači; 46,0 % sa skvamoznom i 54,0 % neskvamoznom histologijom; 65,8 % s divljim tipom i 34 % s nepoznatim EGFR statusom; 46,1 % s divljim tipom i 53,9 % s nepoznatim ALK statusom; 7,1 % s prethodno liječenim metastazama u mozgu.

57,0 % bolesnika imalo je PD-L1 TC rezultat $< 25\%$, a 42,5 % je imalo PD-L1 TC rezultat $\geq 25\%$. Svi su bolesnici prehodno primili dvojnju terapiju na bazi platine: 84,7 % bolesnika je primilo jednu prethodnu terapiju, 15,3 % je primilo dvije prethodne terapije.

Dvije mjere primarnog ishoda za djelotvornost bile su OS u skupu podataka za analizu ITT populacije i populacije s PD-L1 TC rezultatom $\geq 25\%$. Dodatne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su PFS, ORR i DoR prema procjeni ispitivača.

Ispitivanje BGB-A317-303 postiglo je obje mjere primarnog ishoda, OS u skupu podataka za analizu ITT populacije i populacije s PD-L1 $\geq 25\%$. U unaprijed određenoj interim analizi (završni datum za prikupljanje podataka 10. kolovoza 2020. uz medijan trajanja praćenja od 11,7 mjeseci), u ITT populaciji opaženo je statistički značajno poboljšanje OS-a. Rezultati su išli u prilog skupine koja je primala tislelizumab (HR = 0,64; 95 % CI: 0,53; 0,78; $p < 0,0001$). Medijan OS-a bio je 17,2 mjeseca za skupinu koja je primala tislelizumab i 11,9 mjeseci za skupinu koja je primala docetaksel. U završnoj analizi (završni datum za prikupljanje podataka 15. srpnja 2021. uz medijan trajanja praćenja od 14,2 mjeseca), opaženo je statistički značajno poboljšanje OS-a u skupu podataka za analizu populacije s PD-L1 $\geq 25\%$ u korist skupine koja je primala tislelizumab (stratificirani HR = 0,53; 95 % CI: 0,41; 0,70; $p < 0,0001$) s medijanom OS od 19,3 mjeseca za skupinu koja je primala tislelizumab i 11,5 mjeseci za skupinu koja je primala docetaksel.

Završna analiza (završni datum za prikupljanje podataka 15. srpnja 2021. i medijan trajanja praćenja od 14,2 mjeseca) pokazala je konzistentne rezultate djelotvornosti u ITT populaciji u usporedbi s interim analizom.

U tablici 5 i na slici 5 sažeto su prikazani rezultati djelotvornosti iz ispitivanja BGB-A317-303 (skup podataka za analizu ITT populacije) iz završne analize.

Tablica 5 Rezultati djelotvornosti u ispitivanju BGB-A317-303

Mjera ishoda	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxsel (n = 270)
OS		
Smrti, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Medijan OS-a (mjeseci) (95 % CI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Omjer hazarda (95 % CI) ^{a, b}	0,66 (0,56; 0,79)	
PFS		
Događaji, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95 % CI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Omjer hazarda ^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)
Najbolji ukupni odgovor^c		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
DoR^c		
Medijan DoR-a (mjeseci) (95 % CI)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)

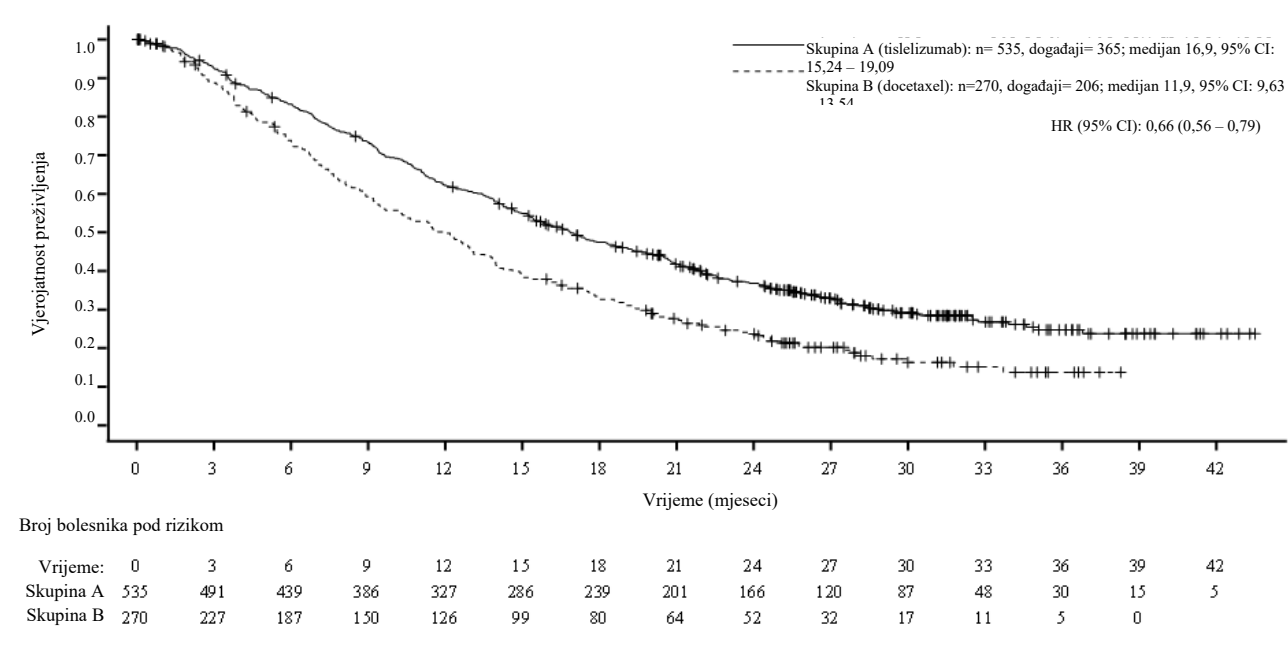
OS = ukupno preživljenje; CI = interval pouzdanosti; PFS = preživljenje bez progresije; ORR = stopa objektivnog odgovora; CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor; DoR = trajanje odgovora. Medijani su bili procijenjeni Kaplan-Meierovom metodom uz 95 % CI procijenjen korištenjem metode Brookmeyera i Crowleya.

