

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Tizveni 100 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 10 mg tislelizumabu.

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu.

Tislelizumab je humanizovaný imunoglobulín G4 (IgG4), variant monoklonálnej protilátky s upraveným Fc fragmentom, produkovanej v rekombinantných bunkách ovárií čínskeho škrečka.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 0,069 mmol (alebo 1,6 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát)

Číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až mierne žltkastý roztok.

Roztok má pH približne 6,5 a osmolalitu približne 270 až 330 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nemalobunkový karcinóm pľúc (*non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Tizveni v kombinácii s pemetrexedom a chemoterapiou s obsahom platiny je indikovaný na prvolíniovú liečbu dospelých pacientov s neskvamóznym nemalobunkovým karcinómom pľúc, ktorých nádory majú expresiu PD-L1 vo $\geq 50\%$ nádorových buniek bez pozitívnych mutácií EGFR alebo ALK a ktorí majú:

- lokálne pokročilý NSCLC a nie sú kandidátmi na chirurgickú resekciu alebo chemorádioterapiu na báze platiny alebo
- metastatický NSCLC.

Tizveni v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom alebo karboplatinou a nab-paklitaxelom je indikovaný na prvolíniovú liečbu dospelých pacientov so skvamóznym nemalobunkovým karcinómom pľúc, ktorí majú:

- lokálne pokročilý NSCLC a nie sú kandidátmi na chirurgickú resekciu alebo chemorádioterapiu na báze platiny alebo
- metastatický NSCLC.

Tizveni v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po predchádzajúcej liečbe na báze platiny. Pacienti, ktorí majú NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR alebo ALK, majú pred podaním tislelizumabu dostávať aj cieľnú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Tizveni musí začať a kontrolovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny.

U pacientov s neskvamóznym nemalobunkovým karcinómom pľúc s prvolíniou liečbou sa má liečba posúdiť na základe expresie PD-L1 v nádorových bunkách, ktorá sa potvrdí certifikovaným testom s použitím diagnostickej zdravotníckej pomôcky *in vitro* (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Tizveni v monoterapii

Odporúčaná dávka lieku Tizveni je 200 mg podávaná intravenóznou infúziou jedenkrát za 3 týždne.

Tizveni v kombinovanej liečbe

Odporúčaná dávka lieku Tizveni je 200 mg podávaná intravenóznou infúziou jedenkrát za 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou.

Ak sa Tizveni a chemoterapia podávajú v ten istý deň, Tizveni sa má podať pred chemoterapiou. Informácie o dávkovaní, ako aj odporúčania týkajúce sa premedikácie kortikosteroidmi na prevenciu nežiaducich reakcií súvisiacich s chemoterapiou nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) pre chemoterapeutikum.

Dĺžka liečby

Pacienti majú byť liečení liekom Tizveni až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Oneskorenie dávky alebo prerušenie liečby (pozri tiež časť 4.4)

Neodporúča sa žiadne znižovanie dávok lieku Tizveni v monoterapii ani v kombinovanej liečbe. Liečba liekom Tizveni sa má prerušiť alebo ukončiť, ako je uvedené v tabuľke 1.

Podrobné pokyny k liečbe imunitne podmienených nežiaducich reakcií sú opísané v časti 4.4.

Tabuľka 1 Odporúčané modifikácie liečby liekom Tizveni

Imunitne podmienená nežiaduca reakcia	Závažnosť ¹	Modifikácia liečby liekom Tizveni
Pneumonitída	2. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	Rekurentný 2. stupeň; 3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Hepatitída	ALT alebo AST >3 až 8 x ULN alebo celkový bilirubín >1,5 až 3 x ULN	Prerušte liečbu ^{2,3}
	ALT alebo AST >8 x ULN alebo celkový bilirubín >3 x ULN	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Vyrážky	3. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Závažné kožné nežiaduce reakcie (<i>severe cutaneous adverse reactions, SCAR</i>)	Podozrenie na SCAR vrátane SJS alebo TEN	Prerušte liečbu ^{2,3} V prípade podozrenia na SJS alebo TEN nepokračujte v liečbe, kým nebol po konzultácii s odborným lekárom (lekármi) vylúčený SJS/TEN.
	Potvrdené SCAR vrátane SJS alebo TEN	Natrvalo ukončíte liečbu

Kolitída	2. alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	Rekurentný 3. stupeň; 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Myozitída/rabdomyolýza	2. alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	Rekurentný 3. stupeň; 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Hypotyreóza	2., 3. alebo 4. stupeň	Hypotyreózu je možné zvládnuť substitučnou liečbou bez prerušenia liečby.
Hypertyreóza	3. alebo 4. stupeň	Prerušte liečbu ² Pri 3. alebo 4. stupni, ktorý sa zlepšil na ≤ 2 . stupeň a je kontrolovaný liečbou štítnej žľazy; ak je to indikované, je možné zvážiť pokračovanie liečby liekom Tizveni po znížení dávky kortikosteroidov. V opačnom prípade sa má liečba ukončiť.
Adrenálna insuficiencia	2. stupeň	Zvážte prerušenie liečby, kým nebude kontrolovaná HSL.
	3. alebo 4. stupeň	Prerušte liečbu ³ Pri 3. alebo 4. stupni, ktorý sa zlepšil na ≤ 2 . stupeň a je kontrolovaný HSL; ak je to indikované, je možné zvážiť pokračovanie liečby liekom Tizveni po znížení dávky kortikosteroidov. V opačnom prípade sa má liečba ukončiť. ³
Hypofyzitída	2. stupeň	Zvážte prerušenie liečby, kým nebude kontrolovaná HSL.
	3. alebo 4. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3} Pri 3. alebo 4. stupni, ktorý sa zlepšil na ≤ 2 . stupeň a je kontrolovaný HSL; ak je to indikované, je možné zvážiť pokračovanie liečby liekom Tizveni po znížení dávky kortikosteroidov. V opačnom prípade sa má liečba ukončiť. ³
Diabetes mellitus 1. typu	Diabetes mellitus 1. typu spojený s hyperglykémiou ≥ 3 . stupňa (glukóza >250 mg/dl alebo $>13,9$ mmol/l) alebo spojený s ketoacidózou	Prerušte liečbu Pri 3. alebo 4. stupni, ktorý sa zlepšil na ≤ 2 . stupeň pomocou inzulínovej liečby; ak je to indikované, je možné zvážiť pokračovanie liečby s liekom Tizveni po dosiahnutí metabolickej kontroly. V opačnom prípade sa má liečba ukončiť.
Nefritída s renálnou dysfunkciou	2. stupeň (kreatinín $>1,5$ až 3 x východisková hodnota alebo $>1,5$ až 3 x ULN)	Prerušte liečbu ^{2,3}
	3. stupeň (kreatinín >3 x východisková hodnota alebo >3 až 6 x ULN) alebo 4. stupeň (kreatinín >6 x ULN)	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Myokarditída	2., 3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Neurologické toxicity	2. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Pankreatitída	3. stupeň pankreatitídy alebo 3. alebo 4. stupeň zvýšených hladín sérovej amylázy alebo lipázy (>2 x ULN)	Prerušte liečbu ^{2,3}
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³

Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie	3. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	Rekurentný 3. stupeň; 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Iné nežiaduce reakcie na liek		
Reakcie súvisiace s infúziou	1. stupeň	Zvážte premedikáciu na profylaxiu následných reakcií na infúziu. Spomalte rýchlosť infúzie o 50 %.
	2. stupeň	Prerušte infúziu. Ak sa stav upraví alebo dôjde k zníženiu na 1. stupeň, pokračujte v infúzii a spomalte rýchlosť infúzie o 50 %.
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu
<p>ALT = alanínaminotransferáza, AST = aspartátaminotransferáza, HSL= hormonálna substitučná liečba, SJS = Stevensov-Johnsonov syndróm, TEN = toxická epidermálna nekrolýza, ULN = horná hranica normálu (upper limit normal)</p> <p>¹ Stupne toxicity sú v súlade s National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, verzia 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Stupeň hypofyzitídy je v súlade s NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Obnovte liečbu u pacientov s úplnou alebo čiastočnou úpravou (0. až 1. stupeň) po znížení dávky kortikosteroidov počas najmenej 1 mesiaca. Natrvalo ukončíte liečbu, ak nedôjde k úplnému alebo čiastočnému ústupu do 12 týždňov od nasadenia kortikosteroidov alebo ak nie je možné znížiť prednizón na ≤10 mg/deň (alebo ekvivalent) do 12 týždňov od nasadenia kortikosteroidov.</p> <p>³ Odporúča sa začiatková dávka prednizónu 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalentu, po ktorej nasleduje zníženie na ≤10 mg/deň (alebo ekvivalent) počas najmenej 1 mesiaca, s výnimkou pneumonitídy, keď sa odporúča začiatková dávka 2 až 4 mg/kg/deň.</p>		

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Tizveni u pacientov vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Údaje od pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sú veľmi obmedzené na to, aby poskytli odporúčania pre dávkovanie u tejto populácie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Údaje od pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú veľmi obmedzené na to, aby bolo možné stanoviť odporúčané dávkovanie pre túto populáciu (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Tizveni je len na intravenózne použitie. Má sa podávať ako infúzia a nesmie sa podávať formou intravenózne pretlakovej (tzv. i.v. push) alebo jednorazovej bolusovej injekcie. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Prvá infúzia sa má podávať po dobu 60 minút. Ak je prvá infúzia dobre tolerovaná, ďalšie infúzie sa môžu podávať po dobu 30 minút. Infúzia sa má podávať pomocou intravenózne súpravy, ktorá obsahuje sterilný, nepyrogénný filter s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometrov, s nízkou afinitou k bielkovinám alebo prídavný filter.

Iné lieky sa nesmú miešať alebo súčasne podávať tou istou infúznou súpravou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Karta pacienta

Pacienti liečení liekom Tizveni musia dostať kartu pacienta s informáciami o rizikách imunitne podmienených nežiaducich reakcií počas liečby liekom Tizveni (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa).

Predpisujúci lekár musí s pacientom prediskutovať riziká imunitne podmienených nežiaducich reakcií počas liečby liekom Tizveni.

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Počas liečby tislelizumabom boli hlásené imunitne podmienené nežiaduce reakcie, vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Väčšina týchto reakcií sa zlepšila po prerušení liečby tislelizumabom, podávaním kortikosteroidov a/alebo podpornej starostlivosti. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie boli hlásené aj po poslednej dávke tislelizumabu. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie postihujúce viac ako jeden orgánový systém sa môžu vyskytnúť súčasne.

V prípade podozrenia na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má zabezpečiť adekvátne zhodnotenie na potvrdenie etiológie alebo vylúčenie alternatívnych etiológií vrátane infekcie. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má liečba tislelizumabom prerušiť a majú sa podať kortikosteroidy (pozri časť 4.2). Podľa obmedzených údajov z klinických štúdií možno, u pacientov, ktorých imunitne podmienené nežiaduce reakcie nie sú kontrolované použitím kortikosteroidov, zvážiť podávanie iných systémových imunosupresív (pozri časti 4.2 a 4.8). Po zlepšení na ≤ 1 . stupeň sa má začať znižovanie dávky kortikosteroidov a má sa v ňom pokračovať najmenej 1 mesiac.

Imunitne podmienená pneumonitída

U pacientov používajúcich tislelizumab bola hlásená imunitne podmienená pneumonitída, vrátane smrteľných prípadov. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky pneumonitídy. Pacienti s podozrením na pneumonitídu sa majú vyšetriť röntgenovým zobrazením a má sa vylúčiť infekčná etiológia alebo etiológia súvisiaca s ochorením.

