

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tizveni 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg tislelizumab.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg tislelizumab.

Tislelizumab is een Fc-bewerkt gehumaniseerd immunoglobuline G4 (IgG4)-variant monokonaal antilichaam geproduceerd in recombinante ovariumcellen van de Chinese hamster.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 0,069 mmol (of 1,6 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)

Heldere tot licht opalescente, kleurloze tot enigszins gelige oplossing.

De oplossing heeft een pH van ongeveer 6,5 en een osmolaliteit van ongeveer 270 tot 330 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Tizveni in combinatie met pemetrexed en platina-bevattende chemotherapie is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-plaveiselcel, niet-kleincellige longkanker, van wie de tumoren PD-L1-expressie hebben op $\geq 50\%$ van de tumorcellen, zonder EGFR- of ALK-positieve mutaties, en die:

- lokaal gevorderde NSCLC hebben en niet in aanmerking komen voor chirurgische resectie of op platina gebaseerde chemoradiatie, of
- gemetastaseerde NSCLC hebben.

Tizveni in combinatie met carboplatine en ofwel paclitaxel of nab-paclitaxel is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met plaveiselcel, niet-kleincellige longkanker die:

- lokaal gevorderde NSCLC hebben en niet in aanmerking komen voor chirurgische resectie of op platina gebaseerde chemoradiatie, of
- gemetastaseerde NSCLC hebben.

Tizveni als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker na eerdere op platina gebaseerde therapie. Patiënten met EGFR-mutante of ALK-positieve NSCLC moeten ook doelgerichte therapieën hebben gekregen voordat zij tislelizumab krijgen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Tizveni moet worden ingesteld en begeleid door artsen met ervaring in de behandeling van kanker.

Patiënten met eerstelijns niet-plaveiselcel, niet-kleincellige longkanker moeten worden geëvalueerd voor behandeling op basis van de tumorcelexpressie van PD-L1, bevestigd door een test met een gecertificeerd medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (zie rubriek 5.1).

Dosering

Tizveni als monotherapie

De aanbevolen dosis van Tizveni is 200 mg, eenmaal per 3 weken toegediend via intraveneuze infusie.

Tizveni in combinatietherapie

De aanbevolen dosis van Tizveni is 200 mg, eenmaal per 3 weken toegediend via intraveneuze infusie, in combinatie met chemotherapie.

Wanneer Tizveni en chemotherapie op dezelfde dag worden toegediend, moet Tizveni voorafgaand aan de chemotherapie worden gegeven. De samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voor het chemotherapieproduct moet worden geraadpleegd voor zowel dosering als aanbevelingen voor gebruik van corticosteroiden als premedicatie voor de preventie van chemotherapiegerelateerde bijwerkingen.

Duur van de behandeling

Patiënten moeten met Tizveni worden behandeld tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit.

Uitstel of staken van de toediening (zie ook rubriek 4.4)

Voor Tizveni als monotherapie of in combinatietherapie worden geen dosisverlagingen aanbevolen. Tizveni moet worden onderbroken of stopgezet zoals beschreven in tabel 1.

Gedetailleerde richtlijnen voor de behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen worden beschreven in rubriek 4.4.

Tabel 1 Aanbevolen behandelingsaanpassingen voor Tizveni

Immuungerelateerde bijwerking	Ernst ¹	Aanpassing van de behandeling met Tizveni
Pneumonitis	Graad 2	Onderbreken ^{2,3}
	Recidiverende graad 2; graad 3 of 4	Definitief stoppen ³
Hepatitis	ALAT of ASAT > 3 tot 8 x ULN of totaal bilirubine > 1,5 tot 3 x ULN	Onderbreken ^{2,3}
	ALAT of ASAT > 8 x ULN of totaal bilirubine > 3 x ULN	Definitief stoppen ³
Huiduitslag	Graad 3	Onderbreken ^{2,3}
	Graad 4	Definitief stoppen ³

Ernstige bijwerkingen van de huid (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's)	Vermoedelijke SCAR's, waaronder SJS of TEN	Onderbreken ^{2,3} Bij vermoeden van SJS of TEN, niet hervatten tenzij SJS/TEN is uitgesloten in overleg met de juiste specialist(en).
	Bevestigde SCAR's, waaronder SJS of TEN	Definitief stoppen
Colitis	Graad 2 of 3	Onderbreken ^{2,3}
	Recidiverende graad 3; graad 4	Definitief stoppen ³
Myositis/rabdomyolyse	Graad 2 of 3	Onderbreken ^{2,3}
	Recidiverende graad 3; graad 4	Definitief stoppen ³
Hypothyroïdie	Graad 2, 3 of 4	Hypothyroïdie kan worden behandeld met substitutietherapie zonder onderbreking van de behandeling.
Hyperthyroïdie	Graad 3 of 4	Onderbreken ² Bij graad 3 of 4 die is verbeterd tot graad ≤ 2 en onder controle is met antithyroïde therapie kan op indicatie voortzetting van Tizveni worden overwogen na afbouw van corticosteroiden. Zo niet, dan moet de behandeling worden gestaakt.
Bijnierinsufficiëntie	Graad 2	Overweeg de behandeling te onderbreken totdat de aandoening onder controle is met hormoonsubstitutietherapie (HST).
	Graad 3 of 4	Onderbreken ³ Bij graad 3 of 4 die is verbeterd tot graad ≤ 2 en onder controle is met HST kan op indicatie voortzetting van Tizveni worden overwogen na afbouw van corticosteroiden. Zo niet, dan moet de behandeling worden gestaakt. ³
Hypofysitis	Graad 2	Overweeg de behandeling te onderbreken totdat de aandoening onder controle is met HST.
	Graad 3 of 4	Onderbreken ^{2,3} Bij graad 3 of 4 die is verbeterd tot graad ≤ 2 en onder controle is met HST, kan op indicatie voortzetting van Tizveni worden overwogen na afbouw van corticosteroiden. Zo niet, dan moet de behandeling worden gestaakt. ³
Diabetes mellitus type 1	Diabetes mellitus type 1 geassocieerd met graad ≥ 3 hyperglykemie (glucose > 250 mg/dl of $> 13,9$ mmol/l) of geassocieerd met ketoacidose	Onderbreken Bij graad 3 of 4 die met insulinetherapie is verbeterd tot graad ≤ 2 kan op indicatie voortzetting van Tizveni worden overwogen wanneer metabole controle is bereikt. Zo niet, dan moet de behandeling worden gestaakt.
Nefritis met nierdisfunctie	Graad 2 (creatinine $> 1,5$ tot $3 \times$ uitgangswaarde of $> 1,5$ tot $3 \times$ ULN)	Onderbreken ^{2,3}
	Graad 3 (creatinine $> 3 \times$ uitgangswaarde of > 3 tot $6 \times$ ULN) of graad 4 (creatinine $> 6 \times$ ULN)	Definitief stoppen ³

Myocarditis	Graad 2, 3 of 4	Definitief stoppen ³
Neurologische toxiciteit	Graad 2	Onderbreken ^{2,3}
	Graad 3 of 4	Definitief stoppen ³
Pancreatitis	Graad 3 pancreatitis of graad 3 of 4 verhoogde serumamylase- of lipaseniveaus (> 2 x ULN)	Onderbreken ^{2,3}
	Graad 4	Definitief stoppen ³
Andere immuungerelateerde bijwerkingen	Graad 3	Onderbreken ^{2,3}
	Recidiverende graad 3; graad 4	Definitief stoppen ³
Overige bijwerkingen		
Infusiegerelateerde reacties	Graad 1	Overweeg premedicatie voor profylaxe van latere infusiereacties. Vertraag de infusiesnelheid met 50%.
	Graad 2	Onderbreek de infusie. Hervat infusie indien opgelost of afgenomen tot graad 1, en vertraag de infusiesnelheid met 50%.
	Graad 3 of 4	Definitief stoppen
ALAT = alanineaminotransferase, ASAT = aspartaataminotransferase, HST = hormoonsubstitutie therapie, SJS = Stevens-Johnson-syndroom, TEN = toxische epidermale necrolyse, ULN = bovengrens normaal. ¹ Toxiciteitsgraden zijn volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). De graad van hypofysitis is volgens NCI-CTCAE v5.0. ² Hervat bij patiënten indien volledig of gedeeltelijk opgelost (graad 0 tot 1) na het afbouwen van corticosteroiden gedurende ten minste 1 maand. Stop definitief indien niet volledig of gedeeltelijk opgelost binnen 12 weken na aanvang van de corticosteroiden of als het niet mogelijk is om prednison te verminderen tot ≤ 10 mg/dag (of gelijkwaardig) binnen 12 weken na aanvang van de corticosteroiden. ³ Aanbevolen wordt een aanvangsdosis van 1 tot 2 mg/kg prednison per dag of gelijkwaardig, gevolgd door een afbouw tot ≤ 10 mg/dag (of gelijkwaardig) gedurende ten minste 1 maand, behalve voor pneumonitis, waarvoor een aanvangsdosis van 2 tot 4 mg/kg/dag wordt aanbevolen.		

Speciale populaties

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tizveni bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van ≥ 65 jaar (zie rubriek 4.8).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. De gegevens van patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis zijn te beperkt om doseringsaanbevelingen voor deze populatie te doen (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. De gegevens van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn te beperkt om doseringsaanbevelingen voor deze populatie te doen (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Tizveni is alleen voor intraveneus gebruik. Het moet worden toegediend als een infuus en mag niet worden toegediend als een intraveneuze push of eenmalige bolusinjectie. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De eerste infusie moet worden toegediend over een periode van 60 minuten. Als dit goed wordt verdragen, kunnen de volgende infusies worden toegediend over een periode van 30 minuten. De infusie moet worden toegediend via een intraveneuze lijn met een steriel, niet-pyrogeen, eiwitarm inline- of add-on-filter van 0,2 of 0,22 micron.

Andere geneesmiddelen mogen niet worden gemengd of gelijktijdig worden toegediend via dezelfde infuuslijn.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Patiëntenkaart

Patiënten die met Tizveni worden behandeld, moeten de patiëntenkaart krijgen om te worden geïnformeerd over de risico's van immuungerelateerde bijwerkingen tijdens de behandeling met Tizveni (zie ook de bijsluiter).

De voorschrijver moet de risico's van immuungerelateerde bijwerkingen tijdens de behandeling met Tizveni bespreken met de patiënt.

Immuungerelateerde bijwerkingen

Tijdens de behandeling met tislelizumab zijn immuungerelateerde bijwerkingen gemeld, waaronder fatale gevallen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze voorvallen verbeterden met onderbreking van tislelizumab, toediening van corticosteroïden en/of ondersteunende zorg. Immuungerelateerde bijwerkingen zijn ook gemeld na de laatste dosis tislelizumab. Immuungerelateerde bijwerkingen die meer dan één lichaamssysteem beïnvloeden, kunnen tegelijkertijd optreden.

Bij een vermoeden van immuungerelateerde bijwerkingen moet worden gezorgd voor een adequate evaluatie om de etiologie te bevestigen of alternatieve etiologieën, waaronder infectie, uit te sluiten. Afhankelijk van de ernst van de bijwerking moet tislelizumab worden onderbroken en moeten corticosteroïden worden toegediend (zie rubriek 4.2). Op grond van beperkte gegevens uit klinische onderzoeken kan de toediening van andere systemische immunosuppressiva worden overwogen bij patiënten bij wie de immuungerelateerde bijwerkingen niet onder controle zijn door het gebruik van corticosteroïden (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Na verbetering tot graad ≤ 1 moet worden begonnen met het afbouwen van de corticosteroïden en moet dit minstens 1 maand worden voortgezet.

Immuungerelateerde pneumonitis

Immuungerelateerde pneumonitis, waaronder fatale gevallen, is gemeld bij patiënten die tislelizumab kregen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van pneumonitis. Patiënten met verdenking op pneumonitis moeten worden onderzocht met radiografische beelden en infectieuze of ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

Patiënten met immuungerelateerde pneumonitis moeten worden behandeld volgens de behandelingsaanpassingen zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde hepatitis

Immuungerelateerde hepatitis, waaronder fatale gevallen, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hepatitis en veranderingen in de leverfunctie. Leverfunctietests moeten worden uitgevoerd bij aanvang en periodiek tijdens de behandeling.

Patiënten met immuungerelateerde hepatitis moeten worden behandeld volgens de behandelingsaanpassingen zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde huidreacties

Immuungerelateerde huiduitslag of dermatitis zijn gemeld bij patiënten die tislelizumab kregen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op vermoedelijke huidreacties en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Afhankelijk van de ernst van de huidbijwerkingen moet tislelizumab worden onderbroken of definitief worden gestaakt, zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Gevalen van ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) zijn gemeld bij patiënten die tislelizumab kregen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van SCAR's (bv. een prodroom van koorts, griepachtige symptomen, slijmvlieslaesies of progressieve huiduitslag) en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Bij verdenking op SCAR's (waaronder ernstige erythema multiforme [EM], SJS of TEN) moet tislelizumab worden onderbroken en moet de patiënt voor beoordeling en behandeling worden doorverwezen naar gespecialiseerde zorg. Indien SCAR's, waaronder SJS of TEN, worden bevestigd, moet tislelizumab definitief worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde colitis

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab is immuungerelateerde colitis gemeld, vaak gepaard gaand met diarree. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van colitis. Infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

Patiënten met immuungerelateerde colitis moeten worden behandeld volgens de behandelingsaanpassingen zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Immuungerelateerde endocrinopathieën, waaronder schildklierafwijkingen, bijnierinsufficiëntie, hypofysitis en diabetes mellitus type 1 zijn gemeld bij patiënten die met tislelizumab werden behandeld. Hiervoor kan een ondersteunende behandeling nodig zijn, afhankelijk van de specifieke endocriene stoornis. Bij immuungerelateerde endocrinopathieën kan langdurige hormoonsubstitutie therapie (HST) noodzakelijk zijn.