^a Omjer hazarda procijenjen je iz stratificiranog Coxovog modela uz skupinu koja je primala docetaxsel kao referentnu skupinu.

^b Stratificirano prema stratifikacijskim čimbenicima: histologija (skvamozni naspram neskvamoznog), linije terapije (druga naspram treće) i PD-L1 ekspresija u tumorskim stanicama (≥ 25 % PD-L1 naspram < 25 % PD-L1).

^c Potvrdio ispitivač.

Slika 5 Kaplan-Meierov dijagram OS-a u ispitivanju BGB-A317-303 (ITT skup podataka za analizu)



Unaprijed određene analize podskupina pokazale su konzistentan učinak liječenja na OS u korist tislelizumaba u svim glavnim demografskim i prognostičkim podskupinama.

U tablici 6 sažeto su prikazani rezultati djelotvornosti za OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) u unaprijed određenim analizama podskupina.

Tablica 6 Rezultati djelotvornosti za OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) u ispitivanju BGB-A317-303

	Tislelizumab skupina	Docetaksel skupina
	n = 535	n = 270
Ekspresija PD L1 u tumorskim stanicama < 25 %, n	307	152
Događaji, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Medijan OS (mjeseci) (95 % CI)	15,2 (13,4; 17,6)	12,3 (9,3; 14,3)
Omjer hazarda ^a (95 % CI)	0,79 (0,64; 0,99)	
Ekspresija PD L1 u tumorskim stanicama ≥ 25 %, n	227	115
Događaji, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Medijan OS (mjeseci) (95 % CI)	19,3 (16,5; 22,6)	11,5 (8,2; 13,5)
Omjer hazarda ^a (95 % CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
^a Omjer hazarda i njegov 95 % CI procijenjeni su iz nestratificiranog Coxovog modela.		

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tislelizumaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju zloćudnih novotvorina (osim središnjeg živčanog sustava, hematopoetskog i limfoidnog tkiva) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika tislelizumaba procijenjena je za lijek Tizveni kod primjene u monoterapiji i u kombinaciji s kemoterapijom.

Farmakokinetika tislelizumaba okarakterizirana je korištenjem analize populacijske farmakokinetike s podacima o koncentraciji prikupljenima u 2596 bolesnika s uznapredovalim zloćudnim bolestima koji su primali doze tislelizumaba od 0,5 do 10 mg/kg svaka 2 tjedna, 2,0 i 5,0 mg/kg svaka 3 tjedna i 200 mg svaka 3 tjedna.

Vrijeme do postizanja 90 %-tne razine stanja dinamičke ravnoteže je otprilike 84 dana (12 tjedana) nakon doza od 200 mg jednom svaka 3 tjedna, a omjer nakupljanja u stanju dinamičke ravnoteže za farmakokinetičku izloženost tislelizumaba je otprilike dvostruki.

Apsorpcija

Tislelizumab se primjenjuje intravenski i stoga je odmah i potpuno bioraspoloživ.

Distribucija

Analiza populacijske farmakokinetike ukazuje na to da je volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže 6,42 l, što je tipično za monoklonska protutijela s ograničenom distribucijom.

Biotransformacija

Očekuje se da će se tislelizumab razgraditi u male peptide i aminokiseline kataboličkim putevima.

Eliminacija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, klirens tislelizumaba iznosio je 0,153 l/dan uz interindividualnu varijabilnost od 26,3 %, a geometrijska srednja vrijednost terminalnog poluvijeka iznosila je otprilike 23,8 dana uz koeficijent varijacije (engl. *coefficient variation*, CV) od 31 %.

Linearnost/nelinearnost

Uz režime doziranja od 0,5 mg/kg do 10 mg/kg jednom svaka 2 ili 3 tjedna (uključujući 200 mg jednom svaka 3 tjedna), opaženo je da je farmakokinetika tislelizumaba linearna a izloženost je proporcionalna dozi.