Pacienti s imunitne podmienenou pneumonitídou majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienená hepatitída

U pacientov liečených tislelizumabom bola hlásená imunitne podmienená hepatitída, vrátane smrteľných prípadov. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky hepatitídy a zmeny funkcie pečene. Na začiatku liečby a pravidelne počas liečby sa majú vykonávať funkčné testy pečene.

Pacienti s imunitne podmienenou hepatitídou majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienené kožné reakcie

U pacientov používajúcich tislelizumab boli hlásené imunitne podmienené kožné vyrážky alebo dermatitída. Pacienti majú byť sledovaní kvôli podozreniu na kožné reakcie a treba vylúčiť iné príčiny. Podľa závažnosti kožných nežiaducich reakcií sa má liečba tislelizumabom prerušiť alebo natrvalo ukončiť, ako sa odporúča v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

U pacientov používajúcich tislelizumab boli hlásené prípady závažných kožných nežiaducich reakcií (SCAR). U pacientov sa majú sledovať prejavy alebo príznaky SCAR (napr. prodróm horúčky, príznaky podobné chrípke, lézie na slizniciach alebo progresívna kožná vyrážka) a treba vylúčiť iné príčiny. Pri podozrení na SCAR (vrátane závažného multiformného erytému [*erythema multiforme*, EM], SJS alebo TEN) sa má liečba tislelizumabom prerušiť a pacient má byť odoslaný do špecializovanej starostlivosti na vyšetrenie a liečbu. Ak sa potvrdí SCAR, vrátane SJS alebo TEN, liečba tislelizumabom sa má natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienená kolitída

U pacientov liečených tislelizumabom bola hlásená imunitne podmienená kolitída, často spojená s hnačkou. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky kolitídy. Je potrebné vylúčiť infekčnú etiológiu alebo etiológiu súvisiacu s ochorením.

Pacienti s imunitne podmienenou kolitídou majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienené endokrinopatie

U pacientov liečených tislelizumabom boli hlásené imunitne podmienené endokrinopatie, vrátane porúch štítnej žľazy, adrenálnej insuficiencie, hypofyzitídy a diabetu mellitu 1. typu. Tieto môžu vyžadovať podpornú liečbu podľa konkrétnej endokrinnej poruchy. V prípadoch imunitne podmienených endokrinopatií môže byť potrebná dlhodobá hormonálna substitučná liečba (HSL).

Pacienti s imunitne podmienenými endokrinopatiami majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Poruchy štítnej žľazy

U pacientov liečených tislelizumabom boli hlásené poruchy štítnej žľazy, vrátane tyreoiditídy, hypotyreózy a hypertyreózy. Pacienti majú byť sledovaní (na začiatku liečby, pravidelne počas liečby a podľa indikácie na základe klinického hodnotenia) kvôli funkčným zmenám štítnej žľazy a klinickým prejavom a príznakom porúch štítnej žľazy. Hypotyreózu možno kontrolovať pomocou HSL bez prerušenia liečby a bez kortikosteroidov. Hypertyreóza sa môže liečiť symptomaticky (pozri časť 4.2).

Adrenálna insuficiencia

U pacientov liečených tislelizumabom bola hlásená adrenálna insuficiencia. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky adrenálnej insuficiencie. Treba zvážiť sledovanie funkcie nadobličiek a hladín hormónov. Kortikosteroidy a HSL sa majú podávať podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.2).

Hypofyzitída

U pacientov liečených tislelizumabom bola hlásená hypofyzitída. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky hypofyzitídy/hypopituitarizmu. Treba zvážiť sledovanie funkcie hypofýzy a hladiny hormónov. Kortikosteroidy a HSL sa majú podávať podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.2).

Diabetes mellitus 1. typu

U pacientov liečených tislelizumabom bol hlásený diabetes mellitus 1. typu, vrátane diabetickej ketoacidózy. U pacientov sa má sledovať hyperglykémia a iné prejavy a príznaky diabetu. Pri diabete 1. typu sa má podávať inzulín. U pacientov so závažnou hyperglykémiou alebo ketoacidózou (≥ 3 . stupeň) sa má liečba tislelizumabom prerušiť a má sa podať antihyperglykemická liečba (pozri časť 4.2). V liečbe tislelizumabom sa môže pokračovať po dosiahnutí metabolickej kontroly.

Imunitne podmienená nefritída s renálnou dysfunkciou

U pacientov liečených tislelizumabom bola hlásená imunitne podmienená nefritída s renálnou dysfunkciou. U pacientov treba sledovať zmeny funkcie obličiek (zvýšený sérový kreatinín) a majú sa vylúčiť iné príčiny dysfunkcie obličiek.

Pacienti s imunitne podmienenou nefritídou s renálnou dysfunkciou majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Ďalšie klinicky dôležité imunitne podmienené nežiaduce reakcie boli hlásené pri tislelizumabe: myozitída, myokarditída, artritída, *polymyalgia rheumatica*, perikarditída a Guillainov-Barrého syndróm (pozri časť 4.8).

Pacienti s inými imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Rejekcia transplantátu solídneho orgánu

Rejekcia transplantátu solídneho orgánu bola hlásená po uvedení lieku na trh u pacientov liečených inhibítormi PD-1. Liečba tislelizumabom môže zvýšiť riziko rejekcie u príjemcov transplantátu solídneho orgánu. U týchto pacientov treba zväziť prínos liečby tislelizumabom oproti riziku možnej rejekcie orgánu.

Reakcie súvisiace s infúziou

Závažné reakcie súvisiace s infúziou (3. stupeň alebo vyšší) boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali tislelizumab (pozri časť 4.8). U pacientov treba sledovať prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou.