Patiënten met immuungerelateerde endocrinopathieën moeten worden behandeld volgens de behandelingsaanpassingen zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Schildklierandoeningen

Schildklierandoeningen, waaronder thyreoïditis, hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab. Patiënten moeten (bij het begin van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en indien geïndiceerd op basis van klinische evaluatie) worden gecontroleerd op veranderingen in de schildklierfunctie en klinische tekenen en symptomen van schildklierandoeningen. Hypothyreoïdie kan worden behandeld met HST zonder onderbreking van de behandeling en zonder corticosteroiden. Hyperthyreoïdie kan symptomatisch worden behandeld (zie rubriek 4.2).

Bijnierinsufficiëntie

Bijnierinsufficiëntie is gemeld bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bijnierinsufficiëntie. Het monitoren van de bijnierfunctie en de hormoonspiegels moet worden overwogen. Corticosteroiden en HST moeten worden toegediend zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2).

Hypofysitis

Hypofysitis is gemeld bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hypofysitis/hypopituitarisme. Controle van de hypofysefunctie en de hormoonspiegels moet worden overwogen. Corticosteroïden en HST moeten worden toegediend zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2).

Diabetes mellitus type 1

Diabetes mellitus type 1, waaronder diabetische ketoacidose, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab. Patiënten moeten worden gecontroleerd op hyperglykemie en andere tekenen en symptomen van diabetes. Bij diabetes type 1 moet insuline worden toegediend. Bij patiënten met ernstige hyperglykemie of ketoacidose (graad ≥ 3) moet tislelizumab worden onderbroken en moet een antihyperglykemische behandeling worden toegediend (zie rubriek 4.2). De behandeling met tislelizumab kan worden hervat wanneer metabole controle is bereikt.

Immuungerelateerde nefritis met nierdisfunctie

Immuungerelateerde nefritis met nierdisfunctie is gemeld bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab. De patiënten moeten worden gecontroleerd op veranderingen in de nierfunctie (verhoogd serumcreatinine), en andere oorzaken van nierdisfunctie moeten worden uitgesloten.

Patiënten met immuungerelateerde nefritis met nierdisfunctie moeten worden behandeld volgens de behandelingsaanpassingen zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Andere immuungerelateerde bijwerkingen

Andere klinisch belangrijke immuungerelateerde bijwerkingen werden gemeld met tislelizumab: myositis, myocarditis, artritis, polymyalgia rheumatica, pericarditis en Guillain-Barré-syndroom (zie rubriek 4.8).

Patiënten met andere immuungerelateerde bijwerkingen moeten worden behandeld volgens de behandelingsaanpassingen zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Afstoting van een solide orgaantransplantaat

In de post-marketing-setting is melding gemaakt van afstoting van transplantaten van solide organen bij patiënten die zijn behandeld met PD-1-remmers. Een behandeling met tislelizumab kan het risico op afstoting verhogen bij ontvangers van transplantaten van solide organen. Bij deze patiënten moet het voordeel van de behandeling met tislelizumab worden afgewogen tegen het risico van mogelijke orgaanafstoting.

Infusiegerelateerde reacties

Ernstige infusiegerelateerde reacties (graad 3 of hoger) zijn gemeld bij patiënten die tislelizumab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties.

Infusiegerelateerde reacties moeten worden behandeld zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Patiënten uitgesloten van klinische onderzoeken

Patiënten met een van de volgende aandoeningen werden uitgesloten van klinische onderzoeken: ECOG-performancescore bij aanvang hoger dan of gelijk aan 2; actieve hersen- of leptomeningeale metastasen; actieve auto-immuunziekte of geschiedenis van auto-immuunziekte die kan recidiveren; een aandoening die systemische behandeling met corticosteroiden (> 10 mg/dag prednison of gelijkwaardig) of andere immunosuppressiva vereist binnen de 14 dagen voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling; actieve of onbehandelde hiv-infectie; onbehandelde dragers van hepatitis B of hepatitis C; geschiedenis van interstitiële longziekte; toediening van levend vaccin binnen de 14 dagen voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling; infectie die systemische therapie vereist binnen de 14 dagen voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling; geschiedenis van ernstige overgevoeligheid voor een ander monoklonaal antilichaam. Bij gebrek aan gegevens moet tislelizumab bij deze populaties met voorzichtigheid worden gebruikt na zorgvuldige afweging van het potentiële voordeel/risico op individuele basis.

Patiënten op een gecontroleerd natriumdiet

Elke ml van dit geneesmiddel bevat 0,069 mmol (of 1,6 mg) natrium. Dit geneesmiddel bevat 16 mg natrium per injectieflacon van 10 ml, overeenkomend met 0,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tislelizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat uit de circulatie wordt verwijderd door katabolisme. Daarom zijn er geen formele farmacokinetische interactiestudies uitgevoerd. Aangezien monoklonale antilichamen niet worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP)-enzymen of andere geneesmiddelenmetaboliserende enzymen, wordt niet verwacht dat remming of inductie van deze enzymen door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen de farmacokinetiek van tislelizumab zal beïnvloeden.

Het gebruik van systemische corticosteroiden en andere immunosuppressiva bij aanvang, vóór het starten van tislelizumab, met uitzondering van fysiologische doses systemisch corticosteroid (10 mg/dag prednison of equivalent), moet worden vermeden vanwege hun mogelijke invloed op de farmacodynamische activiteit en werkzaamheid. Systemische corticosteroiden en andere immunosuppressiva kunnen echter na het starten met tislelizumab worden gebruikt om immuungerelateerde bijwerkingen te behandelen (zie rubriek 4.4). Corticosteroiden kunnen ook worden gebruikt als premedicatie wanneer tislelizumab wordt gebruikt in combinatie met chemotherapie, als anti-emetische profylaxe en/of om chemotherapiegerelateerde bijwerkingen te verlichten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Tislelizumab mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen effectieve anticonceptie gebruiken, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met tislelizumab noodzakelijk maakt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis tislelizumab (methoden die resulteren in een zwangerschapspercentage van minder dan 1%).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tislelizumab bij zwangere vrouwen. Op grond van het werkingsmechanisme kan tislelizumab schade toebrengen aan de foetus wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw.

Er zijn geen voortplantingsstudies bij dieren uitgevoerd met tislelizumab. In modellen met drachtige muizen is echter aangetoond dat blokkade van de PD-1/PD-L1-signalering de tolerantie voor de foetus verstoort en leidt tot een verhoogd foetaal verlies.

Van menselijke IgG4 (immunoglobulinen) is bekend dat zij de placentabarière passeren. Daarom kan tislelizumab, een IgG4-variant, mogelijk van de moeder op de zich ontwikkelende foetus worden overgedragen. Vrouwen moeten worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor een foetus.

Tislelizumab mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met tislelizumab noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tislelizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Ook de effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen en op de melkproductie zijn onbekend.

Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen van Tizveni bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen, moet vrouwen worden geadviseerd geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis Tizveni.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van tislelizumab op de vruchtbaarheid. Met tislelizumab zijn geen onderzoeken naar de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd. Op basis van een 3 maanden durend onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening waren er geen opmerkelijke effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen bij cynomolgusapen wanneer tislelizumab gedurende 13 weken werd gegeven in doses van 3, 10 of 30 mg/kg om de 2 weken (7 toedieningen) (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tizveni heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten is vermoeidheid gemeld na toediening van tislelizumab (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van tislelizumab als monotherapie is gebaseerd op gepoolde gegevens van 1.534 patiënten met verschillende tumortypes, die 200 mg tislelizumab elke 3 weken kregen. De meest voorkomende bijwerkingen waren bloedarmoede (29,2%), vermoeidheid (22,9%) en aspartaataminotransferase verhoogd (20,9%). De meest voorkomende graad 3/4 bijwerkingen waren bloedarmoede (5,0%), longontsteking (4,2%), hyponatriëmie (2,7%), aspartaataminotransferase verhoogd (2,6%), bilirubine in bloed verhoogd (2,0%), pneumonitis (2,0%) en vermoeidheid (2,0%). Bij 1,2% van de patiënten traden bijwerkingen op die tot de dood leidden. De bijwerkingen die tot de dood leidden waren longontsteking (0,78%), hepatitis (0,13%), pneumonitis (0,07%), dyspneu (0,07%), verminderde eetlust (0,07%) en trombocytopenie (0,07%). Van de 1.534 patiënten werd 40,1% langer dan 6 maanden aan tislelizumab blootgesteld, en 22,2% langer dan 12 maanden.

De veiligheid van tislelizumab gegeven in combinatie met chemotherapie is gebaseerd op gegevens van 497 patiënten met NSCLC. De meest voorkomende bijwerkingen waren bloedarmoede (88,3%), neutropenie (86,5%), trombocytopenie (67,0%), alanineaminotransferase verhoogd (46,1%), vermoeidheid (43,1%), aspartaataminotransferase verhoogd (42,3%), misselijkheid (41,4%), verminderde eetlust (40,6%) en rash (26,4%). De meest voorkomende graad 3/4 bijwerkingen waren neutropenie (58,6%), trombocytopenie (18,3%), bloedarmoede (15,7%), longontsteking (5,0%), pneumonitis (3,4%), alanineaminotransferase verhoogd (3,2%), lymfopenie (2,8%), rash (2,6%) en vermoeidheid (2,2%). Bij 1,6% van de patiënten traden bijwerkingen op die tot de dood leidden. De bijwerkingen die tot de dood leidden waren pneumonitis (0,60%), dyspneu (0,40%), myocarditis (0,40%), longontsteking (0,20%) en hypokaliëmie (0,20%). Van de 497 patiënten werd 65,8% langer dan 6 maanden aan tislelizumab blootgesteld, en 37,8% langer dan 12 maanden.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die werden gemeld in de gepoolde gegevens van patiënten behandeld met Tizveni-monotherapie (n = 1.534) en in combinatie met chemotherapie (n = 497) staan weergegeven in tabel 2. De bijwerkingen zijn gerangschikt naar de systeem/orgaanklassen van MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende frequentie. De overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen met Tizveni als monotherapie (n = 1.534) en in combinatie met chemotherapie (n = 497)

	Tislelizumab-monotherapie n = 1.534	Tislelizumab plus chemotherapie n = 497
Bijwerkingen	Frequentie categorie (alle graden)	Frequentie categorie (alle graden)
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Pneumonie ¹	Vaak*	Zeer vaak*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Anemie ²	Zeer vaak	Zeer vaak
Trombocytopenie ³	Vaak*	Zeer vaak
Neutropenie ⁴	Vaak	Zeer vaak
Lymfopenie ⁵	Vaak	Zeer vaak
Endocriene aandoeningen		
Hypothyroïdie ⁶	Zeer vaak	Zeer vaak
Hyperthyroïdie ⁷	Vaak	Zeer vaak
Thyreïditis ⁸	Vaak	Soms
Bijnierinsufficiëntie ⁹	Soms	-
Hypofysitis ¹⁰	Zelden	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Hyperglykemie ¹¹	Vaak	Zeer vaak
Hyponatriëmie ¹²	Vaak	Zeer vaak
Hypokaliëmie ¹³	Vaak	Zeer vaak*
Diabetes mellitus ¹⁴	Soms	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen		
Guillain-Barré-syndroom	-	Soms
Oogaandoeningen		
Uveïtis ¹⁵	Soms	-
Hartaandoeningen		
Myocarditis ¹⁶	Soms	Vaak*
Pericarditis	Zelden	-

Bloedvataandoeningen		
Hypertensie	Vaak	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Hoesten	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspneu	Vaak*	Zeer vaak*
Pneumonitis ¹⁸	Vaak*	Zeer vaak*
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Misselijkheid	Vaak	Zeer vaak
Diarree ¹⁹	Vaak	Zeer vaak
Stomatitis ²⁰	Vaak	Vaak
Pancreatitis ²¹	Soms	Soms
Colitis ²²	Soms	Vaak
Lever- en galaandoeningen		
Hepatitis ²³	Vaak*	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Huiduitslag ²⁴	Zeer vaak	Zeer vaak
Pruritus	Zeer vaak	Vaak
Ernstige huidreacties ²⁵	Zelden	-
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Artralgie	Vaak	Zeer vaak
Myalgie	Vaak	Vaak
Myositis ²⁶	Soms	Soms
Artritis ²⁷	Soms	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen		
Nefritis ²⁸	Soms	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Vermoeidheid ²⁹	Zeer vaak	Zeer vaak
Verminderde eetlust	Zeer vaak*	Zeer vaak
Onderzoeken		
Aspartaataminotransferase verhoogd	Zeer vaak	Zeer vaak
Alanineaminotransferase verhoogd	Zeer vaak	Zeer vaak
Bloed bilirubine verhoogd ³⁰	Zeer vaak	Zeer vaak
Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Vaak	Zeer vaak
Bloed creatinine verhoogd	Vaak	Zeer vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		
Infusiegerelateerde reactie ³¹	Soms	Vaak