Posebne populacije

Učinci raznih kovarijanti na farmakokinetiku tislelizumaba procijenjeni su u analizama populacijske farmakokinetike. Sljedeći čimbenici nisu imali nikakav klinički relevantan učinak na izloženost tislelizumabu: dob (raspon od 18 do 90 godina), tjelesna težina (raspon od 32 do 130 kg), spol, rasa (bijelci, Azijati i ostali), blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), blago do umjereno oštećenje funkcije jetre (ukupni bilirubin ≤ 3 puta GGN i bilo koja vrijednosti AST-a) i opterećenje tumorom.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena posebna ispitivanja tislelizumaba u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U analizama populacijske farmakokinetike tislelizumaba nisu pronađene nikakve klinički relevantne razlike u klirensu tislelizumaba između bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{Cr} od 60 do 89 ml/min, $n = 1046$) ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{Cr} od 30 do 59 ml/min, $n = 320$) i bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1223$). Blago i umjereno oštećenje funkcije bubrega nije imalo učinka na izloženost tislelizumabu (vidjeti dio 4.2). S obzirom na ograničen broj bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($n=5$), ne mogu se donijeti valjani zaključci o učinku teškog oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku tislelizumaba.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena posebna ispitivanja tislelizumaba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. U analizama populacijske farmakokinetike tislelizumaba nisu pronađene nikakve klinički relevantne razlike u klirensu tislelizumaba između bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin \leq GGN i AST $>$ GGN ili bilirubin $> 1,0$ do $1,5$ x GGN i bilo koja vrijednost AST-a, $n = 396$) ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin $> 1,5$ do 3 x GGN i bilo koja vrijednost AST-a; $n = 12$), u usporedbi s bolesnicima s normalnom jetrenom funkcijom (bilirubin \leq GGN i AST = GGN, $n = 2182$) (vidjeti dio 4.2). S obzirom na ograničen broj bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin > 3 x GGN i bilo koja vrijednost AST-a, $n = 2$), učinak teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku tislelizumaba nije poznat.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u *cynomolgus* (makaki) majmuna s intravenskom primjenom doza od 3, 10, 30 ili 60 mg/kg svaka 2 tjedna tijekom 13 tjedana (7 primjena doze), nisu opažene nikakve očite toksičnosti povezane s liječenjem ili histopatološke promjene pri dozama do 30 mg/kg svaka 2 tjedna, što odgovara 4,3 do 6,6 puta većoj izloženosti u ljudi pri kliničkoj dozi od 200 mg.

Nisu provedena ispitivanja razvojne ili reproduktivne toksičnosti ili ispitivanja učinka tislelizumaba na plodnost u životinja.

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se procijenio kancerogeni ili genotoksični potencijal tislelizumaba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat dihidrat
citratna kiselina hidrat
L-histidinklorid hidrat
L-histidin
trehaloza dihidrat
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Nakon otvaranja

Nakon što se otvori, lijek je potrebno razrijediti i odmah infundirati (vidjeti dio 6.6 za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene).

Nakon pripreme otopine za infuziju

Tizveni ne sadrži konzervans. Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazane su za razdoblje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Tih 24 sata uključuje čuvanje razrijeđene otopine u hladnjaku (2 °C – 8 °C) do najviše 20 sati, vrijeme potrebno da otopina opet dosegne sobnu temperaturu (25 °C ili niže) i vrijeme do završetka primjene infuzije u roku od 4 sata.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik mikrobne kontaminacije, lijek se mora odmah upotrijebiti.

Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika. Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml koncentrata lijeka Tizveni isporučuje se u prozirnoj bočici od stakla tipa 1, sa sivim klorobutilnim čepom obloženim FluroTec slojem i zaštitnim zatvaračem s *flip-off* kapičicom.

Tizveni je dostupan u jediničnim pakiranjima koja sadrže 1 bočicu te u višestrukim pakiranjima koja sadrže 2 (2 pakiranja po 1) bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Razrijeđenu otopinu za infuziju treba pripremati zdravstveni radnik koristeći aseptičnu tehniku.

Priprema otopine za infuziju

- Za svaku dozu potrebne su dvije bočice lijeka Tizveni.
- Izvadite bočice iz hladnjaka, pazeći da ih ne tresete.
- Prije primjene vizualno pregledajte svaku bočicu kako biste isključili prisutnost krutih čestica ili promjenu boje. Koncentrat je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago žućkasta otopina. Ne upotrebljavajte bočicu ako je otopina zamučena, ili ako opazite vidljive čestice ili promjenu boje.
- Lagano preokrenite bočice pazeći da ih ne tresete. Izvucite tekućinu iz dviju bočica (ukupno 200 mg u 20 ml) u štrcaljku i prenesite ju u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %), da biste pripremili razrijeđenu otopinu s konačnom koncentracijom u rasponu od 2 do 5 mg/ml. Promiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem kako bi se izbjeglo stvaranje pjene ili prekomjerno potresanje otopine.