Reakcie súvisiace s infúziou sa majú liečiť podľa odporúčaní v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Pacienti vylúčení z klinických štúdií

Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti s ktorýmkoľvek z nasledujúcich stavov: východiskové skóre výkonnosti ECOG vyššie alebo rovné 2; aktívne mozgové alebo leptomeningeálne metastázy; aktívne autoimunitné ochorenie alebo anamnéza autoimunitného ochorenia, ktoré môže relapsovať; akýkoľvek stav vyžadujúci systémovú liečbu buď kortikosteroidmi (>10 mg/deň prednizónu alebo ekvivalentu) alebo inými imunosupresívami počas 14 dní pred podaním skúšanej liečby; aktívna alebo neliečená HIV infekcia; neliečení prenášači hepatitídy B alebo hepatitídy C; intersticiálna choroba pľúc v anamnéze; podanie živej vakcíny počas 14 dní pred podaním skúšanej liečby; infekcia vyžadujúca systémovú liečbu v priebehu 14 dní pred podaním skúšanej liečby; anamnéza závažnej precitlivosti na inú monoklonálnu protilátku. Vzhľadom na absenciu údajov sa má tislelizumab v týchto populáciách používať opatrne po dôkladnom zvážení potenciálneho prínosu/rizika na individuálnom základe.

Pacienti na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka

Každý ml tohto lieku obsahuje 0,069 mmol (alebo 1,6 mg) sodíka. Tento liek obsahuje 16 mg sodíka na 10 ml injekčnú liekovku, čo zodpovedá 0,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tislelizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa vylučuje z obehu katabolizmom. Formálne farmakokinetické interakčné štúdie sa ako také neuskutočnili. Keďže monoklonálne protilátky nie sú metabolizované enzýmami cytochrómu P450 (CYP) alebo inými, lieky metabolizujúcimi enzýmami, nepredpokladá sa, že inhibícia alebo indukcia týchto enzýmov súbežne podávanými liekmi ovplyvní farmakokinetiku tislelizumabu.

Pred začatím liečby tislelizumabom sa nemajú používať systémové kortikosteroidy a iné imunosupresíva s výnimkou fyziologických dávok systémového kortikosteroidu (10 mg/deň prednizónu alebo ekvivalentu), pretože môžu interferovať s farmakodynamickou aktivitou a účinnosťou. Systémové kortikosteroidy a iné imunosupresíva sa však môžu použiť po začatí liečby tislelizumabom na liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4). Kortikosteroidy sa môžu použiť aj na premedikáciu, keď sa tislelizumab používa v kombinácii s chemoterapiou, ako antiemetická profylaxia a/alebo na zmiernenie nežiaducich reakcií súvisiacich s chemoterapiou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikonцепcia

Tislelizumab sa nemá používať u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, pokiaľ si liečbu tislelizumabom nevyžaduje klinický stav ženy. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke tislelizumabu používať účinnú antikoncepciu (metódy, ktorých výsledkom je menej ako 1 % gravidít).

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití tislelizumabu u gravidných žien. Na základe mechanizmu účinku môže tislelizumab spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva gravidnej žene.

Reprodukčné štúdie na zvieratách s tislelizumabom sa neuskutočnili. Na myšiacich modeloch gravidity sa však preukázalo, že blokáda PD-1/PD-L1 signálu narúša toleranciu k plodu a vo zvýšenej miere má za následok potrat plodu.

Je známe, že ľudské IgG4 (imunoglobulíny) prechádzajú placentárnou bariérou. Preto má tislelizumab, ktorý je variantom IgG4, potenciál prenosu z matky na vyvíjajúci sa plod. Ženy majú byť poučené o možnom riziku pre plod.

Tislelizumab sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ si liečbu tislelizumabom nevyžaduje klinický stav ženy.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tislelizumab vylučuje do ľudského mlieka. Nie sú známe ani jeho účinky na dojčených novorodencov/dojčatá a na tvorbu mlieka.

Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich reakcií na Tizveni u dojčených novorodencov/dojčiat je potrebné ženy poučiť, aby počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke lieku Tizveni nedojčili.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o možných účinkoch tislelizumabu na fertilitu. Neuskutočnili sa žiadne štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity s tislelizumabom. Na základe 3-mesačnej štúdie toxicity po opakovanom podávaní sa nezistili žiadne významné účinky na samčie a samičie reprodukčné orgány u opíc makakov dlhochvostých, keď sa tislelizumab podával v dávkach 3, 10 alebo 30 mg/kg každé 2 týždne počas 13 týždňov (7 podaní dávok) (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tizveni má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov bola po podaní tislelizumabu hlásená únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť tislelizumabu v monoterapii je založená na súhrnných údajoch od 1 534 pacientov s viacerými typmi nádorov, ktorí dostávali 200 mg tislelizumabu každé 3 týždne. Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli anémia (29,2 %), únava (22,9 %) a zvýšená aspartátaminotransferáza (20,9 %). Najčastejšími nežiaducimi reakciami 3./4. stupňa boli anémia (5,0 %), pneumónia (4,2 %), hyponatrémia (2,7 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (2,6 %), zvýšený bilirubín v krvi (2,0 %), pneumonitída (2,0 %) a únava (2,0 %). 1,2 % pacientov malo nežiaduce reakcie s následkom smrti. Nežiaduce reakcie s následkom smrti boli pneumónia (0,78 %), hepatitída (0,13 %), pneumonitída (0,07 %), dyspnoe (0,07 %), znížená chuť do jedla (0,07 %) a trombocytopénia (0,07 %). Spomedzi 1 534 pacientov bolo 40,1 % vystavených tislelizumabu dlhšie ako 6 mesiacov a 22,2 % bolo vystavených dlhšie ako 12 mesiacov.