1	Pneumonie omvat de voorkeurstermen (PT's) pneumonie, onderste-luchtweginfectie, onderste-luchtweginfectie bacterieel, bacteriële pneumonie, pneumonie door schimmels en <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonie.
2	Anemie omvat de PT's anemie en hemoglobine verlaagd.
3	Trombocytopenie omvat de PT's trombocytopenie en plaatjestelling verlaagd.
4	Neutropenie omvat de PT's neutropenie en neutrofielentelling verlaagd.
5	Lymfopenie omvat de PT's lymfopenie, lymfocytentelling verlaagd en lymfocytenpercentage verlaagd.
6	Hypothyroïdie omvat de PT's hypothyroïdie, thyroxine vrij verlaagd, tri-jodothyronine vrij verlaagd, tri-jodothyronine verlaagd, primaire hypothyroïdie en thyroxine verlaagd.
7	Hyperthyroïdie omvat de PT's hyperthyroïdie, bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verlaagd, tri-jodothyronine vrij verhoogd, thyroxine vrij verhoogd, thyroxine verhoogd en tri-jodothyronine verhoogd.
8	Thyreoiditis omvat de PT's thyreoiditis, auto-immunitaire thyreoiditis en thyreoiditis subacuut.
9	Bijnierinsufficiëntie omvat de PT's bijnierinsufficiëntie en secundaire bijnierinsufficiëntie.
10	Hypofysitis omvat de PT's hypofysitis en hypopituïtarisme.
11	Hyperglykemie omvat de PT's hyperglykemie en glucose in bloed verhoogd.
12	Hyponatriëmie omvat de PT's hyponatriëmie en natrium in bloed verhoogd.
13	Hypokaliëmie omvat de PT's hypokaliëmie en kalium in bloed verhoogd.
14	Diabetes mellitus omvat de PT's diabetes mellitus, type 1 diabetes mellitus en latente auto-immune diabetes bij volwassenen.
15	Uveïtis omvat de PT's uveïtis en iritis.
16	Myocarditis omvat de PT's myocarditis, immuungemedieerde myocarditis en auto-immuunmyocarditis.
17	Hypertensie omvat de PT's hypertensie, bloeddruk verhoogd en essentiële hypertensie.
18	Pneumonitis omvat de PT's pneumonitis, immuungemedieerde longziekte, interstitiële longziekte en organiserende pneumonie.
19	Diarree omvat de PT's diarree en frequente darmbewegingen.
20	Stomatitis omvat de PT's stomatitis, mondulceratie en afte.
21	Pancreatitis omvat de PT's amylase verhoogd, lipase verhoogd en pancreatitis acuut.
22	Colitis omvat de PT's colitis en immuungemedieerde enterocolitis.
23	Hepatitis omvat de PT's hepatitis, leverfunctie afwijkend, immuungemedieerde hepatitis en leverletsel en auto-immunhepatitis.
24	Rash omvat de PT's rash, rash maculo-papulair, eczeem, rash erythemateus, dermatitis, dermatitis allergisch, rash papulair, urticaria, erytheem, huidexfoliatie, geneesmiddeleneruptie, rash vlekkelig, psoriasis, pustuleuze rash, acneïforme dermatitis, rash pruritus, lichenoid keratose, dermatitis van de hand, immuungemedieerde dermatitis, rash folliculair, acute febrile neutrofiele dermatose, erythema nodosum en pemfigoïd.
25	Ernstige huidreacties omvat erythema multiforme.
26	Myositis omvat de PT's myositis en immuungemedieerde myositis.
27	Artritis omvat de PT's artritis en immuungemedieerde artritis.
28	Nefritis omvat de PT's nefritis, focale segmentale glomerulosclerose en immuungemedieerde nefritis.
29	Vermoeidheid omvat de PT's vermoeidheid, asthenie, malaise en lethargie.
30	Bloed bilirubine verhoogd omvat de PT's bloed bilirubine verhoogd, bilirubine geconjugeerd verhoogd, bloed bilirubine niet-geconjugeerd verhoogd en hyperbilirubinemie.
31	Infusiegerelateerde reactie omvat de PT's infusiegerelateerde reactie en infusiegerelateerde overgevoeligheidsreactie.
*inclusief fatale uitkomsten	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De gegevens hieronder reflecteren informatie over significante bijwerkingen van tislelizumab als monotherapie in klinische onderzoeken. Details van de significante bijwerkingen van tislelizumab bij toediening in combinatie met chemotherapie worden weergegeven indien er klinisch relevante verschillen werden vastgesteld in vergelijking met tislelizumab-monotherapie.

Immuungerelateerde pneumonitis

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad immuungerelateerde pneumonitis op bij 4,3% van de patiënten, waaronder graad 1- (0,3%), graad 2- (2,0%), graad 3- (1,5%), graad 4- (0,3%) en graad 5- (0,2%) voorvallen.

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van de gebeurtenis was 3,2 maanden (spreiding: 1,0 dag tot 16,5 maanden), en de mediane duur van begin tot resolutie was 6,1 maanden (spreiding: 1,0+ dag tot 22,8+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 1,8% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 1,8% van de patiënten. Pneumonitis verdween bij 45,5% van de patiënten.

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad pneumonitis vaker op bij patiënten met een voorgeschiedenis van eerdere thoraxbestraling (6,3%) dan bij patiënten die geen eerdere thoraxbestraling hadden ondergaan (2,8%).

Pneumonitis trad op bij 9,1% van de patiënten met NSCLC die werden behandeld met tislelizumab in combinatie met chemotherapie. Bij patiënten met NSCLC die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad pneumonitis bij 6,0% van de patiënten op.

Immuungerelateerde hepatitis

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad immuungerelateerde hepatitis op bij 1,7% van de patiënten, waaronder graad 1- (0,1%), graad 2- (0,5%), graad 3- (0,9%), graad 4- (0,1%) en graad 5- (0,1%) voorvallen.

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van de gebeurtenis was 31,0 dagen (spreiding: 8,0 dag tot 13,1 maanden), en de mediane duur van begin tot resolutie was 2,0 maanden (spreiding: 1,0 dag tot 37,9+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,4% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd bij 1,0% van de patiënten onderbroken vanwege immuungerelateerde hepatitis. Hepatitis verdween bij 50,0% van de patiënten.

Immuungerelateerde huidbijwerkingen

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie traden immuungerelateerde huidbijwerkingen op bij 1,8% van de patiënten, waaronder graad 1- (0,4%), graad 2- (0,8%), graad 3- (0,3%) en graad 4- (0,3%) voorvallen.

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van de gebeurtenis was 2,5 maanden (spreiding: 7,0 dagen tot 11,6 maanden). De mediane duur van begin tot resolutie was 11,2 maanden (spreiding: 4,0 dagen tot 34,0+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,3% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,5% van de patiënten. Huidbijwerkingen verdwenen bij 51,9% van de patiënten.

Immuungerelateerde colitis

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad immuungerelateerde colitis op bij 0,7% van de patiënten, waaronder graad 2- (0,6%) en graad 3- (0,1%) voorvallen.

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van de gebeurtenis was 6,0 maanden (spreiding: 12,0 dagen tot 14,4 maanden), en de mediane duur van begin tot resolutie was 28,0 dagen (spreiding: 9,0 dagen tot 3,6 maanden). Tislelizumab werd bij geen enkele patiënt permanent gestaakt en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,6% van de patiënten. Colitis verdween bij 81,8% van de patiënten.

Immuungerelateerde myositis/rabdomyolyse

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad immuungerelateerde myositis/rabdomyolyse op bij 0,9% van de patiënten, waaronder graad 1- (0,2%), graad 2- (0,3%), graad 3- (0,3%) en graad 4- (0,1%) voorvallen.

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van de gebeurtenis was 1,8 maanden (spreiding: 15,0 dagen tot 17,6 maanden), en de mediane duur van begin tot resolutie was 2,1 maanden (spreiding: 5,0 dagen tot 11,2+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,2% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,7% van de patiënten. Myositis/rabdomyolyse verdween bij 57,1% van de patiënten.

Immuungerelateerde endocrinopathieën Schildklieraandoeningen

Hypothyreoïdie:

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad hypothyreoïdie op bij 7,6% van de patiënten, waaronder graad 1- (1,4%), graad 2 (6,1%) en graad 4- (0,1%) voorvallen.

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van de gebeurtenis was 3,7 maanden (spreiding: 0 dagen tot 16,6 maanden). De mediane duur van het begin tot resolutie was 15,2 maanden (spreiding: 12,0 dagen tot 28,6+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd bij geen enkele patiënt permanent gestaakt en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,4% van de patiënten. Hypothyreoïdie verdween bij 31,9% van de patiënten.

Hyperthyreoïdie:

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad hyperthyreoïdie op bij 0,3% van de patiënten, waaronder graad 1- (0,1%) en graad 2- (0,3%) voorvallen.

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van de gebeurtenis was 31,0 dagen (spreiding: 19,0 dagen tot 14,5 maanden). De mediane duur van begin tot resolutie was 1,4 maanden (spreiding: 22,0 dagen tot 4,0+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,1% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd bij geen enkele patiënt onderbroken. Hyperthyreoïdie verdween bij 80,0% van de patiënten.

Thyreoïditis:

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad thyreoïditis op bij 0,8% van de patiënten, waaronder graad 1- (0,2%) en graad 2- (0,6%) voorvallen.

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van de gebeurtenis was 2,0 maanden (spreiding: 20,0 dagen tot 20,6 maanden). De mediane duur van begin tot resolutie kon op basis van de op dat moment beschikbare gegevens niet worden geëvalueerd (spreiding: 22,0 dagen tot 23,1+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd bij geen enkele patiënt permanent gestaakt en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,1% van de patiënten. Thyreoïditis verdween bij 16,7% van de patiënten.

Bijnierinsufficiëntie

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad bijnierinsufficiëntie op bij 0,3% van de patiënten, waaronder graad 2- (0,1%), graad 3- (0,1%) en graad 4- (0,1%) voorvallen.

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van de gebeurtenis was 3,1 maanden (spreiding: 1,3 maanden tot 11,6 maanden). De mediane duur van het begin tot resolutie kon op basis van de op dat moment beschikbare gegevens niet worden geëvalueerd (spreiding: 1 maand tot 6,5+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd bij geen enkele patiënt permanent gestaakt en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,2% van de patiënten. Bijnierinsufficiëntie verdween bij 25,0% van de patiënten.

Hypofysitis

Bij patiënten behandeld met tislelizumab als monotherapie trad hypopituitarisme (graad 2) op bij 0,1% van de patiënten.

Diabetes mellitus type 1

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad diabetes mellitus type 1 op bij 0,4% van de patiënten, waaronder graad 1- (0,1%) en graad 3- (0,3%) voorvallen.

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van de gebeurtenis was 2,5 maand (spreiding: 33,0 dagen tot 13,8 maanden). De mediane duur van begin tot resolutie kon op basis van de op dat moment beschikbare gegevens niet worden geëvalueerd (spreiding: 4,0 dagen tot 19,9+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,1% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,1% van de patiënten. Diabetes mellitus type 1 verdween bij 16,7% van de patiënten.

Immuungerelateerde nefritis en nierdisfunctie

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad immuungerelateerde nefritis en nierdisfunctie op bij 0,7% van de patiënten, waaronder graad 2- (0,3%), graad 3- (0,2%), graad 4- (0,1%) en graad 5- (0,1%) voorvallen.

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van de gebeurtenis was 1,2 maanden (spreiding: 3,0 dagen tot 5,7 maanden). De mediane duur van begin tot resolutie was 1,9 maanden (spreiding: 3,0+ dagen tot 16,2+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,3% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,3% van de patiënten. Immuungerelateerde nefritis en nierdisfunctie verdwenen bij 50,0% van de patiënten.

Immuungerelateerde myocarditis

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad immuungerelateerde myocarditis op bij 0,5% van de patiënten, waaronder graad 1- (0,1%), graad 2- (0,1%), graad 3- (0,2%) en graad 4- (0,1%) voorvallen.

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van de gebeurtenis was 1,6 maanden (spreiding: 14,0 dagen tot 6,1 maanden), en de mediane duur van begin tot resolutie was 5,1 maanden (spreiding: 4,0 dagen tot 7,6 maanden). Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,3% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,2% van de patiënten. Myocarditis verdween bij 57,1% van de patiënten.

Myocarditis trad op bij 1,4% van de patiënten die werden behandeld met tislelizumab in combinatie met chemotherapie, waaronder graad 5 (0,4%).

Infusiegerelateerde reacties

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie traden infusiegerelateerde reacties op bij 3,5% van de patiënten, waaronder graad 3- (0,3%) voorvallen. Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,1% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,5% van de patiënten.

Laboratoriumafwijkingen

Bij patiënten die met tislelizumab als monotherapie werden behandeld, was het aandeel patiënten waarbij ten opzichte van de uitgangswaarde een verandering tot graad 3- of 4-laboratoriumafwijking optrad als volgt: 0,1% voor verhoogde hemoglobine, 4,4% voor verlaagde hemoglobine, 0,9% voor verlaagde leukocyten, 8,5% voor verlaagde lymfocyten, 0,07% voor verhoogde lymfocyten, 1,7% voor verlaagde neutrofielen, 1,1% voor verlaagde bloedplaatjes, 2,0% voor verhoogde alanineaminotransferase, 0,4% voor verlaagd albumine, 2,3% voor verhoogde alkalische fosfatase, 3,2% voor verhoogde aspartaataminotransferase, 2,2% voor verhoogd bilirubine, 2,0% voor verhoogde creatinekinase, 0,9% voor verhoogd creatinine, 0,9% voor verhoogd kalium, 2,2% voor verlaagd kalium, 0,1% voor verhoogd natrium, 5,7% voor verlaagd natrium.

Bij patiënten die met tislelizumab in combinatie met chemotherapie werden behandeld, was het aandeel patiënten waarbij ten opzichte van de uitgangswaarde een verandering tot graad 3- of 4-laboratoriumafwijking optrad als volgt: 14,2% voor verlaagde hemoglobine, 17,3% voor verlaagde leukocyten, 41,2% voor verlaagde neutrofielen, 4,6% voor verlaagde bloedplaatjes, 3,1% voor verhoogde alanineaminotransferase, 0,9% voor verhoogde alkalische fosfatase, 3,4% voor verhoogde aspartaataminotransferase, 0,6% voor verhoogd bilirubine, 1,6% voor verhoogde creatinekinase, 2,5% voor verhoogd creatinine, 2,8% voor verhoogd kalium, 10,2% voor verlaagd kalium, 0,6% voor verhoogd natrium, 18,9% voor verlaagd natrium.

Immunogeniciteit

Van de 1.916 patiënten bij wie antilichamen tegen geneesmiddelen (antidrugs antilichamen, ADA) evalueerbaar waren en die werden behandeld met de aanbevolen dosis van 200 mg eenmaal per 3 weken, testte 18,3% van de patiënten positief voor behandelingsgerelateerde ADA, en neutraliserende antilichamen (NAbs) werden gedetecteerd bij 0,9% van de patiënten. Uit populatiefarmacokinetische analyse bleek dat de ADA-status een statistisch significante covariabele was voor de klaring; de aanwezigheid van behandelingsgerelateerde ADA tegen tislelizumab lijkt echter geen klinisch relevante invloed te hebben op de farmacokinetiek of werkzaamheid.