Primjena

- Primijenite razrijeđenu otopinu lijeka Tizveni infuzijom kroz intravensku liniju koja sadrži sterilni, apirogeni, linijski (engl. *in-line*) ili pričvrtni (engl. *add-on*) filter male sposobnosti vezanja proteina, veličine pora 0,2 mikrometra ili 0,22 mikrometra, s površinom od otprilike 10 cm².
- Prvu infuziju treba primijeniti tijekom 60 minuta. Ako se dobro podnosi, sljedeće se infuzije mogu primijeniti tijekom 30 minuta.
- Drugi se lijekovi ne smiju istodobno primjenjivati kroz istu infuzijsku liniju.
- Tizveni se ne smije primijeniti kao brza intravenska ili jednokratna bolus injekcija.
- Intravenska linija se mora isprati na kraju infuzije.
- Bacite sav neiskorišteni lijek koji je ostao u bočici.
- Bočice lijeka Tizveni namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1797/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke(ih) aktivne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Tizveni na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom sadržaj i format Kartice za bolesnika, uključujući i komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj je Kartice za bolesnika povećati svijest bolesnika o znakovima i simptomima koji su relevantni za rano prepoznavanje/utvrđivanje potencijalnih imunosno posredovanih nuspojava i uputiti ih kada trebaju zatražiti liječničku pomoć. Također sadrži prostor za unos kontaktnih podataka liječnika i za upozorenje drugim liječnicima da se bolesnik liječi lijekom Tizveni. Kartica za bolesnika osmišljena je tako da je bolesnik nosi sa sobom cijelo vrijeme i da je predoči svakom zdravstvenom radniku koji mu može pomoći.

U svakoj državi članici u kojoj je lijek Tizveni u prometu, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati lijek Tizveni i bolesnici/njegovatelji koji će ga koristiti imaju pristup edukacijskom paketu ili da im isti bude isporučen. Kartica za bolesnika distribuira se preko zdravstvenih radnika.

Kartica za bolesnika treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Opis glavnih znakova i simptoma imunosno posredovanih nuspojava (pneumonitis, kolitis, hepatitis, endokrinopatije, imunosno posredovane kožne nuspojave, nefritis i druge imunosno povezane nuspojave) i reakcija povezanih s infuzijom te napomenu da je važno odmah obavijestiti liječnika ako se pojave simptomi.
- Napomenu da je važno da ne pokušavaju sami liječiti bilo koje simptome a da se prethodno nisu posavjetovali sa svojim liječnikom.
- Napomenu da je važno uvijek sa sobom nositi Karticu za bolesnika i pokazati je prilikom svih medicinskih posjeta zdravstvenim radnicima, a ne samo liječniku koji je propisao lijek (npr. zdravstvenim radnicima hitne službe).
- Poruku upozorenja svim zdravstvenim radnicima koji u bilo kojem trenutku liječe bolesnika, uključujući i hitna stanja, da se bolesnik liječi lijekom Tizveni.
- Podsjetnik da se sve poznate nuspojave ili sumnje na njih također mogu prijaviti lokalnim regulatornim tijelima.
- Kontaktne podatke liječnika koji je propisao lijek Tizveni.

Kartica za bolesnika podsjeća bolesnika o ključnim simptomima koji se moraju odmah prijaviti liječniku.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tizveni 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
tislelizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg tislelizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev citrat dihidrat, citratnu kiselinu hidrat, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, trehalozu dihidrat, polisorbit 20, vodu za injekcije. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica
100 mg/10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1797/001

1 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Tizveni 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
tislelizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg tislelizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev citrat dihidrat, citratnu kiselinu hidrat, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, trehalozu dihidrat, polisorbit-20, vodu za injekcije. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

Višestruko pakiranje: 2 (2 x 1) bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

Za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) bočice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Tizveni 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
tislelizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg tislelizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev citrat dihidrat, citratnu kiselinu hidrat, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, trehalozu dihidrat, polisorbit-20, vodu za injekcije. Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

Za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) bočice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Tizveni 100 mg sterilni koncentrat
tislelizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg tislelizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev citrat dihidrat, citratnu kiselinu hidrat, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, trehalozu dihidrat, polisorbitat 20, vodu za injekcije. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

100 mg/10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

i.v. nakon razrjeđivanja
Jednokratna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Beigene Ireland Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1797/001

EU/1/24/1797/002

1 bočica

2 (2 x 1) bočice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tizveni 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju tislelizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Važno je da nosite sa sobom Karticu za bolesnika dok traje liječenje.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tizveni i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Tizveni
3. Kako se daje Tizveni
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tizveni
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tizveni i za što se koristi

Tizveni je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar tislelizumab. To je monoklonsko protutijelo, vrsta proteina koji je oblikovan tako da prepozna i veže se za specifičnu metu u tijelu koja se naziva receptor programirane stanične smrti-1 (PD-1), a nalazi se na površini T i B stanica (vrste bijelih krvnih stanica koje čine dio imunskog sustava, prirodne obrane tijela). Kad stanice raka aktiviraju PD-1 receptor, on može isključiti aktivnost T stanica. Blokiranjem PD-1 receptora, Tizveni ga sprječava da isključi aktivnost T stanica što pomaže Vašem imunskom sustavu u borbi protiv raka.

Tizveni se koristi u odraslih za liječenje:

- raka pluća nemalih stanica koji se proširio na druge dijelove tijela, nije prethodno liječen kemoterapijom i ne može se ukloniti kirurškim zahvatom. Kad se koristi za liječenje ove vrste raka, Tizveni se daje u kombinaciji s kemoterapijom.
- raka pluća nemalih stanica koji se proširio na druge dijelove tijela i prethodno je liječen kemoterapijom. Kad se koristi za liječenje ove vrste raka, Tizveni se daje sâm.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako Tizveni djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se liječniku.