Bezpečnosť tislelizumabu podávaného v kombinácii s chemoterapiou je založená na údajoch od 497 pacientov s NSCLC. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli anémia (88,3 %), neutropénia (86,5 %), trombocytopénia (67,0 %), zvýšená alanínaminotransferáza (46,1 %), únava (43,1 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (42,3 %), nauzea (41,4 %), znížená chuť do jedla (40,6 %) a vyrážky (26,4 %). Najčastejšími nežiaducimi reakciami 3./4. stupňa boli neutropénia (58,6 %), trombocytopénia (18,3 %), anémia (15,7 %), pneumónia (5,0 %), pneumonitída (3,4 %), zvýšená alanínaminotransferáza (3,2 %), lymfopénia (2,8 %), vyrážka (2,6 %) a únava (2,2 %). 1,6 % pacientov malo nežiaduce reakcie s následkom smrti. Nežiaduce reakcie s následkom smrti boli pneumonitída (0,60 %), dyspnoe (0,40 %), myokarditída (0,40 %), pneumónia (0,20 %) a hypokalémia (0,20 %). Spomedzi 497 pacientov bolo 65,8 % vystavených tislelizumabu dlhšie ako 6 mesiacov a 37,8 % bolo vystavených tislelizumabu dlhšie ako 12 mesiacov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené zo súhrnných údajov u pacientov liečených liekom Tizveni v monoterapii (n = 1 534) a v kombinácii s chemoterapiou (n = 497) sú uvedené v tabuľke 2. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov v MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej frekvencie. Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie na liek Tizveni v monoterapii (n = 1 534) a v kombinácii s chemoterapiou (n = 497)

	Tislelizumab v monoterapii n = 1 534	Tislelizumab plus chemoterapia n = 497
Nežiaduce reakcie	Katégoria frekvencie (Všetky stupne)	Katégoria frekvencie (Všetky stupne)
Infekcie a nákazy		
Pneumónia ¹	Časté*	Veľmi časté*
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Anémia ²	Veľmi časté	Veľmi časté
Trombocytopenia ³	Časté*	Veľmi časté
Neutropénia ⁴	Časté	Veľmi časté
Lymfopénia ⁵	Časté	Veľmi časté
Poruchy endokrinného systému		
Hypotyreóza ⁶	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertyreóza ⁷	Časté	Veľmi časté
Tyreoiditída ⁸	Časté	Menej časté
Adrenálna insuficiencia ⁹	Menej časté	-
Hypofyzitída ¹⁰	Zriedkavé	-
Poruchy metabolizmu a výživy		
Hyperglykémia ¹¹	Časté	Veľmi časté
Hyponatrémia ¹²	Časté	Veľmi časté
Hypokalémia ¹³	Časté	Veľmi časté*
Diabetes mellitus ¹⁴	Menej časté	Časté
Poruchy nervového systému		
Guillainov-Barrého syndróm	-	Menej časté
Poruchy oka		
Uveitída ¹⁵	Menej časté	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Myokarditída ¹⁶	Menej časté	Časté*
Perikarditída	Zriedkavé	-
Poruchy ciev		
Hypertenzia ¹⁷	Časté	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Kašeľ	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspnoe	Časté*	Veľmi časté*
Pneumonitída ¹⁸	Časté*	Veľmi časté*
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Nauzea	Časté	Veľmi časté
Hnačka ¹⁹	Časté	Veľmi časté
Stomatitída ²⁰	Časté	Časté
Pankreatitída ²¹	Menej časté	Menej časté
Kolitída ²²	Menej časté	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Hepatitída ²³	Časté*	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Vyrážka ²⁴	Veľmi časté	Veľmi časté
Pruritus	Veľmi časté	Časté
Závažné kožné reakcie ²⁵	Zriedkavé	-

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Artralgia	Časté	Veľmi časté
Myalgia	Časté	Časté
Myozitída ²⁶	Menej časté	Menej časté
Artritída ²⁷	Menej časté	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest		
Nefritída ²⁸	Menej časté	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Únava ²⁹	Veľmi časté	Veľmi časté
Znížená chuť do jedla	Veľmi časté*	Veľmi časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Zvýšená aspartátaminotransferáza	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená alanínaminotransferáza	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšený bilirubín v krvi ³⁰	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Časté	Veľmi časté
Zvýšený kreatinín v krvi	Časté	Veľmi časté