Van de voor ADA beoordeelbare patiënten zijn de volgende percentages bijwerkingen (AE's) waargenomen voor respectievelijk de ADA-positieve populatie in vergelijking met de ADA-negatieve populatie: graad ≥ 3 AE's 50,9% vs. 39,3%, ernstige bijwerkingen (SAE's) 37,1% vs. 29,7%, AE's leidend tot stopzetting van de behandeling 10,8% vs. 10,2%: (voor monotherapie); graad ≥ 3 AE's 85,6% vs. 78,2%, SAE's 45,9% vs. 38,2%, AE's leidend tot stopzetting van de behandeling 13,5% vs. 13,3% (voor combinatietherapie). Patiënten bij wie tijdens de behandeling optredende ADA ontstonden, hadden in het algemeen een slechtere algehele gezondheid en hadden ziektekenmerken bij de baseline die de interpretatie van de veiligheidsanalyse kunnen verstoren. Beschikbare gegevens bieden geen mogelijkheid tot definitieve conclusies over mogelijke patronen van bijwerkingen van het geneesmiddel.

Ouderen

In het algemeen werden tussen patiënten van < 65 jaar en patiënten tussen 65 en 74 jaar geen verschillen in veiligheid waargenomen met tislelizumab als monotherapie. De gegevens voor patiënten van 75 jaar en ouder zijn te beperkt om conclusies te trekken over deze populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met tislelizumab. In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bijwerkingen en moet onmiddellijk een passende symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Monoklonale antilichamen en conjugaten met antilichamen, ATC-code: L01FF09

Werkingsmechanisme

Tislelizumab is een gehumaniseerd immunoglobuline G4 (IgG4)-variant monoklonaal antilichaam tegen PD-1, dat bindt aan het extracellulaire domein van menselijk PD-1. In in-vitroassays met cellen blokkeert tislelizumab competitief de binding van zowel PD-L1 als PD-L2, waarbij PD-1-gemedieerde negatieve signalering wordt geremd en de functionele activiteit in T-cellen wordt verhoogd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Niet-kleincellige longkanker

Eerstelijnsbehandeling van niet-plaveiselcel-NSCLC: BGB-A317-304

BGB-A317-304 was een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch fase III-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van tislelizumab in combinatie met platina-pemetrexed versus platina-pemetrexed alleen als eerstelijnsbehandeling voor chemotherapie-naïeve patiënten met lokaal gevorderde niet-plaveiselcel-NSCLC die niet in aanmerking kwamen voor chirurgische resectie of op platina gebaseerde chemoradiatie, of met gemetastaseerde niet-plaveiselcel-NSCLC.

De studie sloot patiënten uit met actieve hersen- of leptomeningeale metastasen, met bekende EGFR-mutaties of ALK-translocaties die gevoelig zijn voor beschikbare doelgerichte remmende therapie, met actieve auto-immuunziekte, of met een aandoening waarvoor systemische behandeling met corticosteroiden (> 10 mg prednison per dag of gelijkwaardig) of andere immunosuppressiva nodig is.

In totaal werden 334 patiënten gerandomiseerd (2:1) om tislelizumab 200 mg te ontvangen in combinatie met pemetrexed 500 mg/m² en carboplatine AUC 5 mg/ml/min of cisplatine 75 mg/m² (T+PP-arm, n = 223) of pemetrexed 500 mg/m² en carboplatine AUC 5 mg/ml/min of cisplatine 75 mg/m² (PP-arm, n = 111). De keuze van de platina (cisplatine of carboplatine) was aan de onderzoeker.

De behandeling werd toegediend in een cyclus van 3 weken. Na de toediening van 4, 5 of 6 cycli chemotherapie of tislelizumab gecombineerd met chemotherapie naar inzicht van de onderzoeker, kregen patiënten in de T+PP-arm tislelizumab 200 mg gecombineerd met pemetrexed 500 mg/m² in een 3-weekse cyclus tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit; patiënten in de PP-arm ontvingen alleen pemetrexed 500 mg/m² tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit, en degenen met progressie van de ziekte bevestigd door de onafhankelijke beoordelingscommissie (Independent Review Committee, IRC) kregen de optie om over te stappen naar monotherapie met tislelizumab in een 3-weekse cyclus.

De randomisatie werd gestratificeerd op basis van PD-L1-expressie in tumorcellen (TC) (< 1% versus 1% t/m 49% versus ≥ 50%) en ziektestadium (IIIB versus IV), zoals ingedeeld volgens de 7e editie van de Cancer Staging Manual van de American Joint Committee on Cancer (AJCC). Expressie van PD-L1 werd beoordeeld in een centraal laboratorium met behulp van de Ventana PD-L1 (SP263)-assay die aankleuring van PD-L1 herkende op tumorcellen. Gedurende de eerste 6 maanden werd de tumor elke 6 weken beoordeeld, daarna gedurende de volgende 6 maanden elke 9 weken en vervolgens elke 12 weken.

De kenmerken van patiënten in onderzoek BGB-A317-304 bij aanvang waren: mediane leeftijd 61 jaar (bereik: 25 tot 75), 29% 65 jaar of ouder; 74% man; 100% Aziatisch (allen ingeschreven in China); 23,4% met een ECOG-PS van 0 en 76,6% met een ECOG-PS van 1; 18,3% met ziektestadium IIIB; 26,6% met onbekende status voor ALK-translocaties en 73,4% met negatieve ALK-translocaties; 36,2% nooit-rokers; 5,4% met hersenmetastasen. De kenmerken leeftijd, geslacht, ECOG-PS, stadium, rookstatus, PD-L1 TC-score en eerdere antikankerbehandelingen waren in evenwicht tussen de behandelingsarmen.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was progressievrije overleving (PFS) volgens RECIST v1.1 door de IRC in de intent-to-treat (ITT)-analyse. De secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren de totale overleving (OS), het objectieve responspercentage (ORR) en de duur van de respons (DoR) volgens de IRC en volgens de onderzoeker.

De studie heeft bij de interimanalyse (gegevens cut-off-datum 23 jan 2020 en een mediane duur van de studiefollow-up van 9,8 maanden) het primaire eindpunt gehaald, waarbij met T+PP een statistisch significante verbetering in PFS werd aangetoond ten opzichte van PP. De gestratificeerde hazardratio was 0,65 (95%-BI: 0,47; 0,91; $p = 0,0054$), met een mediane PFS van 9,7 maanden met T+PP en 7,6 maanden met PP.

De werkzaamheidsresultaten van de definitieve analyse (gegevens cut-off-datum 26 okt 2020 en een mediane duur van de studiefollow-up van 16,1 maanden) waren in overeenstemming met die van de interimanalyse.

Van de 334 patiënten in onderzoek BGB-A317-304 hadden 110 (33,0%) van de patiënten $\geq 50\%$ PD-L1-tumorcelexpressie. Van hen zaten 74 patiënten in de groep met tislelizumab en chemotherapie en 36 patiënten in de groep met placebo en chemotherapie. De werkzaamheidsresultaten van de patiënten met $\geq 50\%$ PD-L1-tumorcelexpressie uit de definitieve analyse staan weergegeven in tabel 3 en de Kaplan-Meier-curve voor PFS en OS wordt gepresenteerd in respectievelijk figuur 1 en 2.

Tabel 3 Werkzaamheidsresultaten in BGB-A317-304 bij patiënten met PD-L1-expressie $\geq 50\%$

Eindpunt	Tislelizumab + pemetrexed + platina (n = 74)	Pemetrexed + platina (n = 36)
PFS		
Voorvallen, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Mediane PFS (maanden) (95%-BI)	14,6 (11,5; NE)	4,6 (3,5; 9,7)
Gestratificeerde hazardratio ^{a, b} (95%-BI)	0,31 (0,18; 0,55)	
OS		
Overlijdensgevallen, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Mediane OS (maanden) (95%-BI)	NE (NE; NE)	13,1 (5,6; NE)
Gestratificeerde hazardratio ^{a, b} (95%-BI)	0,39 (0,22; 0,71)	
Beste totale respons, n (%)^b		
ORR^b, n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95%-BI ^c	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
CR, n (%)	7 (9,5)	0 (0,0)
PR, n (%)	45 (60,8)	11 (30,6)
DoR^b		
Mediane DoR (maanden) (95%-BI)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)

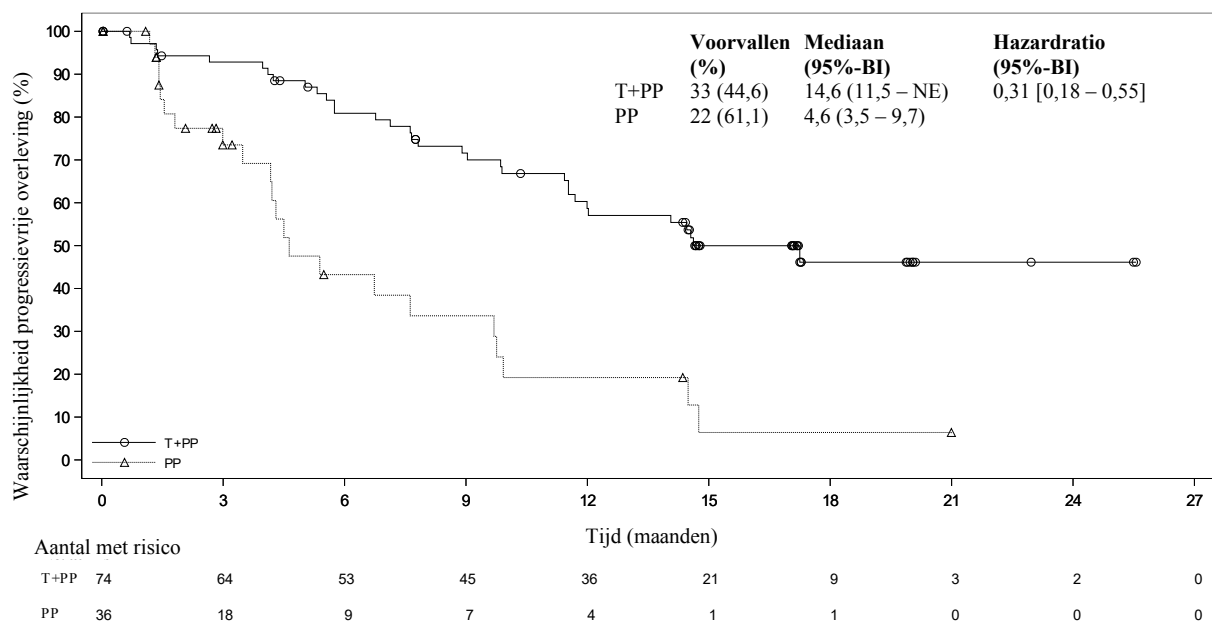
PFS = progressievrije overleving (progression-free survival); BI = betrouwbaarheidsinterval; OS = algehele overleving (overall survival); ORR = objectieve responspercentage (objective response rate); CR = complete respons; PR = partiële respons; DoR = responsduur (duration of response); NE = niet te schatten (not estimable). De medianen werden geschat met de Kaplan-Meier-methode en de 95%-BI's werden geschat volgens de methode van Brookmeyer en Crowley.

^a De hazardratio werd geschat op basis van het gestratificeerde Cox-model met de pemetrexed+platina-groep als referentiegroep en gestratificeerd op ziektestadium (IIIB vs. IV).

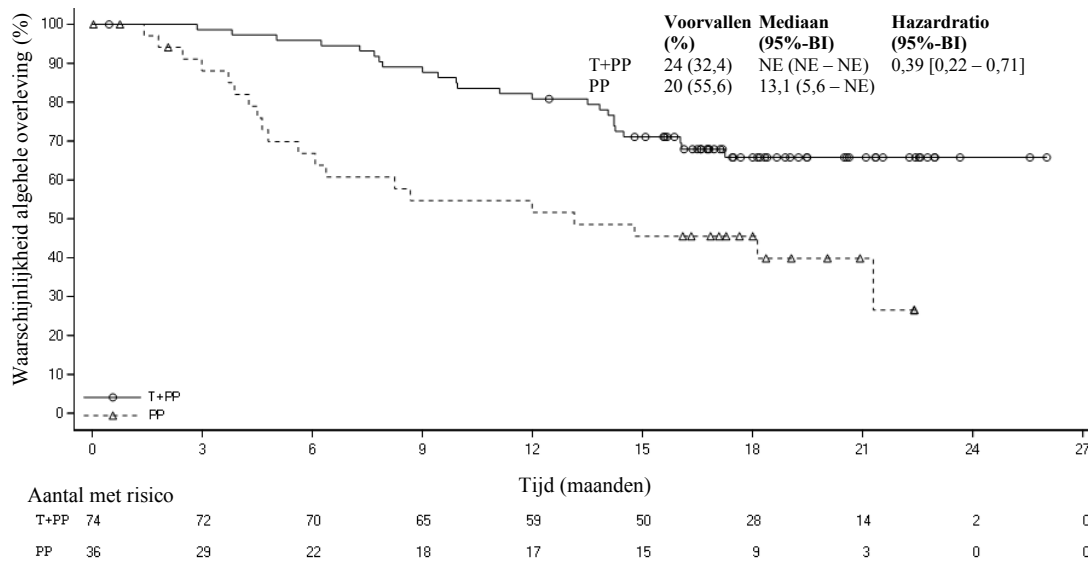
^b PFS was gebaseerd op IRC-beoordeling en ORR/DoR waren gebaseerd op de bevestigde respons volgens IRC.

^c 95%-BI werd berekend met de Clopper-Pearson-methode.

Figuur 1 Kaplan-Meier plot van PFS in BGB-A317-304 bij patiënten met PD-L1 $\geq 50\%$



Figuur 2 Kaplan-Meier plot van OS in BGB-A317-304 bij patiënten met PD-L1 ≥ 50%



Eerstelijnsbehandeling van plaveiselcel-NSCLC: BGB-A317-307

BGB-A317-307 was een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch fase III-onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van tislelizumab in combinatie met paclitaxel plus carboplatine of nab-paclitaxel plus carboplatine te vergelijken met die van paclitaxel plus carboplatine alleen als eerstelijnsbehandeling voor chemotherapie-naïeve patiënten met ofwel lokaal gevorderde plaveiselcel-NSCLC die niet in aanmerking kwamen voor chirurgische resectie of op platina gebaseerde chemoradiatie, of met gemetastaseerde plaveiselcel-NSCLC.