Tizveni se može primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka. Važno je da pročitate i uputu o lijeku za te druge lijekove. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Tizveni

Ne smijete dobivati Tizveni

- ako ste alergični na tislelizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Obratite se liječniku ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego počnete primati Tizveni ako imate ili ste imali:

- autoimunu bolest (stanje u kojem obrambeni sustav vlastitog tijela napada normalne stanice)
- upalu jetre (hepatitis) ili druge probleme s jetrom
- upalu bubrega (nephritis)
- upalu pluća (pneumonitis)
- upalu debelog crijeva (kolitis)
- ozbiljan osip
- probleme sa žlijezdama koje proizvode hormone (uključujući nadbubrežne žlijezde, hipofizu i štitnjaču)
- šećernu bolest tipa 1
- presađak solidnog organa
- reakciju povezanu s infuzijom

Ako se bilo što od toga odnosi na Vas ili ako niste sigurni, obratite se liječniku prije nego počnete primati Tizveni.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave

Tizveni može imati ozbiljne nuspojave, koje ponekad mogu postati opasne po život i dovesti do smrti. Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava za vrijeme liječenja lijekom Tizveni:

- upala jetre (hepatitis) ili drugi problemi s jetrom
- upala bubrega (nephritis)
- upala pluća (pneumonitis)
- upala debelog crijeva (kolitis)
- teške kožne reakcije: simptomi mogu uključivati vrućicu, simptome nalik gripi, osip, svrbež, mjehuriće na koži ili čireve u ustima ili na drugim vlažnim površinama
- problemi sa žlijezdama koje proizvode hormone (osobito nadbubrežnim žlijezdama, hipofizom ili štitnjačom): simptomi mogu uključivati ubrzane otkucaje srca, izraziti umor, porast ili gubitak tjelesne težine, omaglicu ili nesvjesticu, gubitak dlaka, osjećaj hladnoće, zatvor, glavobolje koje ne prolaze ili neuobičajene glavobolje
- šećerna bolest tipa 1
- reakcija povezana s infuzijom
- upala mišića (miozitis)
- upala srčanog mišića (miokarditis)
- upala ovojnice oko srca (perikarditis)
- upala zglobova (artritis)
- upalni poremećaj koji uzrokuje bol i ukočenost mišića, osobito u ramenima i kukovima (reumatska polimialgija): simptomi mogu uključivati bol u ramenima, vratu, nadlakticama, stražnjici, bokovima ili bedrima, ukočenost u zahvaćenim područjima, bol ili ukočenost u ručnim zglobovima, laktovima ili koljenima
- upala živaca: simptomi mogu uključivati bol, slabost i paralizu u ekstremitetima (Guillain-Barréov sindrom)

- Za više informacija o simptomima bilo čega od navedenog, pročitajte dio 4. („Moguće nuspojave“). Obratite se liječniku ako imate bilo kakvih pitanja ili zabrinutosti.

Kartica za bolesnika

Ključne informacije iz ove upute o lijeku također ćete pronaći u Kartici za bolesnika koju ste dobili od liječnika. Važno je da Karticu za bolesnika uvijek nosite sa sobom i da je pokažete zdravstvenom radniku u slučaju znakova i simptoma koji mogu ukazivati na nuspojave povezane s imunskim sustavom (navedene gore pod „Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave“), radi brze dijagnoze i odgovarajućeg liječenja.

Praćenje tijekom liječenja lijekom Tizveni

Liječnik će Vam napraviti redovite pretrage (testove jetrene funkcije, testove bubrežne funkcije, radiografsko oslikavanje) prije i tijekom liječenja.

Liječnik će Vam također napraviti redovite krvne pretrage prije i tijekom liječenja lijekom Tizveni radi praćenja razine šećera u krvi i razine hormona u Vašem tijelu. Razlog tomu je što Tizveni može utjecati na razinu šećera u krvi i razinu hormona.

Djeca i adolescenti

Tizveni se ne smije koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Tizveni

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje biljne lijekove i lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Osobito obavijestite liječnika ako uzimate bilo koje lijekove koji potiskuju imunosni sustav, uključujući kortikosteroide (kao što je prednizon), budući da bi ti lijekovi mogli ometati učinak lijeka Tizveni. Međutim, nakon što započnete liječenje lijekom Tizveni, liječnik će Vam možda dati kortikosteroide radi smanjivanja nuspojava koje bi se mogle razviti.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego počnete primati ovaj lijek.

Ne biste smjeli primiti Tizveni ako ste trudni, osim ako Vam ga liječnik izričito ne propiše. Učinci lijeka Tizveni u trudnoća nisu poznati, ali moguće je da bi djelatna tvar, tislelizumab, mogla naškoditi nerođenom djetetu.

- Ako ste žena koja može zatrudnjati, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok se liječite lijekom Tizveni i najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Tizveni.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se liječniku.

Nije poznato prelazi li Tizveni u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Ako dojite, obavijestite svog liječnika. Ne smijete dojiti dok se liječite lijekom Tizveni i najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Tizveni.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tizveni malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Osjećaj umora ili slabosti moguće su nuspojave lijeka Tizveni. Nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima ako ste primili Tizveni osim ako niste sigurni da se dobro osjećate.