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		
Reakcia súvisiaca s infúziou ³¹	Menej časté	Časté
1	Pneumónia zahŕňa preferované termíny (PT): pneumónia, infekcia dolných dýchacích ciest, bakteriálna infekcia dolných dýchacích ciest, bakteriálna pneumónia, pneumónia spôsobená hubami a pneumónia spôsobená baktériou pneumocystis jirovecii.	
2	Anémia zahŕňa PT: anémia a znížený hemoglobín.	
3	Trombocytopénia zahŕňa PT: trombocytopénia a znížený počet krvných doštičiek.	
4	Neutropénia zahŕňa PT: neutropénia a znížený počet neutrofilov.	
5	Lymfopénia zahŕňa PT: lymfopénia, znížený počet lymfocytov a znížené percento lymfocytov.	
6	Hypotyreóza zahŕňa PT: hypotyreóza, znížený voľný tyroxín, znížený voľný trijódtyronín, znížený trijódtyronín, primárna hypotyreóza a znížený tyroxín.	
7	Hypertyreóza zahŕňa PT: hypertyreóza, znížený tyreotropný hormón v krvi, zvýšený voľný trijódtyronín, zvýšený voľný tyroxín, zvýšený tyroxín a zvýšený trijódtyronín.	
8	Tyreoiditída zahŕňa PT: tyreoiditída, autoimunitná tyreoiditída a subakútna tyreoiditída.	
9	Adrenálna insuficiencia zahŕňa PT: adrenálna insuficiencia a sekundárna adrenokortikálna insuficiencia.	
10	Hypofyzitída zahŕňa PT: hypofyzitída a hypopituitarizmus.	
11	Hyperglykémia zahŕňa PT: hyperglykémia a zvýšená hladina glukózy v krvi.	
12	Hyponatrémia zahŕňa PT: hyponatrémia a znížený sodík v krvi.	
13	Hypokalémia zahŕňa PT: hypokalémia a znížený draslík v krvi.	
14	Diabetes mellitus zahŕňa PT: diabetes mellitus, diabetes mellitus 1. typu a latentný autoimunitný diabetes u dospelých.	
15	Uveitída zahŕňa PT: uveitída a iritída.	
16	Myokarditída zahŕňa PT: myokarditída, imunitne podmienená myokarditída a autoimunitná myokarditída.	
17	Hypertenzia zahŕňa PT: hypertenzia, zvýšený krvný tlak a esenciálna hypertenzia.	
18	Pneumonitída zahŕňa PT: pneumonitída, imunitne podmienená choroba pľúc, choroba pľúcneho interstícia a organizujúca sa pneumónia.	
19	Hnačka zahŕňa PT: hnačka a časté vyprázdňovanie.	
20	Stomatitída zahŕňa PT: stomatitída, vrede v ústach a afty.	
21	Pankreatitída zahŕňa PT: zvýšená amyláza, zvýšená lipáza, a akútna pankreatitída.	
22	Kolitída zahŕňa PT: kolitída a imunitne podmienená enterokolitída.	
23	Hepatitída zahŕňa PT: hepatitída, abnormálne výsledky funkčných pečeňových testov, imunitne podmienená hepatitída a poškodenie pečene a autoimunitná hepatitída.	
24	Vyrážky zahŕňajú PT: vyrážka, makulopapulózna vyrážka, ekzém, erytematózna vyrážka, dermatitída, alergická dermatitída, papulózna vyrážka, žihľavka, erytém, exfoliácia kože, liekový exantém, makulárna vyrážka, psoriáza, pustulózna vyrážka, akneiformná dermatitída, svrbivá vyrážka, lichenoidná keratóza, dermatitída rúk, imunitne podmienená dermatitída, folikulárna vyrážka, akútna febrilná neutrofilná dermatóza, erythema nodosum a pemfigoid.	
25	Závažná kožná reakcia zahŕňa multiformný erytém.	
26	Myozitída zahŕňa PT: myozitída a imunitne podmienená myozitída.	
27	Artritída zahŕňa PT: artritída a imunitne podmienená artritída.	
28	Nefritída zahŕňa PT: nefritída, fokálna segmentálna glomeruloskleróza a imunitne podmienená nefritída.	
29	Únava zahŕňa PT: únava, asténia, malátnosť a letargia.	
30	Zvýšený bilirubín v krvi zahŕňa PT: zvýšený bilirubín v krvi, zvýšený konjugovaný bilirubín, zvýšený nekonjugovaný bilirubín v krvi a hyperbilirubinémia.	
31	Reakcia súvisiaca s infúziou zahŕňa PT: reakcia súvisiaca s infúziou a hypersenzitívna reakcia súvisiaca s infúziou.	

*vrátane smrteľných následkov

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Ďalej uvedené údaje vyjadrujú informácie o významných nežiaducich reakciách pri monoterapii tislelizumabom v klinických štúdiách. Podrobnosti o významných nežiaducich reakciách na tislelizumab pri podávaní v kombinácii s chemoterapiou sú uvedené, ak boli zaznamenané klinicky relevantné rozdiely v porovnaní s monoterapiou tislelizumabom.

Imunitne podmienená pneumonitída

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená pneumonitída vyskytla u 4,3 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,3 %), 2. stupňa (2,0 %), 3. stupňa (1,5 %), 4. stupňa (0,3 %) a 5. stupňa (0,2 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 3,2 mesiacov (rozmedzie: 1,0 deň až 16,5 mesiacov) a medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 6,1 mesiacov (rozmedzie: 1,0+ deň až 22,8+ mesiacov).+ označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 1,8 % pacientov a prerušená u 1,8 % pacientov. Pneumonitída ustúpila u 45,5 % pacientov.

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa pneumonitída vyskytovala častejšie u pacientov s predchádzajúcim ožarovaním hrudníka v anamnéze (6,3 %) ako u pacientov, ktorí nepodstúpili predchádzajúce ožarovanie hrudníka (2,8 %).

Pneumonitída sa vyskytovala u 9,1 % pacientov s NSCLC liečených tislelizumabom v kombinácii s chemoterapiou. U pacientov s NSCLC liečených tislelizumabom v monoterapii sa pneumonitída vyskytovala u 6,0 % pacientov.

Imunitne podmienená hepatitída

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená hepatitída vyskytla u 1,7 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,1 %), 2. stupňa (0,5 %), 3. stupňa (0,9 %), 4. stupňa (0,1 %) a 5. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 31,0 dní (rozmedzie: 8,0 dní až 13,1 mesiacov) a medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 2,0 mesiacov (rozmedzie: 1,0 deň až 37,9+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom bola z dôvodu imunitne podmienenej hepatitídy natrvalo ukončená u 0,4 % pacientov a prerušená u 1,0 % pacientov. Hepatitída ustúpila u 50,0 % pacientov.

Imunitne podmienené nežiaduce kožné reakcie

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienené nežiaduce kožné reakcie vyskytli u 1,8 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,4 %), 2. stupňa (0,8 %), 3. stupňa (0,3 %) a 4. stupňa (0,3 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 2,5 mesiacov (rozmedzie: 7,0 dní až 11,6 mesiacov). Medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 11,2 mesiacov (rozsah: 4,0 dní až 34,0+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,3 % pacientov a prerušená u 0,5 % pacientov. Nežiaduce kožné reakcie ustúpili u 51,9 % pacientov.

Imunitne podmienená kolitída

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená kolitída vyskytla u 0,7 % pacientov, vrátane udalostí 2. stupňa (0,6 %) a 3. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 6,0 mesiacov (rozmedzie: 12,0 dní až 14,4 mesiacov) a medián trvania od nástupu do vyliečenia bol 28,0 dní (rozmedzie: 9,0 dní až 3,6 mesiacov). Liečba tislelizumabom nebola natrvalo ukončená u žiadneho pacienta a prerušená bola u 0,6 % pacientov. Kolitída ustúpila u 81,8 % pacientov.