De studie sloot patiënten uit met actieve hersen- of leptomeningeale metastasen, met bekende EGFR-mutaties of ALK-translocaties die gevoelig zijn voor beschikbare doelgerichte remmende therapie, met actieve auto-immuunziekte, of met een aandoening waarvoor systemische behandeling met corticosteroiden (> 10 mg prednison per dag of gelijkwaardig) of andere immunosuppressieve behandeling nodig is.

In totaal werden 360 patiënten gerandomiseerd (1:1:1) om tislelizumab 200 mg te krijgen in combinatie met paclitaxel 175 mg/m² en carboplatine AUC 5 mg/ml/min (T+PC-arm, n = 120), of tislelizumab 200 mg gecombineerd met nab-paclitaxel 100 mg/m² en carboplatine AUC 5 mg/ml/min (T+nPC-arm, n = 119), of paclitaxel 175 mg/m² en carboplatine AUC 5 mg/ml/min (PC-arm, n = 121).

De behandeling werd toegediend in een 3-weekse cyclus, totdat de patiënt 4 tot 6 cycli chemotherapie of tislelizumab in combinatie met chemotherapie naar beoordeling van de onderzoeker had voltooid. Patiënten in de T+nPC-arm en de T+PC-arm kregen tislelizumab tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten in de PC-arm met ziekteprogressie kregen de optie om over te stappen naar monotherapie met tislelizumab in een 3-weekse cyclus.

De randomisatie werd gestratificeerd op basis van PD-L1-expressie in tumorcellen (TC) (< 1% versus 1% t/m 49% versus ≥ 50%) en tumorstadium (IIIB versus IV), zoals ingedeeld volgens de 7e editie van de Cancer Staging Manual van het American Joint Committee on Cancer (AJCC). Expressie van PD-L1 werd beoordeeld in een centraal laboratorium met behulp van de Ventana PD-L1 (SP263)-assay die aankleuring van PD-L1 herkende op tumorcellen. Gedurende de eerste 6 maanden werd de tumor elke 6 weken beoordeeld, daarna gedurende de rest van het eerste jaar elke 9 weken en vervolgens elke 12 weken tot ziekteprogressie.

De kenmerken van de onderzoekspopulatie bij aanvang waren: mediane leeftijd 62,0 jaar (bereik: 34 tot 74), 35,3% leeftijd 65 jaar of ouder; 91,7% man; 100% Aziatisch (allemaal ingeschreven in China), 23,6% met een ECOG-PS van 0 en 76,4% met een ECOG-PS van 1; 33,9% gediagnosticeerd met stadium IIIB en 66,1% met stadium IV bij aanvang; 16,4% nooit-rokers; 38,3% met PD-L1-TC-score < 1%, 25,3% met PD-L1-TC score \geq 1% en \leq 49%, 34,7% met PD-L1-TC-score \geq 50%. De kenmerken leeftijd, geslacht, ECOG-PS, stadium, rookstatus, PD-L1-TC-score en eerdere antikankerbehandelingen waren in evenwicht tussen de behandelingsarmen.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door de IRC volgens RECIST v1.1 in de ITT-analyse die vervolgens in de arm T+PC en de arm T+nPC moest worden getest versus PC. De secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren de totale overleving (OS), het objectieve responspercentage (ORR) en de duur van de respons (DoR) volgens de IRC en volgens de onderzoeker.

De studie heeft bij de interimanalyse (gegevens cut-off-datum 06 dec 2019 en een mediane duur van de studiefollow-up van 8,4 maanden) het primaire eindpunt gehaald, waarbij statistisch significante verbeteringen in PFS werden aangetoond met tislelizumab in combinatie met paclitaxel en carboplatine (T+PC-arm) en met tislelizumab in combinatie met nab-paclitaxel en carboplatine (T+nPC-arm) in vergelijking met paclitaxel en carboplatine alleen (PC-arm). De gestratificeerde HR (T+PC-arm versus PC-arm) was 0,48 (95%-BI: 0,34; 0,69; $p < 0,0001$). De gestratificeerde HR (T+nPC-arm versus PC-arm) was 0,45 (95%-BI: 0,32; 0,64; $p < 0,0001$). De mediane PFS was 7,6 maanden in de T+PC-arm, 7,6 maanden in de T+nPC-arm en 5,4 maanden in de PC-arm.

De definitieve analyse (gegevens cut-off-datum 30 sept 2020 en een mediane duur van de studiefollow-up van 16,7 maanden) toonde de consistente resultaten van de interimanalyse.

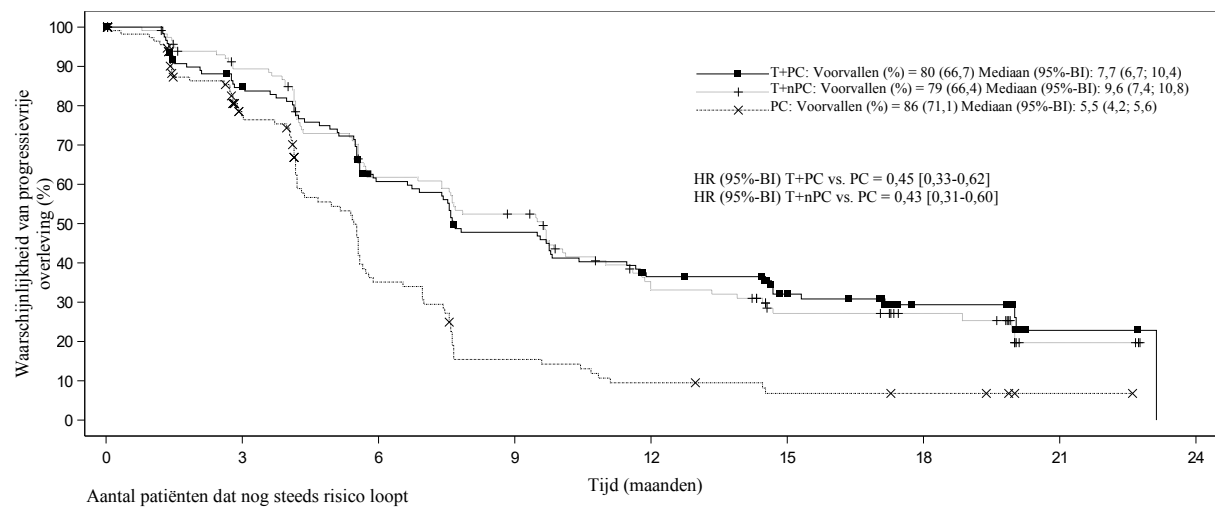
De werkzaamheidsresultaten voor de definitieve analyse staan weergegeven in tabel 4, figuur 3 en figuur 4.

Tabel 4 Werkzaamheidsresultaten in BGB-A317-307

Eindpunt	Tislelizumab + paclitaxel + carboplatine (n = 120)	Tislelizumab + nab-paclitaxel + carboplatine (n = 119)	Paclitaxel + carboplatine (n = 121)
PFS			
Voorvallen, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Mediane PFS (maanden) (95%-BI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Gestratificeerde hazardratio ^a (95%-BI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
OS			
Overlijdensgevallen, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Mediane OS (maanden) (95%-BI)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Gestratificeerde hazardratio (95%-BI)	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%-BI	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
CR, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
PR, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
DoR^b			
Mediane DoR (maanden) (95%-BI)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)
PFS = progressievrije overleving (progression-free survival); BI = betrouwbaarheidsinterval; OS = algehele overleving (overall survival); ORR = objectieve responspercentage (objective response rate); CR = complete respons; PR = partiële respons; DoR = responsduur (duration of response); NE = niet te schatten (not estimable).			
^a Gestratificeerd naar stratificatiefactoren: ziektestadium (IIIB versus IV) en PD-L1-expressie in tumorcel (\geq 50% TC versus 1% t/m 49% TC versus < 1% TC).			
^b PFS was gebaseerd op IRC-beoordeling en ORR/DoR waren gebaseerd op de bevestigde respons volgens IRC.			

Figuur 3 Kaplan-Meier plot van PFS in BGB-A317-307 door IRC

T+PC-arm versus T+nPC-arm versus PC-arm

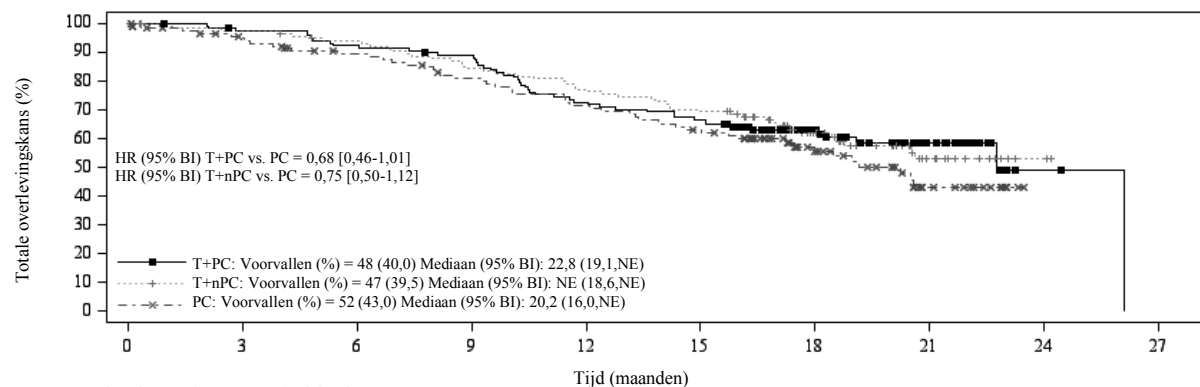


Tijdstip	0	3	6	9	12	15	18	21	24
T+PC	120	97	66	51	37	27	13	2	0
T+nPC	119	99	66	55	31	20	15	3	0
PC	121	74	31	13	8	5	4	1	0

BI = betrouwbaarheidsinterval; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatine; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatine; PC = paclitaxel+carboplatine.

Figuur 4 Kaplan-Meier plot van OS in BGB-A317-307

T+PC-arm versus T+nPC-arm versus PC-arm



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

BI = betrouwbaarheidsinterval; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatine; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatine; PC = paclitaxel+carboplatine; NE = niet te schatten (not estimable).

Subgroepanalyses toonden consistent behandelingseffect op de PFS bij de belangrijkste demografische en prognostische subgroepen, waaronder de groepen met PD-L1-expressie < 1%, 1 tot 49% en ≥ 50% en met ziektestadia IIIB en IV:

- voor T+PC, met een PFS-HR van 0,57 (95%-BI, HR = 0,34, 0,94) voor PD-L1 < 1%, 0,40 (95%-BI, HR = 0,21, 0,76) voor 1 tot 49% en 0,44 (95%-BI, HR = 0,26, 0,75) voor ≥ 50%.
- voor T+nPC, met PFS-HR van 0,65 (95%-BI, HR = 0,40; 1,06) voor PD-L1 < 1%, 0,40 (95%-BI, HR = 0,22, 0,74) voor 1 tot 49% en 0,33 (95%-BI, HR = 0,18, 0,59) voor ≥ 50%.

Tweedelijnsbehandeling van NSCLC: BGB-A317-303

BGB-A317-303 was een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch fase III-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van tislelizumab in vergelijking met docetaxel bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC (plaveiselcel of niet-plaveiselcel), die ziekteprogressie hadden doorgemaakt op of na een eerder op platina gebaseerd regime.

De studie sloot patiënten uit met bekende EGFR-mutatie of ALK-translocaties, eerdere behandeling met een PD-(L)1-remmer of een CTLA-4-remmer, actieve auto-immuunziekte of met een aandoening waarvoor systemische behandeling met corticosteroiden (> 10 mg prednison per dag of gelijkwaardig) of andere immunosuppressieve behandeling nodig is.

In totaal werden 805 patiënten gerandomiseerd (verhouding 2:1) om elke 3 weken tislelizumab 200 mg intraveneus (n = 535) of om elke 3 weken docetaxel 75 mg/m² intraveneus (n = 270) te ontvangen. De randomisatie was gestratificeerd naar histologie (plaveiselcel versus niet-plaveiselcel), therapielijn (tweede versus derde lijn) en PD-L1-expressie in tumorcellen (TC) ($\geq 25\%$ versus $< 25\%$). Toediening van docetaxel en tislelizumab werd voortgezet tot progressie van de ziekte, zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST v1.1, of tot onaanvaardbare toxiciteit. Expressie van PD-L1 werd beoordeeld in een centraal laboratorium met behulp van de Ventana PD-L1 (SP263)-assay die aankleuring van PD-L1 herkende op tumorcellen. Tumorbeoordelingen werden elke 9 weken uitgevoerd gedurende 52 weken na de randomisatie en daarna elke 12 weken. De overlevingsstatus werd elke 3 maanden na beëindiging van de studiebehandeling gevolgd.

De kenmerken van de onderzoekspopulatie bij aanvang waren: mediane leeftijd 61 jaar (spreiding: 28 tot 88 jaar), 32,4% leeftijd 65 jaar of ouder, 3,2% leeftijd 75 jaar of ouder; 77,3% man; 17,0% blank en 79,9% Aziatisch; 20,6% met een ECOG-PS van 0 en 79,4% met een ECOG-PS van 1; 85,5% met gemetastaseerde ziekte; 30,3% nooit-rokers; 46,0% met plaveiselcel- en 54,0% met niet-plaveiselcel-histologie; 65,8% met wild-type en 34% met onbekende EGFR-status; 46,1% met wild-type en 53,9% met onbekende ALK-status; 7,1% met eerder behandelde hersenmetastasen.