Tizveni sadrži natrij

Obavijestite svog liječnika ako ste na prehrani s niskim udjelom natrija (soli) prije nego što primite Tizveni. Ovaj lijek sadrži 1,6 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednom ml koncentrata. Jedna infuzija lijeka Tizveni sadrži 32 mg natrija u dvije bočice od 10 ml. To odgovara 1,6 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako se daje Tizveni

Tizveni će se davati u bolnici ili klinici pod nadzorom iskusnog liječnika.

- Uobičajena dnevna doza lijeka Tizveni je 200 mg koja se daje intravenskom infuzijom (kapanje u venu) svaka 3 tjedna. Prva doza lijeka Tizveni će se dati kroz infuziju tijekom razdoblja od 60 minuta. Ako dobro podnesete prvu dozu, sljedeća se infuzija može dati tijekom razdoblja od 30 minuta.
- Kad se Tizveni daje u kombinaciji s kemoterapijom, prvo ćete dobiti Tizveni, a zatim kemoterapiju.
- Molimo pogledajte upute o lijeku za druge lijekove protiv raka kako biste razumjeli njihovu upotrebu. Ako imate pitanja, obratite se svom liječniku.
- Liječnik će odlučiti koliko Vam je ciklusa liječenja potrebno.

Ako propustite dozu lijeka Tizveni

- Odmah nazovite liječnika da dogovorite drugi termin.
- Vrlo je važno da ne propustite dozu ovog lijeka.

Ako prekinete liječenje lijekom Tizveni

Prekid liječenja može zaustaviti djelovanje lijeka. Nemojte prekidati liječenje lijekom Tizveni, osim ako niste o tome razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja o liječenju ili u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke od nuspojava lijeka Tizveni mogu biti ozbiljne (pogledajte popis pod „Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave“ u dijelu 2. ove upute). Ako primijetite bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava, **odmah se obratite svom liječniku.**

Sljedeće su nuspojave prijavljene uz primjenu samo lijeka Tizveni:

Vrlo često (mogu se javiti više od 1 na 10 osoba)

- Hipotireoza (nedovoljno aktivna štitnjača, što može uzrokovati umor, porast tjelesne težine, promjene na koži i kosi)
- Kašalj
- Osip
- Svrbež (pruritus)
- Umor
- Smanjen apetit
- Slabost (spontano krvarenje ili stvaranje modrica i česte infekcije, vrućica, zimica i grlobolja (anemija))
- Visoka razina bilirubina u krvi, proizvoda razgradnje crvenih krvnih stanica, koji može uzrokovati žutilo kože i oči, što ukazuje na probleme s jetrom
- Povišena razina jetrenog enzima aspartat aminotransferaze u krvi
- Povišena razina jetrenog enzima alanin aminotransferaze u krvi

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Upala pluća
- Proljev
- Mučnina
- Spontano krvarenje ili stvaranje modrica (trombocitopenija)
- Česte infekcije, vrućica, zimica, grlobolja ili čirevi u ustima zbog infekcija (neutropenija ili limfopenija)
- Osjećaj mučnine, povraćanje, gubitak apetita, bol na desnoj strani trbuha, žuta boja kože ili bjeloočnica, omamljenost, tamna boja mokraće, krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego inače – mogući simptomi problema s jetrom (hepatitis)
- Bol u zglobovima (artralgija)
- Bol u mišićima (mialgija)
- Nedostatak zraka, kašalj ili bol u prsnom košu – mogući simptomi problema s plućima (pneumonitis)
- Umor, oticanje na donjem dijelu vrata, bol u prednjem dijelu grla – mogući simptomi problema sa štitnjačom (tireoiditis)
- Povišena razina šećera u krvi, žeđ, suha usta, potreba za učestalijim mokrenjem, umor, pojačan apetit uz gubitak težine, smetenost, mučnina, povraćanje, zadržavanje mirisa, otežano disanje i suhoća ili crvenilo kože – mogući simptomi hiperglikemije
- Umor, smetenost, trzanje mišića, konvulzije (hiponatrijemija)
- Slabost mišića, grčevi mišića, poremećen srčani ritam (hipokalemija)

- Hipertireoza (prekomjerno aktivna štitnjača, što može uzrokovati hiperaktivnost, znojenje, gubitak težine i žeđ)
- Otežano disanje (dispneja)
- Povišen krvni tlak (hipertenzija)
- Rane ili čirevi u ustima uz upalu desni (stomatitis)
- Povišena razina jetrenog enzima alkalne fosfataze u krvi
- Visoka razina enzima kreatin kinaze u krvi
- Visoka razina kreatinina u krvi