Imunitne podmienená myozitída/rabdomyolýza

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená myozitída/rabdomyolýza vyskytla u 0,9 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,2 %), 2. stupňa (0,3 %), 3. stupňa (0,3 %) a 4. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 1,8 mesiacov (rozmedzie: 15,0 dní až 17,6 mesiacov) a medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 2,1 mesiacov (rozmedzie: 5,0 dní až 11,2+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,2 % pacientov a prerušená u 0,7 % pacientov. Myozitída/rabdomyolýza ustúpila u 57,1 % pacientov.

Endokrinopatie súvisiace s imunitou

Poruchy štítnej žľazy

Hypotyreóza:

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa hypotyreóza vyskytla u 7,6 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (1,4 %), 2. stupňa (6,1 %) a 4. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu prípadu bol 3,7 mesiacov (rozmedzie: 0 dní až 16,6 mesiacov). Medián trvania od nástupu do vyliečenia bol 15,2 mesiacov (rozmedzie: 12,0 dní až 28,6+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom nebola natrvalo ukončená u žiadneho pacienta a prerušená bola u 0,4 % pacientov. Hypotyreóza ustúpila u 31,9 % pacientov.

Hypertyreóza:

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa hypertyreóza vyskytla u 0,3 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,1 %) a 2. stupňa (0,3 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 31,0 dní (rozmedzie: 19,0 dní až 14,5 mesiacov). Medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 1,4 mesiacov (rozmedzie: 22,0 dní až 4,0+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,1 % pacientov a nebola prerušená u žiadneho pacienta. Hypertyreóza ustúpila u 80,0 % pacientov.

Tyreoiditída:

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa tyreoiditída vyskytla u 0,8 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,2 %) a 2. stupňa (0,6 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 2,0 mesiace (rozmedzie: 20,0 dní až 20,6 mesiacov). Medián trvania od začiatku do vyliečenia nebolo možné vyhodnotiť na základe súčasných dostupných údajov (rozmedzie: 22,0 dní až 23,1+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom nebola natrvalo ukončená u žiadneho pacienta a prerušená bola u 0,1 % pacientov. Tyreoiditída ustúpila u 16,7 % pacientov.

Adrenálna insuficiencia

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa adrenálna insuficiencia vyskytla u 0,3 % pacientov, vrátane udalostí 2. stupňa (0,1 %), 3. stupňa (0,1 %) a 4. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 3,1 mesiacov (rozmedzie: 1,3 mesiacov až 11,6 mesiacov). Medián trvania od nástupu do vyliečenia sa nedal vyhodnotiť na základe súčasných dostupných údajov (rozmedzie: 1 mesiac až 6,5+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom nebola natrvalo ukončená u žiadneho pacienta a prerušená bola u 0,2 % pacientov. Adrenálna insuficiencia ustúpila u 25,0 % pacientov.

Hypofyzitída

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa hypopituitarizmus (2. stupeň) vyskytol u 0,1 % pacientov.

Diabetes mellitus 1. typu

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa diabetes mellitus 1. typu vyskytol u 0,4 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,1 %) a 3. stupňa (0,3 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 2,5 mesiacov (rozmedzie: 33,0 dní až 13,8 mesiacov). Medián trvania od začiatku do vyliečenia nebolo možné vyhodnotiť na základe súčasných dostupných údajov (rozmedzie: 4,0 dní až 19,9+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,1 % pacientov a prerušená u 0,1 % pacientov. Diabetes mellitus 1. typu ustúpil u 16,7 % pacientov.

Imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia vyskytli u 0,7 % pacientov, vrátane udalostí 2. stupňa (0,3 %), 3. stupňa (0,2 %) 4. stupňa (0,1 %) a 5. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 1,2 mesiacov (rozmedzie: 3,0 dni až 5,7 mesiacov). Medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 1,9 mesiacov (rozmedzie: 3,0+ dni až 16,2+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,3 % pacientov a prerušená u 0,3 % pacientov. Imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia ustúpili u 50,0 % pacientov.

Imunitne podmienená myokarditída

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená myokarditída vyskytla u 0,5 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,1 %), 2. stupňa (0,1 %), 3. stupňa (0,2 %) a 4. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 1,6 mesiacov (rozmedzie: 14,0 dní až 6,1 mesiacov) a medián trvania od nástupu do vyliečenia bol 5,1 mesiacov (rozmedzie: 4,0 dni až 7,6 mesiacov). Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,3 % pacientov a prerušená u 0,2 % pacientov. Myokarditída ustúpila u 57,1 % pacientov.

Myokarditída sa vyskytovala u 1,4 % pacientov liečených tislelizumabom v kombinácii s chemoterapiou vrátane 5. stupňa (0,4 %).

Reakcie súvisiace s infúziou

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa reakcie súvisiace s infúziou vyskytli u 3,5 % pacientov, vrátane udalostí 3. stupňa (0,3 %). Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,1 % pacientov a prerušená u 0,5 % pacientov.

Odchýlky laboratórnych hodnôt

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii bol podiel pacientov, u ktorých došlo k posunu z východiskovej hodnoty k laboratórnej abnormalite 3. alebo 4. stupňa nasledovný: 0,1 % z dôvodu zvýšeného hemoglobínu, 4,4 % z dôvodu zníženého hemoglobínu, 0,9 % z dôvodu zníženého počtu leukocytov, 8,5 % z dôvodu zníženého počtu lymfocytov, 0,07 % z dôvodu zvýšeného počtu lymfocytov, 1,7 % z dôvodu zníženého počtu neutrofilov, 1,1 % z dôvodu zníženého počtu trombocytov, 2,0 % z dôvodu zvýšenej alanínaminotransferázy, 0,4 % z dôvodu zníženého albumínu, 2,3 % z dôvodu zvýšenej alkalickéj fosfatázy, 3,2 % z dôvodu zvýšenej aspartátaminotransferázy, 2,2 % z dôvodu zvýšeného bilirubínu, 2,0 % z dôvodu zvýšenej kreatínkinázy, 0,9 % z dôvodu zvýšeného kreatinínu, 0,9 % z dôvodu zvýšeného draslíka, 2,2 % z dôvodu zníženého draslíka, 0,1 % z dôvodu zvýšeného sodíka, 5,7 % z dôvodu zníženého sodíka.