57,0% van de patiënten had een PD-L1-TC-score $< 25\%$ en 42,5% had een PD-L1-TC-score $\geq 25\%$. Alle patiënten waren eerder behandeld met een platina-doublet regime: 84,7% van de patiënten had één eerdere therapie ondergaan, 15,3% had twee eerdere therapieën ondergaan.

De duale primaire eindpunten voor de werkzaamheid waren OS in de ITT-analyseset en in de PD-L1 TC-score $\geq 25\%$ analyseset. Aanvullende eindpunten voor de werkzaamheid waren door de onderzoekers beoordeelde PFS, ORR en DoR.

BGB-A317-303 bereikte beide duale primaire eindpunten van OS in de ITT-analyse en in de PD-L1 $\geq 25\%$ analyseset. Bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse (gegevens cut-off-datum 10 aug 2020 met een mediane duur van de follow-up-tijd van 11,7 maanden) werd een statistisch significante verbetering in OS waargenomen in de ITT-populatie. De resultaten waren ten gunste van de tislelizumab-arm (HR = 0,64; 95%-BI: 0,53; 0,78; $p < 0,0001$). De mediane OS was 17,2 maanden voor de tislelizumab-arm en 11,9 maanden voor de docetaxel-arm. Bij de definitieve analyse (gegevens cut-off-datum 15 juli 2021 met een mediane duur van de follow-up-tijd van 14,2 maanden) werd een statistisch significante verbetering in OS waargenomen in de PD-L1 $\geq 25\%$ analyseset, ten gunste van de tislelizumab-arm (gestratificeerde HR = 0,53; 95%-BI: 0,41; 0,70; $p < 0,0001$), met een mediane OS van 19,3 maanden voor de tislelizumab-arm en 11,5 maanden voor de docetaxel-arm.

De definitieve analyse (gegevens cut-off-datum 15 juli 2021 en een mediane follow-upduur van 14,2 maanden) toonde consistente werkzaamheidsresultaten in de ITT-populatie in vergelijking met de interimanalyse.

Tabel 5 en figuur 5 geven een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten voor BGB-A317-303 (ITT-analyseset) in de definitieve analyse.

Tabel 5 Werkzaamheidsresultaten in BGB-A317-303

Eindpunt	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxel (n = 270)
OS		
Overlijdensgevallen, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Mediane OS (maanden) (95%-BI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Hazardratio (95%-BI) ^{a, b}	0,66 (0,56; 0,79)	
PFS		
Voorvallen, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Mediane PFS (maanden) (95%-BI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Hazardratio ^a (95%-BI)	0,63 (0,53; 0,75)	
ORR (%) (95%-BI)^c	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
Beste totale respons ^c		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
DoR^c		
Mediane DoR (maanden) (95%-BI)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)

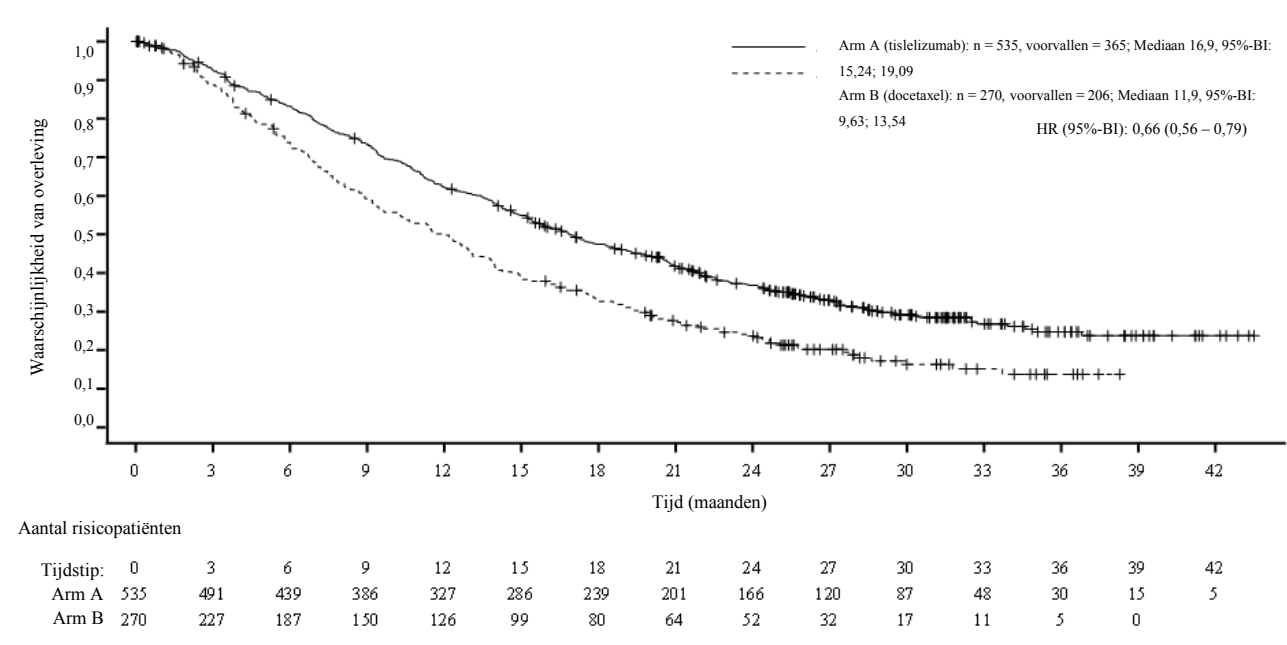
OS = totale overleving (overall survival); BI = betrouwbaarheidsinterval; PFS = progressievrije overleving (progression-free survival); ORR = objectieve responspercentage (objective response rate); CR = complete respons; PR = partiële respons; DoR = responsduur (duration of response).
De medianen werden geschat met de Kaplan-Meier-methode en de 95%-BI's werden geschat volgens de methode van Brookmeyer en Crowley.

^a De hazardratio werd geschat op basis van het gestratificeerde Cox-model met de docetaxel-groep als referentiegroep.

^b Gestratificeerd naar stratificatiefactoren: histologie (plaveiselcel versus niet-plaveiselcel), therapielijn (tweede versus derde) en PD-L1-expressie in tumorcellen (PD-L1-score \geq 25% versus PD-L1-score $<$ 25%).

^c Bevestigd door onderzoeker.

Figuur 5 Kaplan-Meierplot van OS in BGB-A317-303 (ITT-analyseset)



Vooraf gespecificeerde subgroepanalyses toonden een consistent OS-behandelingseffect ten gunste van tislelizumab in belangrijke demografische en prognostische subgroepen.

Tabel 6 geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van de OS naar PD-L1-expressie van de tumor ($<$ 25% TC, \geq 25% TC) in vooraf gespecificeerde subgroepanalyses.

Tabel 6 Werkzaamheidsresultaten voor OS volgens PD-L1-expressie in de tumor (< 25% TC, ≥ 25% TC) in BGB-A317-303

	Tislelizumab-arm	Docetaxel-arm
	n = 535	n = 270
PD-L1-expressie in tumorcellen < 25%, n	307	152
Voorvallen, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Mediaan OS (maanden) (95%-BI)	15,2 (13,4; 17,6)	12,3 (9,3; 14,3)
Hazardratio ^a (95%-BI)	0,79 (0,64; 0,99)	
PD-L1-expressie in tumorcellen ≥ 25%, n	227	115
Voorvallen, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Mediaan OS (maanden) (95%-BI)	19,3 (16,5; 22,6)	11,5 (8,2; 13,5)
Hazardratio ^a (95%-BI)	0,54 (0,41; 0,71)	

^a Hazardratio en het bijbehorende 95%-BI werden geschat volgens het niet-gestratificeerde Cox-model.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tislelizumab in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van kwaadaardige neoplasma's (met uitzondering van het centraal zenuwstelsel, hematopoëtische en lymfoïde weefsels) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek (PK) van tislelizumab werd voor Tizveni zowel beoordeeld als monotherapie als in combinatie met chemotherapie.

De PK van tislelizumab werd gekarakteriseerd met behulp van populatie-PK-analyse met concentratiegegevens van 2.596 patiënten met gevorderde maligniteiten die doses tislelizumab kregen van 0,5 tot 10 mg/kg om de 2 weken, 2,0 en 5,0 mg/kg om de 3 weken, en 200 mg om de 3 weken.

De tijd tot het bereiken van 90% steady-state-niveau bedraagt ongeveer 84 dagen (12 weken) na doses van 200 mg eenmaal per 3 weken, en de steady-state accumulatieverhouding van tislelizumab PK-blootstelling is ongeveer 2-voudig.

Absorptie

Tislelizumab wordt intraveneus toegediend en is derhalve onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar.

Distributie

Uit een populatiefarmacokinetische analyse blijkt dat het steady-state verdelingsvolume 6,42 l bedraagt, wat kenmerkend is voor monoklonale antilichamen met een beperkte verdeling.

Biotransformatie

Tislelizumab wordt naar verwachting afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren via katabole routes.

Eliminatie

Op basis van populatie-PK-analyse bedroeg de klaring van tislelizumab 0,153 l/dag met een interindividuele variabiliteit van 26,3% en de geometrisch gemiddelde terminale halfwaardetijd was ongeveer 23,8 dagen met een variatiecoëfficiënt (CV) van 31%.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij de doseringsschema's van 0,5 mg/kg tot 10 mg/kg eenmaal per 2 of 3 weken (inclusief 200 mg eenmaal per 3 weken) werd geconstateerd dat de PK van tislelizumab lineair was en dat de blootstelling proportioneel was aan de dosis.

Speciale populaties

De effecten van verschillende covariabelen op de PK van tislelizumab werden beoordeeld in populatie-PK-analyses. De volgende factoren hadden geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan tislelizumab: leeftijd (18 tot 90 jaar), gewicht (32 tot 130 kg), geslacht, ras (blank, Aziatisch en overig), een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CL_{Cr}] \geq 30 ml/min), een lichte tot matige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine \leq 3 maal ULN en elke ASAT), en tumorlast.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke studies met tislelizumab uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. In de populatie-PK-analyses met tislelizumab werden geen klinisch relevante verschillen in de klaring van tislelizumab gevonden tussen patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (CL_{Cr} 60 t/m 89 ml/min, $n = 1.046$) of een matige nierfunctiestoornis (CL_{Cr} 30 t/m 59 ml/min, $n = 320$) en patiënten met een normale nierfunctie ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1.223$). Lichte en matige nierfunctiestoornissen hadden geen effect op de blootstelling aan tislelizumab (zie rubriek 4.2). Op basis van het beperkte aantal patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($n = 5$) is het effect van een ernstige nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van tislelizumab niet overtuigend.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke studies met tislelizumab uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. In de populatie-PK-analyses van tislelizumab werden geen klinisch relevante verschillen in de klaring van tislelizumab gevonden tussen patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (bilirubine \leq ULN en ASAT $>$ ULN of bilirubine $>$ 1,0 tot 1,5 x ULN en elke ASAT, $n = 396$) of een matige leverfunctiestoornis (bilirubine $>$ 1,5 tot 3 x ULN en elke ASAT; $n = 12$), vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie (bilirubine \leq ULN en ASAT = ULN, $n = 2.182$) (zie rubriek 4.2). Op basis van het beperkte aantal patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (bilirubine $>$ 3 x ULN en elke ASAT; $n = 2$) is het effect van een ernstige leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van tislelizumab onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxicologische onderzoeken met herhaalde toediening bij cynomolgusapen, met intraveneuze toediening van doses van 3, 10, 30 of 60 mg/kg elke 2 weken gedurende 13 weken (7 toedieningen), werden geen duidelijke behandelingsgerelateerde toxiciteit of histopathologische veranderingen waargenomen bij doses van maximaal 30 mg/kg om de 2 weken, wat overeenkomt met 4,3 tot 6,6 keer de blootstelling bij mensen met de klinische dosis van 200 mg.

Met tislelizumab zijn geen onderzoeken naar ontwikkelings- en reproductietoxiciteit of dieronderzoeken naar vruchtbaarheid uitgevoerd.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het carcinogene of genotoxische potentieel van tislelizumab te beoordelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat-dihydraat
Citroenzuur-monohydraat
L-histidinehydrochloride-monohydraat
L-histidine
Trehalose-dihydraat
Polysorbaat 20
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Na opening

Na het openen moet het geneesmiddel onmiddellijk worden verdund en toegediend middels infusie (voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6).

Na bereiding van de oplossing voor infusie

Tizveni bevat geen conserveermiddel. Chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit is aangetoond voor 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. De 24 uur omvatten de gekoelde opslag van de verdunde oplossing (2 °C tot 8 °C) gedurende maximaal 20 uur, de tijd die nodig is om op kamertemperatuur te komen (25 °C of lager) en de tijd om de infusie binnen 4 uur te voltooien.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico van microbiële verontreiniging uitsluit.

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de 'in-use'-bewaartijden en omstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De verdunde oplossing mag niet worden bevroren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml Tizveni concentraat wordt geleverd in een transparante glazen injectieflacon van type 1, met een grijze stop van chlorobutyl met FluroTec coating en afsluitdop met een flip-off knop.

Tizveni is verkrijgbaar in eenheidsverpakkingen met 1 injectieflacon en in multiverpakkingen met 2 (2 verpakkingen van 1) injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De verdunde oplossing voor infusie moet met een aseptische techniek worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Bereiding van de oplossing voor infusie

- Voor elke dosis zijn twee injectieflacons Tizveni nodig.
- Haal de injectieflacons uit de koelkast en zorg ervoor dat ze niet worden geschud.
- Inspecteer elke injectieflacon voorafgaand aan toediening visueel op vaste deeltjes en verkleuring. Het concentraat is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot enigszins gelige oplossing. Gebruik een injectieflacon niet als de oplossing troebel is of als zichtbare deeltjes of verkleuringen worden waargenomen.
- Keer de injectieflacons voorzichtig om zonder te schudden. Trek de oplossing op uit de twee injectieflacons (in totaal 200 mg in 20 ml) in een spuit en breng deze over in een intraveneuze infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor infusie, om een verdunde oplossing te bereiden met een eindconcentratie variërend van 2 tot 5 mg/ml. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig omkeren om schuimen of overmatige wrijving van de oplossing te voorkomen.