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Promjene u količini ili boji mokraće, bolovi pri mokrenju, bolovi u području bubrega – mogući simptomi problema s bubrežima (nefritis)
- Proljev ili češće pražnjenja crijeva nego inače, crna katranasta, ljepljiva stolica, krv ili sluz u stolici, jaka bol ili osjetljivost u trbuhu – mogući simptomi problema s crijevima (kolitis)
- Jaka bol u gornjem dijelu trbuha, mučnina, povraćanje, vrućica, osjetljiv trbuh – mogući simptomi problema s gušteračom (pankreatitis)
- Visoka razina šećera u krvi, veći osjećaj gladi ili žeđi nego inače, češće mokrenje nego inače - mogući simptomi šećerne bolesti
- Bol u mišićima, ukočenost, slabost, bol u prsnom košu ili teški umor – mogući simptomi problema s mišićima (miozitis)
- Bol u prsnom košu, ubrzani ili poremećeni otkucaji srca, nedostatak zraka u mirovanju ili tijekom aktivnosti, nakupljanje tekućine uz oticanje nogu, gležnjeva i stopala, umor – mogući simptomi problema sa srčanim mišićem (miokarditis)
- Bolovi, ukočenost, oticanje ili crvenilo zglobova, smanjen raspon pokreta u zglobovima – mogući simptomi problema sa zglobovima (artritis)
- Crvenilo oka, bol u oku i oticanje – mogući simptomi problema koji zahvaćaju uveu, sloj ispod bjeloočnice (uveitis)
- Adrenalna insuficijencija (poremećaj u kojem nadbubrežne žlijezde ne proizvode dovoljno određenih hormona)
- Upala živaca: simptomi mogu uključivati bol, slabost i paralizu ekstremiteta (Guillain-Barréov sindrom)
- Zimica ili tresavica, svrbež ili osip, naleti crvenila, nedostatak zraka ili zviždanje, omaglica ili vrućica koji se mogu pojaviti tijekom infuzije ili do 24 sata nakon infuzije – mogući simptomi reakcije povezane s infuzijom
- Niska razina leukocita u krvi
- Visoke razine hemoglobina, kalija i natrija u krvi
- Niska razina albumina u krvi

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Bolovi u prsnom košu, vrućica, kašalj, osjećaj lupanja srca – mogući simptomi problema koji zahvaćaju membranu oko srca (perikarditis)
- Učestale glavobolje, promjene vida (ili slabiji vid ili dvoslike), umor i/ili slabost, smetenost, sniženi krvni tlak, omaglica – mogući simptomi problema s hipofizom (hipofizitis)
- Svrbež ili ljuštenje kože, ranice na koži - mogući simptomi teških kožnih reakcija

Sljedeće nuspojave su prijavljene uz primjenu lijeka Tizveni s drugim lijekovima protiv raka

Važno je da pročitate i upute o lijeku za druge lijekove protiv raka koje primete jer bi i oni mogli uzrokovati nuspojave.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Nedostatak zraka, kašalj ili bol u prsnom košu – mogući simptomi problema s plućima (pneumonitis)
- Povišene razine šećera u krvi, žeđ, suha usta, potreba za učestalijim mokrenjem, umor, pojačan apetit uz gubitak tjelesne težine, smetenost, mučnina, povraćanje, zadah voćnog mirisa, otežano disanje i suhoća ili crvenilo kože – mogući simptomi hiperglikemije

- Nedovoljno aktivna štitnjača, što može uzrokovati umor, porast tjelesne težine, promjene na koži i kosi (hipotireoza)
- Prekomjerno aktivna štitnjača, što može uzrokovati hiperaktivnost, znojenje, gubitak tjelesne težine i žeđ (hipertireoza)
- Kašalj
- Otežano disanje (dispneja)
- Proljev
- Osip
- Bol u zglobovima (artralgija)
- Umor
- Povišena razina jetrenog enzima aspartat aminotransferaze u krvi
- Povišena razina jetrenog enzima alanin aminotransferaze u krvi
- Povišena razina bilirubina u krvi, proizvoda razgradnje crvenih krvnih stanica
- Povišena razina jetrenog enzima alkalne fosfataze u krvi
- Niske razine hemoglobina
- Niske razine sljedećih krvnih stanica: leukociti, neutrofil, trombociti
- Visoke razine sljedećih enzima: alanin aminotransferaza, alkalna fosfataza, aspartat aminotransferaza
- Visoke razine bilirubina
- Visoke razine kreatin kinaze i kreatinina
- Visoke razine kalija
- Niske razine kalija i natrija

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Mučnina, povraćanje, gubitak apetita, bol na desnoj strani trbuha, žutilo kože ili bjeloočnica, omamljenost, tamna boja mokraće, krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego inače – mogući simptomi problema s jetrom (hepatitis)
- Proljev ili češće pražnjenje crijeva nego inače, crna katranasta, ljepljiva stolica, krv ili sluz u stolici, jaka bol ili osjetljivost u truhu – mogući simptomi problema s crijevima (kolitis)
- Visoka razina šećera u krvi, veći osjećaj gladi ili žeđi nego inače, češće mokrenje nego inače – mogući simptomi šećerne bolesti
- Zimica ili tresavica, svrbež ili osip, naleti crvenila, nedostatak zraka ili zviždanje, omaglica ili vrućica koje se mogu pojaviti tijekom infuzije ili do 24 sata nakon infuzije – mogući simptomi reakcije povezane s infuzijom
- Bol u prsnoj koži, ubrzani ili poremećeni otkucaji srca, nedostatak zraka u mirovanju ili tijekom aktivnosti, nakupljanje tekućine uz oticanje nogu, gležnjeva i stopala, umor – mogući simptomi problema sa srčanim mišićem (miokarditis)
- Bolovi, ukočenost, oticanje ili crvenilo zglobova, smanjen raspon pokreta u zglobovima – mogući simptomi problema sa zglobovima (artritis)
- Rane ili čirevi u ustima uz upalu desni (stomatitis)
- Svrbež (pruritus)
- Bol u mišićima (mialgija)
- Visoke razine hemoglobina
- Visoke razine natrija