Toediening

- Dien de verdunde Tizveni-oplossing toe door infusie via een intraveneuze toedieningslijn met een steriel, niet-pyrogeen, laag-eiwitbindend inline- of add-on-filter van 0,2 micron of 0,22 micron met een oppervlakte van ongeveer 10 cm².
- De eerste infusie moet in 60 minuten worden gegeven. Als dit goed wordt verdragen, kunnen volgende infusies in 30 minuten worden toegediend.
- Andere geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig worden toegediend via dezelfde infuuslijn.
- Tizveni mag niet als een intraveneuze push of eenmalige bolusinjectie worden toegediend.
- De intraveneuze lijn moet aan het eind van het infuus worden doorgespoeld.
- Eventueel overgebleven inhoud in de injectieflacon moet worden weggegooid.
- Tizveni injectieflacons zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1797/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Tizveni in elke lidstaat wordt geïntroduceerd, moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde autoriteit overeenstemming bereiken over de inhoud en de vorm van de patiëntenkaart, waarin de communicatiemiddelen, de wijze van distributie en alle andere aspecten van het programma zijn opgenomen.

De patiëntenkaart is erop gericht patiënten bewuster te maken van de tekenen en symptomen die relevant zijn voor de vroegtijdige herkenning/identificatie van mogelijke immuungerelateerde bijwerkingen en hen aan te geven wanneer zij medische hulp moeten inschakelen. Hij bevat ook aanwijzingen om contactgegevens van de arts in te voeren en andere artsen te waarschuwen dat de patiënt met Tizveni wordt behandeld. De patiëntenkaart is ontworpen om te allen tijde door de patiënt te worden megedragen en te worden getoond aan alle zorgverleners die hem/haar helpen.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Tizveni in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers die geacht worden Tizveni voor te schrijven en te gebruiken, toegang hebben tot de patiëntenkaart, verspreid via zorgverleners.

De patiëntenkaart moet de volgende kernelementen bevatten:

- Beschrijving van de belangrijkste tekenen of symptomen van de immuungerelateerde bijwerkingen (pneumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopathieën, immuungemedieerde huidbijwerkingen, nefritis en andere immuungerelateerde bijwerkingen) en infusiegerelateerde reacties en het belang de behandelend arts onmiddellijk op de hoogte te stellen als zich symptomen voordoen.
- Hoe belangrijk het is niet te proberen zelf symptomen te behandelen zonder eerst een arts te raadplegen.
- Het belang de patiëntenkaart te allen tijde bij zich te dragen en te tonen bij alle medische bezoeken aan andere zorgverleners dan de voorschrijver (bv. spoedhulpverleners).
- Een waarschuwing melding om zorgverleners die de patiënt op enig moment behandelen, ook in spoedgevallen, te informeren dat de patiënt wordt behandeld met Tizveni.
- Een herinnering dat alle bekende of vermoede geneesmiddelbijwerkingen (ADR's) ook kunnen worden gemeld aan plaatselijke regelgevende instanties.
- De contactgegevens van de Tizveni-voorschrijver.

De patiëntenkaart herinnert patiënten aan de belangrijkste symptomen die onmiddellijk aan de arts moeten worden gemeld.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tizveni 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie
tislelizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén 10 ml-injectieflacon bevat 100 mg tislelizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumcitraat-dihydraat, citroenzuur-monohydraat, L-histidine-hydrochloride-monohydraat, L-histidine, trehalose-dihydraat, polysorbaat 20, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon
100 mg/10 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1797/001

1 injectieflacon

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING MET MULTIVERPAKKINGEN (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tizveni 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie
tislelizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén 10 ml-injectieflacon bevat 100 mg tislelizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumcitraat-dihydraat, citroenzuur-monohydraat, L-histidine-hydrochloride-monohydraat, L-histidine, trehalose-dihydraat, polysorbaat 20, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

Multiverpakking: 2 (2 x 1) injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.

Eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS VAN DE MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tizveni 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie
tislelizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén 10 ml-injectieflacon bevat 100 mg tislelizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumcitraat-dihydraat, citroenzuur-monohydraat, L-histidine-hydrochloride-monohydraat, L-histidine, trehalose-dihydraat, polysorbaat 20, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tizveni 100 mg steriel concentraat
tislelizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén 10 ml-injectieflacon bevat 100 mg tislelizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumcitraat-dihydraat, citroenzuur-monohydraat, L-histidine-hydrochloride-monohydraat, L-histidine, trehalose-dihydraat, polysorbaat 20, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

100 mg/10 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

i.v. na verdunning
Eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Beigene Ireland Limited

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1797/001
EU/1/24/1797/002

1 injectieflacon
2 (2 x 1) injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tizveni 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie tislelizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Het is belangrijk dat u de patiëntenkaart tijdens de behandeling bij u houdt.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Tizveni en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tizveni en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tizveni is een kankermedicijn dat de werkzame stof tislelizumab bevat. Het is een eiwit (monoklonaal antilichaam) dat 1 doel (geprogrammeerde dood-1-receptor (PD-1)) herkent in het lichaam en zich daaraan vasthecht. Deze doelstof komt voor op het oppervlak van T- en B-cellen. Dit zijn witte bloedcellen van de natuurlijke afweer van het lichaam (immuunsysteem). Als PD-1 wordt aangezet door kankercellen, kan PD-1 de T-cellen uitschakelen. Door PD-1 te blokkeren voorkomt Tizveni dat uw T-cellen worden uitgeschakeld. Hierdoor wordt uw afweersysteem geholpen om tegen de kanker te vechten.

Tizveni wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van:

- niet-kleincellige longkanker die is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam. En die nog niet is behandeld met chemotherapie en niet kan worden verwijderd door een operatie. Voor de behandeling van dit type kanker wordt Tizveni samen met chemotherapie gegeven.
- niet-kleincellige longkanker die is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam en die al wel is behandeld met chemotherapie. Voor de behandeling van dit type kanker wordt Tizveni zonder andere geneesmiddelen gegeven.

Heeft u vragen over hoe Tizveni werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts.

Tizveni kan samen worden gegeven met andere geneesmiddelen tegen kanker. Het is belangrijk dat u ook de bijsluiter van deze andere geneesmiddelen leest. Heeft u vragen over deze geneesmiddelen? Neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Praat met uw arts als u dit niet zeker weet.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Heeft u een van de ziektes hieronder of heeft u deze vroeger gehad? Neem dan contact op met uw arts voordat u Tizveni gebruikt.

- een ziekte waarbij het eigen afweersysteem van het lichaam normale cellen aanvalt (auto-immuunziekte)
- ontsteking van de lever (hepatitis) of andere leverproblemen
- ontsteking van de nieren (nefritis)
- longontsteking of een andere ontsteking van de longen (pneumonitis)
- ontsteking van de dikke darm (colitis)
- erge huiduitslag
- problemen met klieren die hormonen maken (bijvoorbeeld de bijnier, de hypofyse en de schildklier)
- suikerziekte (diabetes mellitus type 1)
- u heeft een orgaan van iemand anders gekregen (solide-orgaantransplantatie)
- een reactie op een infuus

Geldt een van de bovenstaande punten voor u? Of weet u het niet zeker? Neem dan contact op met uw arts voordat u Tizveni krijgt.

Pas op voor ernstige bijwerkingen

Tizveni kan ernstige bijwerkingen hebben, die soms levensbedreigend kunnen zijn en waar patiënten dood aan kunnen gaan. Krijgt u tijdens de behandeling met Tizveni een van deze ernstige bijwerkingen? Vertel het uw arts direct:

- ontsteking van de lever (hepatitis) of andere leverproblemen
- ontsteking van de nieren (nefritis)
- ontsteking van de longen (pneumonitis)
- ontsteking van de dikke darm (colitis)
- ernstige huidreacties: u kunt dan last hebben van koorts, klachten die op griep lijken, huiduitslag, jeuk, blaren op de huid of zweertjes in de mond of op andere vochtige oppervlakken
- problemen met klieren die hormonen maken (bijvoorbeeld de bijnier, de hypofyse of de schildklier). U kunt dan last hebben van een snelle hartslag, heel erg moe zijn, gewichtstoename of gewichtsverlies, duizelig zijn of flauwvallen, haaruitval, het koud hebben, verstopping, hoofdpijn die niet overgaat of ongewone hoofdpijn.
- suikerziekte (diabetes mellitus type 1)
- een reactie op een infuus
- ontsteking van de spieren (myositis)
- ontsteking van de hartspier (myocarditis)
- ontsteking van het zakje rond het hart (pericarditis)
- ontsteking van de gewrichten (artritis)
- ontstekingsziekte die spierpijn en stijfheid veroorzaakt, vooral in de schouders en heupen (polymyalgia rheumatica). U kunt last krijgen van pijn in de schouders, nek, bovenarmen, billen, heupen of dijen, stijfheid in de delen waar u pijn heeft, pijn of stijfheid in de polsen, ellebogen of knieën
- ontsteking van de zenuwen. U kunt last hebben van pijn, zwakte en verlamming in de armen en benen (syndroom van Guillain-Barré)

- Lees rubriek 4 ("Mogelijke bijwerkingen") voor meer informatie over de klachten van de bovenstaande bijwerkingen. Heeft u vragen of maakt u zich zorgen? Praat met uw arts.

Patiëntenwaarschuwingskaart

Belangrijke informatie uit deze bijsluiter vindt u ook op de patiëntenkaart die u van uw arts heeft gekregen. Het is belangrijk dat u de patiëntenkaart altijd bij u draagt. Laat de kaart zien aan een zorgverlener als u klachten heeft die passen bij klachten van bijwerkingen op uw natuurlijke afweer (hierboven opgesomd onder “Pas op voor ernstige bijwerkingen”). De zorgverlener kan dan een snelle diagnose stellen en de juiste behandeling geven.

Controle tijdens uw behandeling met Tizveni

Uw arts zal voor en tijdens de behandeling regelmatig onderzoeken bij u uitvoeren. Onderzoek van de werking van uw lever en nieren en beeldvormend onderzoek (bijvoorbeeld een foto of scan).

Uw arts zal ook voor en tijdens de behandeling met Tizveni regelmatig bloedonderzoek doen om te controleren hoeveel suiker en hormonen in uw bloed zitten. Want Tizveni kan invloed hebben op hoeveel suiker en hormonen in uw bloed zitten.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Tizveni mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Tizveni nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen en geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Vertel het uw arts vooral als u geneesmiddelen gebruikt waardoor uw afweersysteem minder hard werkt, waaronder corticosteroiden (zoals prednison). Want deze geneesmiddelen kunnen de werking van Tizveni veranderen. Maar als u met de behandeling met Tizveni bent begonnen, kan uw arts u wel corticosteroiden geven om bijwerkingen die u misschien krijgt minder erg te maken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

U mag Tizveni niet krijgen als u zwanger bent, tenzij uw arts u dat duidelijk heeft gezegd. De invloed van Tizveni op zwangere vrouwen is niet bekend. Maar het is mogelijk dat de werkzame stof, tislelizumab, schadelijk kan zijn voor een ongeboren baby.

- Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Dan moet u middelen gebruiken die zorgen dat u niet zwanger wordt (anticonceptie) zolang u wordt behandeld met Tizveni. En nog minimaal 4 maanden na de laatste dosis Tizveni.
- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Vertel dit dan aan uw arts.

Het is niet bekend of Tizveni in de moedermelk komt. De baby die borstvoeding krijgt, kan misschien een risico lopen. Geeft u borstvoeding? Vertel dit dan aan uw arts. U mag geen borstvoeding geven terwijl u met Tizveni wordt behandeld en tijdens minimaal 4 maanden na de laatste dosis Tizveni.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Tizveni heeft een kleine invloed op hoe goed u kunt (auto)rijden en machines kunt gebruiken.

Voelt u zich moe of zwak? Dan kunnen dat bijwerkingen van Tizveni zijn. Rijd niet en gebruik geen machines nadat u Tizveni heeft gekregen, tenzij u zeker weet dat u zich goed voelt.

Tizveni bevat natrium

Vertel het uw arts als u een natriumarm (zoutarm) dieet volgt voordat u Tizveni krijgt. Dit middel bevat 1,6 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per ml concentraat. Eén infusie van Tizveni bevat 32 mg natrium in twee injectieflacons van 10 ml. Dit komt overeen met 1,6% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe krijgt u dit middel?

U krijgt Tizveni in een ziekenhuis of kliniek onder toezicht van een ervaren arts.

- De geadviseerde dagelijkse dosis Tizveni is 200 mg, om de 3 weken gegeven via een infuus in een ader (intraveneuze infusie). De eerste dosis Tizveni wordt als een infuus toegediend over een periode van 60 minuten. Als dit niet goed gaat, kan de volgende infusie worden gegeven over een periode van 30 minuten.
- Wanneer Tizveni samen met chemotherapie wordt gegeven, krijgt u eerst Tizveni en daarna de chemotherapie.
- Lees de bijsluiter van de andere geneesmiddelen tegen kanker om meer te begrijpen over het gebruik van deze geneesmiddelen. Heeft u vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Uw arts beslist hoeveel behandelingen u nodig heeft.

Als u een afspraak voor een dosis Tizveni mist

- Bel uw arts onmiddellijk om uw afspraak te verzetten.
- Het is heel belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel mist.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stoppen met uw behandeling kan er voor zorgen dat het geneesmiddel minder goed werkt. Stop niet met de behandeling met Tizveni, tenzij u dit met uw arts heeft besproken.

Heeft u nog andere vragen over uw behandeling of over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen van Tizveni kunnen ernstig zijn (zie de lijst onder “Pas op voor ernstige bijwerkingen” in rubriek 2 van deze bijsluiter). Krijgt u last van een van deze erge bijwerkingen?

Vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld wanneer Tizveni alleen wordt gegeven

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hypothyreoïdie (een trage schildklier; dit kan vermoeidheid, gewichtstoename, huid- en haarveranderingen veroorzaken)
- Hoesten
- Huiduitslag
- Jeuk (pruritus)
- Vermoeidheid
- Verminderde eetlust
- Zwakte (spontane bloeding of kneuzing en vaak last hebben van infecties, koorts, rillingen en keelpijn (anemie))
- Te veel bilirubine in uw bloed. Dit is een afbraakproduct van rode bloedcellen. Bilirubine kan uw huid en ogen geel verkleuren. Dit is een teken van leverproblemen
- Verhoogde hoeveelheid van het leverenzym aspartaataminotransferase in uw bloed
- Verhoogde hoeveelheid van het leverenzym alanineaminotransferase in uw bloed

Vaak (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

- Longontsteking
- Diarree
- Misselijk zijn
- Spontane bloeding of kneuzing (trombocytopenie)

- Vaak last hebben van infecties, koorts, rillingen, keelpijn of mondzweertjes door infecties (neutropenie of lymfopenie)
- Misselijk zijn, overgeven, verlies van eetlust, pijn aan de rechterkant van uw maag, geel worden van uw huid of van uw oogwit, slaperigheid, donker gekleurde urine, makkelijker dan normaal bloeden of blauwe plekken krijgen – dit kunnen klachten zijn van leverproblemen (leverontsteking)
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Spierpijn (myalgie)
- Kortademigheid, hoesten of pijn op de borst – dit kunnen klachten zijn van longproblemen (longontsteking)
- Vermoeidheid, zwelling onderaan de nek, pijn voor in de keel – mogelijke symptomen van problemen met de schildklier (schildklierontsteking)
- te veel suiker in het bloed, dorst, droge mond, vaker moeten plassen, vermoeidheid, toegenomen eetlust met gewichtsverlies, in de war zijn, misselijk zijn, overgeven, naar fruit ruikende adem, moeite met ademen en droge of blozende huid – mogelijke symptomen van veel suiker in uw bloed
- Moeheid, in de war zijn, spiersamentrekkingen, toevallen (weinig natrium in het bloed: hyponatriëmie)
- Spierzwakte, spierspasmen, afwijkend hartritme (weinig kalium in het bloed: hypokaliëmie)
- Een te snel werkende schildklier (hyperthyreoïdie). U kunt last krijgen van: heel erg druk zijn (hyperactiviteit), zweten, gewichtsverlies en dorst
- Moeite met ademen (dyspneu)
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Wondjes of zweertjes in de mond met ontsteking van het tandvlees (stomatitis)
- Veel alkalische fosfatase (leverenzym) in uw bloed
- Veel creatinekinase (enzym) in uw bloed
- Veel creatinine (enzym) in uw bloed

Soms (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

- Veranderingen in de hoeveelheid of de kleur van de urine, pijn bij het plassen, pijn in het gebied rond de nieren – mogelijke symptomen van nierproblemen (nierontsteking)
- Diarree of vaker naar de wc moeten dan normaal, zwarte teerachtige, kleverige ontlasting, bloed of slijm in de ontlasting, heftige pijn of gevoeligheid in de buik – mogelijke symptomen van darmproblemen (ontsteking van de dikke darm)
- Heftige pijn in de bovenbuik, misselijk zijn, overgeven, koorts, gevoelige buik – mogelijke symptomen van problemen met de alveesklier (alveesklierontsteking)
- Te veel suiker in het bloed, meer honger of dorst hebben dan normaal, vaker plassen dan normaal – mogelijke symptomen van diabetes mellitus
- Spierpijn, stijfheid, zwakte, pijn op de borst of ernstige vermoeidheid – mogelijke symptomen van spierproblemen (spierontsteking)
- Pijn op de borst, snelle of afwijkende hartslag, kortademig zijn in rust of tijdens activiteit, vocht vasthouden met zwelling van de benen, enkels en voeten, vermoeidheid – mogelijke symptomen van hartspierproblemen (ontsteking van de hartspier)
- Gewrichtspijn, stijfheid, zwelling of roodheid, de gewrichten kunnen minder goed bewegen dan normaal – mogelijke symptomen van gewrichtsproblemen (artritis)
- Rode ogen, pijn en zwelling van het oog – mogelijke symptomen van problemen met een deel van het oog (de uvea), de laag onder het oogwit (uveïtis)
- Ziekte waarbij de bijnieren niet genoeg van sommige hormonen maken (bijnierinsufficiëntie)
- Ontsteking van de zenuwen: mogelijke symptomen zijn pijn, zwakte en verlamming in de armen en benen (syndroom van Guillain-Barré)
- Rillen of beven, jeuk of huiduitslag, blozen, kortademigheid of piepende ademhaling, duizeligheid of koorts die kan optreden tijdens de infusie of binnen 24 uur na de infusie – mogelijke symptomen van een reactie op het infuus
- Weinig leukocyten in het bloed
- Veel hemoglobine, kalium en natrium in het bloed
- Weinig albumine in het bloed

Zelden (komen voor bij tot 1 op de 1.000 gebruikers)

- Pijn op de borst, koorts, hoesten, hartkloppingen – mogelijke symptomen van problemen met het vlies rond het hart (ontsteking van het hartzakje)
- Vaak hoofdpijn, veranderingen in het kunnen zien (slecht zien of dubbel zien), vermoeidheid en/of zwakte, in de war zijn, verlaagde bloeddruk, duizeligheid – mogelijke symptomen van hypofyseproblemen (hypofyseontsteking)
- Jeukende of schilferende huid, huidzweren – mogelijke symptomen van ernstige huidreacties

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Tizveni wanneer Tizveni wordt gegeven samen met andere geneesmiddelen tegen kanker

Het is belangrijk dat u ook de bijsluiters leest van de andere geneesmiddelen tegen kanker die u krijgt, omdat deze ook bijwerkingen kunnen veroorzaken.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Kortademigheid, hoesten of pijn op de borst – mogelijke symptomen van longproblemen (longontsteking)
- Te veel suiker in het bloed, dorst, droge mond, vaker moeten plassen, vermoeidheid, toegenomen eetlust met gewichtsverlies, in de war zijn, misselijk zijn, overgeven, naar fruit ruikende adem, moeite met ademen en droge of blozende huid – mogelijke symptomen van een hoog suikergehalte van uw bloed
- Een trage schildklier; dit kan vermoeidheid, gewichtstoename, huid- en haarveranderingen veroorzaken (hypothyreoïdie)
- Een te snel werkende schildklier (hyperthyreoïdie). U kunt last krijgen van: heel erg druk zijn (hyperactiviteit), zweten, gewichtsverlies en dorst
- Hoesten
- Moeite met ademen (dyspneu)
- Diarree
- Huiduitslag
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Vermoeidheid
- Te veel spartaataminotransferase (leverenzym) in uw bloed
- Te veel lanineaminotransferase (leverenzym) in uw bloed
- Te veel bilirubine in uw bloed, een afbraakproduct van rode bloedcellen
- Te veel alkalische fosfatase (leverenzym) in uw bloed
- Weinig hemoglobine
- Te weinig van de volgende bloedcellen: leukocyten, neutrofielen, bloedplaatjes
- Te veel van de volgende enzymen: alanineaminotransferase, alkalische fosfatase, aspartaataminotransferase
- Te veel bilirubine
- Te veel creatinekinase en creatinine
- Te veel kalium
- Te veel kalium en natrium

Vaak (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

- Misselijk zijn, overgeven, verlies van eetlust, pijn aan de rechterkant van uw maag, geel worden van uw huid of van uw oogwit, slaperigheid, donker gekleurde urine, makkelijker dan normaal bloeden of blauwe plekken krijgen – dit kunnen klachten zijn van leverproblemen (leverontsteking)
- Diarree of vaker naar de wc moeten dan normaal, zwarte teerachtige, kleverige ontlasting, bloed of slijm in de ontlasting, heftige pijn of gevoeligheid in de buik – mogelijke symptomen van darmproblemen (ontsteking van de dikke darm)
- Te veel suiker in het bloed, meer honger of dorst hebben dan normaal, vaker plassen dan normaal – mogelijke symptomen van diabetes mellitus (suikerziekte)

- Rillen of beven, jeuk of huiduitslag, blozen, kortademigheid of piepende ademhaling, duizeligheid of koorts die kan optreden tijdens de infusie of binnen 24 uur na de infusie – mogelijke symptomen van een reactie op het infuus
- Pijn op de borst, snelle of afwijkende hartslag, kortademig zijn in rust of tijdens activiteit, vocht vasthouden met zwelling van de benen, enkels en voeten, vermoeidheid – mogelijke symptomen van hartspierproblemen (ontsteking van de hartspier)
- Gewrichtspijn, stijfheid, zwelling of roodheid, de gewrichten kunnen minder goed bewegen dan normaal – mogelijke symptomen van gewrichtsproblemen (artritis)
- Wondjes of zweertjes in de mond met ontsteking van het tandvlees (stomatitis)
- Jeuk (pruritus)
- Spierpijn (myalgie)
- Hoog hemoglobinegehalte
- Hoog natriumgehalte

Soms (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

- Veranderingen in de hoeveelheid of de kleur van de urine, pijn bij het plassen, pijn in de rug op de hoogte waar de nieren zitten – mogelijke symptomen van nierproblemen (nierontsteking)
- Vermoeidheid, zwelling onderaan de nek, pijn voor in de keel – mogelijke symptomen van problemen met de schildklier (schildklierontsteking)
- Heftige pijn in de bovenbuik, misselijk zijn, overgeven, koorts, gevoelige buik – mogelijke symptomen van problemen met de alveesklier (alveesklierontsteking)
- Spierpijn, stijfheid, zwakte, pijn op de borst of ernstige vermoeidheid – mogelijke symptomen van spierproblemen (spierontsteking)
- Ernstige problemen met de zenuwen die kunnen leiden tot ademhalingsmoeilijkheden, een gevoel van prikkeling (speldenprik) of tintelingen in de vingers, tenen, enkels of polsen, zwakte in de benen die zich uitbreidt naar het bovenlichaam, onstabiel lopen of niet kunnen lopen of traplopen, moeilijkheden met gezichtsbewegingen waaronder spreken, kauwen of slikken, dubbelzien of de ogen niet kunnen bewegen, moeilijkheden met blaascontrole of darmwerking, snelle hartslag en verlamming – mogelijke symptomen van het Guillain-Barré Syndroom

Neem meteen contact op met uw arts als u last krijgt van een van de bovenstaande ernstige bijwerkingen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal er voor zorgen dat dit geneesmiddel goed wordt bewaard. Ze zullen er ook voor zorgen dat ongebruikt geneesmiddel op de juiste manier wordt weggegooid. De volgende informatie is bedoeld voor zorgverleners.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Tizveni bevat geen conserveermiddel. Chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit is aangetoond voor 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. De 24 uur omvatten de gekoelde opslag van de verdunde oplossing (2 °C tot 8 °C) gedurende maximaal 20 uur, de tijd die nodig is om op kamertemperatuur te komen (25 °C of lager) en de tijd om de infusie binnen 4 uur te voltooien.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico van microbiële verontreiniging uitsluit.

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de 'in-use'-bewaartijden en omstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De verdunde oplossing mag niet worden bevroren.

Bewaar geen ongebruikte delen van de infuusoplossing voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tislelizumab. Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg tislelizumab.
- Elke injectieflacon bevat 100 mg tislelizumab in 10 ml concentraat.

De andere stoffen in dit middel zijn natriumcitraat-dihydraat (zie rubriek 2, "Tizveni bevat natrium"), citroenzuur-monohydraat, L-histidine-hydrochloride-monohydraat, L-histidine, trehalose-dihydraat, polysorbaat 20, water voor injecties.

Hoe ziet Tizveni eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tizveni concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot enigszins gelige oplossing.

Tizveni is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon en in multiverpakkingen met 2 (2 verpakkingen van 1) injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Tizveni injectieflacons zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Elke injectieflacon bevat 100 mg tislelizumab.

De verdunde oplossing voor infusie moet met een aseptische techniek worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Bereiding van de oplossing voor infusie

- Voor elke dosis zijn twee injectieflacons Tizveni nodig.
- Haal de injectieflacons uit de koelkast en zorg ervoor dat ze niet worden geschud.
- Inspecteer elke injectieflacon voorafgaand aan toediening visueel op vaste deeltjes en verkleuring. Het concentraat is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot enigszins gelige oplossing. Gebruik een injectieflacon niet als de oplossing troebel is of als zichtbare deeltjes of verkleuringen worden waargenomen.
- Keer de injectieflacons voorzichtig om zonder te schudden. Trek de oplossing op uit de twee injectieflacons (in totaal 200 mg in 20 ml) in een spuit en breng deze over in een intraveneuze-infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, om een verdunde oplossing te bereiden met een eindconcentratie van 2 tot 5 mg/ml. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig omkeren om schuimen of overmatige wrijving van de oplossing te voorkomen.

Toediening

- Dien de verdunde Tizveni-oplossing toe door infusie via een intraveneuze toedieningslijn met een steriel, niet-pyrogeen, laag-eiwitbindend inline- of add-on-filter van 0,2 micron of 0,22 micron met een oppervlakte van ongeveer 10 cm².
- De eerste infusie moet in 60 minuten worden gegeven. Als dit goed wordt verdragen, kunnen volgende infusies in 30 minuten worden toegediend.
- Andere geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig worden toegediend via dezelfde infuuslijn.
- Tizveni mag niet als een intraveneuze push of eenmalige bolusinjectie worden toegediend.
- Tizveni bevat geen conserveermiddel. Chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit is aangetoond voor 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. De 24 uur omvatten de gekoelde opslag van de verdunde oplossing (2 °C tot 8 °C) gedurende maximaal 20 uur, de tijd die nodig is om op kamertemperatuur te komen (25 °C en lager) en de tijd om de infusie binnen 4 uur te voltooien. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico van microbiële verontreiniging uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de 'in-use'-bewaartijden en omstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.
- De verdunde oplossing mag niet worden bevroren.
- Gooi het ongebruikte deel in de injectieflacon weg.
- De intraveneuze lijn moet aan het eind van het infuus worden doorgespoeld.
- Tizveni injectieflacons zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.