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Promjene u količini ili boji mokraće, bol pri mokrenju, bol u području bubrega – mogući simptomi problema s bubrezima (nefritis)
- Umor, oticanje u donjem dijelu vrata, bol u prednjem dijelu grla – mogući simptomi problema sa štitnjačom (tireoiditis)
- Jaka bol u gornjem dijelu trbuha, mučnina, povraćanje, vrućica, osjetljiv trbuh – mogući simptomi problema s gušteračom (pankreatitis)
- Bol u mišićima, ukočenost, slabost, bol u prsnoj koži ili teški umor – mogući simptomi problema s mišićima (miozitis)

- Ozbiljni problemi sa živcima, koji mogu uzrokovati otežano disanje, osjećaj bockanja ili trnaca u prstima na rukama i nogama, gležnjevima ili zapešćima, slabost u nogama koja se širi na gornji dio tijela, nestabilan hod ili nesposobnost hodanja ili uspinjanja stepenicama, poteškoće s pokretima lica uključujući govor, žvakanje ili gutanje, dvoslike ili nemogućnost pomicanja očiju, poteškoće s kontroliranjem mjehura ili crijevne funkcije, ubrzani otkucaji srca i paraliza – mogući simptomi Guillain-Barréovog sindroma

Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od gore navedenih ozbiljnih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tizveni

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje ovog lijeka i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka. Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tizveni ne sadrži konzervans. Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazane su za razdoblje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Tih 24 sata uključuje čuvanje razrijeđene otopine u hladnjaku (2 °C – 8 °C) do najviše 20 sati, vrijeme potrebno da otopina opet dosegne sobnu temperaturu (25 °C ili niže) i vrijeme do završetka primjene infuzije u roku od 4 sata.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik mikrobne kontaminacije, lijek se mora odmah upotrijebiti.

Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika. Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati.

Nemojte čuvati neiskorišteni dio otopine za infuziju za ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tizveni sadrži

- Djelatna tvar je tislelizumab. Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg tislelizumaba.
- Jedna bočica sadrži 100 mg tislelizumaba u 10 ml koncentrata.

Drugi sastojci su natrijev citrat dihidrat (pogledajte dio 2. „Tizveni sadrži natrij“), citratna kiselina hidrat, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, trehaloza dihidrat, polisorbit 20 i voda za injekcije.

Kako Tizveni izgleda i sadržaj pakiranja

Tizveni koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) bistra je do blago opalescentna, bezbojna do blago žućkasta otopina.

Tizveni je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 2 (2 pakiranja po 1) bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Beigene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irska

Tel. +353 1 566 7660

E-pošta: bg.ireland@beigene.com

Proizvođač

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Španjolska

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Bočice lijeka Tizveni namijenjene su samo za jednokratnu uporabu. Jedna bočica sadrži 100 mg tislelizumaba.

Razrijeđenu otopinu za infuziju treba pripremiti zdravstveni radnik koristeći aseptičnu tehniku.

Priprema otopine za infuziju

- Za svaku dozu potrebne su dvije bočice lijeka Tizveni.
- Izvadite bočice iz hladnjaka, pazite da ih ne tresete.
- Prije primjene vizualno pregledajte svaku bočicu kako biste isključili prisutnost krutih čestica ili promjenu boje. Koncentrat je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago žućkasta otopina. Ne upotrebljavajte bočicu ako je otopina zamućena, ili ako opazite vidljive čestice ili promjenu boje.
- Lagano preokrenite bočice pazite da ih ne tresete. Izvucite tekućinu iz dviju bočica (ukupno 200 mg u 20 ml) u štrcaljku i prenesite u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %), da biste pripremili razrijeđenu otopinu s konačnom koncentracijom u rasponu od 2 do 5 mg/ml. Promiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem kako bi se izbjeglo stvaranje pjene ili prekomjerno potresanje otopine.

Primjena

- Primijenite razrijeđenu otopinu lijeka Tizveni infuzijom kroz intravensku liniju koja sadrži sterilni, apirogeni, linijski (engl. *in-line*) ili pričvrtni (engl. *add-on*) filter male sposobnosti vezanja proteina, veličine pora 0,2 mikrometra ili 0,22 mikrometra, s površinom od otprilike 10 cm².
- Prvu infuziju treba primijeniti tijekom 60 minuta. Ako se dobro podnosi, sljedeće se infuzije mogu primijeniti tijekom 30 minuta.
- Drugi se lijekovi ne smiju istodobno primjenjivati kroz istu infuzijsku liniju.
- Tizveni se ne smije primijeniti kao brza intravenska ili jednokratna bolus injekcija.
- Tizveni ne sadrži konzervans. Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazane su za razdoblje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Tih 24 sata uključuje čuvanje razrijeđene otopine u hladnjaku (2 °C – 8 °C) do najviše 20 sati, vrijeme potrebno da otopina opet dosegne sobnu temperaturu (25 °C ili niže) i vrijeme do završetka primjene infuzije u roku od 4 sata. S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik mikrobne kontaminacije, lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika.
- Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati.
- Bacite sav neiskorišteni lijek koji je ostao u bočici.
- Intravenska linija se mora isprati na kraju infuzije.
- Bočice lijeka Tizveni namijenjene su samo za jednokratnu upotrebu.