U pacientov liečených tislelizumabom v kombinácii s chemoterapiou bol podiel pacientov, u ktorých došlo k posunu z východiskovej hodnoty k laboratórnej abnormalite 3. alebo 4. stupňa nasledovný: 14,2 % z dôvodu zníženého hemoglobínu, 17,3 % z dôvodu zníženého počtu leukocytov, 41,2 % z dôvodu zníženého počtu neutrofilov, 4,6 % z dôvodu zníženého počtu krvných doštičiek, 3,1 % z dôvodu zvýšenej alanínaminotransferázy, 0,9 % z dôvodu zvýšenej alkalickéj fosfatázy, 3,4 % z dôvodu zvýšenej aspartátaminotransferázy, 0,6 % z dôvodu zvýšeného bilirubínu, 1,6 % z dôvodu zvýšenej kreatínkinázy, 2,5 % z dôvodu zvýšeného kreatinínu, 2,8 % z dôvodu zvýšeného draslíka, 10,2 % z dôvodu zníženého draslíka, 0,6 % z dôvodu zvýšeného sodíka, 18,9 % z dôvodu zníženého sodíka.

Imunogenicita

Z 1 916 pacientov liečených odporúčanou dávkou 200 mg jedenkrát za 3 týždne, u ktorých bolo možné hodnotiť protilátky proti liečivu (*antidrug antibodies*, ADA), bolo 18,3 % pacientov pozitívnych na ADA vyvolané liečbou a neutralizujúce protilátky (*neutralising antibodies*, NAb) boli zistené u 0,9 % pacientov. Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že stav ADA bol štatisticky významnou kovariančnou hodnotou klírensu; zdá sa však, že prítomnosť ADA vyvolaných liečbou proti tislelizumabu nemá žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku alebo účinnosť.

Spomedzi pacientov, u ktorých bolo možné hodnotiť ADA, boli pozorované nasledujúce miery nežiaducich udalostí (*adverse events*, AE) v populácii pozitívnej na ADA v porovnaní s populáciou negatívnu na ADA, v uvedenom poradí: AE \geq 3. stupňa 50,9 % oproti 39,3 %, závažné nežiaduce udalosti (*serious adverse events*, SAE) 37,1 % oproti 29,7 %, AE vedúce k ukončeniu liečby 10,8 % oproti 10,2 % (v prípade monoterapie); AE \geq 3. stupňa 85,6 % oproti 78,2 %, SAE 45,9 % oproti 38,2 %, AE vedúce k ukončeniu liečby 13,5 % oproti 13,3 % (v prípade kombinovanej liečby). Pacienti, u ktorých sa vytvorili ADA počas liečby, mali tendenciu mať celkovo horšie zdravie a charakteristiky ochorenia pri zaradení, čo môže narušiť interpretáciu analýzy bezpečnosti. Dostupné údaje neumožňujú vyvodit' spoľahlivé závery o možných vzorcoch nežiaducich reakcií na liek.

Starší pacienti

Neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti medzi pacientmi vo veku <65 rokov a pacientmi vo veku medzi 65 až 74 rokov pri liečbe tislelizumabom v monoterapii. Údaje o pacientoch vo veku 75 rokov a starších sú veľmi obmedzené na vyvodenie záverov o tejto populácii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne informácie o predávkovaní tislelizumabom. V prípade predávkovania je potrebné u pacientov pozorne sledovať prejavy alebo príznaky nežiaducich liekových reakcií a okamžite začať vhodnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FF09

Mechanizmus účinku

Tislelizumab je humanizovaný imunoglobulín G4 (IgG4), variant monoklonálnej protilátky proti PD-1, viažuci sa na extracelulárnu doménu ľudského PD-1. Kompetitívne blokuje väzbu PD-L1 aj PD-L2, inhibuje negatívny signál sprostredkovaný PD-1 a zvyšuje funkčnú aktivitu v T bunkách v *in vitro* bunkových testoch.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Prvolíniová liečba neskvamózneho NSCLC: BGB-A317-304

BGB-A317-304 bola randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia III. fázy, ktorá skúmala účinnosť a bezpečnosť tislelizumabu v kombinácii s platinou-pemetrexedom v porovnaní so samotnou platinou-pemetrexedom ako prvolíniovej liečby u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie s lokálne pokročilým neskvamóznym NSCLC, ktorí neboli kandidátmi na chirurgickú resekciu alebo chemorádioterapiu na báze platiny alebo ktorí mali metastatický neskvamóznym NSCLC.

Štúdia nezahrňala pacientov s aktívnymi mozgovými alebo leptomeningeálnymi metastázami, známymi mutáciami EGFR alebo translokáciami ALK senzitivnými na dostupnú cieleňú liečbu inhibítormi, aktívnym autoimunitným ochorením alebo akýmkoľvek stavom vyžadujúcim systémovú liečbu buď kortikosteroidmi (>10 mg denne prednizónu alebo ekvivalentu) alebo inými imunosupresívami.

Celkovo bolo randomizovaných 334 pacientov (2:1), ktorí dostávali tislelizumab 200 mg v kombinácii pemetrexedom 500 mg/m² a karboplatinou AUC 5 mg/ml/min alebo cisplatinou 75 mg/m² (skupina T+PP, n = 223) alebo pemetrexed 500 mg/m² a karboplatinu AUC 5 mg/ml/min alebo cisplatinu 75 mg/m² (skupina PP, n = 111). Voľba platiny (cisplatinu alebo karboplatinu) bola na zväžení skúšajúceho.

Liečba sa podávala v 3-týždňovom cykle. Po podaní 4, 5 alebo 6 cyklov chemoterapie alebo tislelizumabu v kombinácii s chemoterapiou podľa uváženia skúšajúceho, pacienti v skupine T+PP dostávali tislelizumab 200 mg v kombinácii s pemetrexedom 500 mg/m² v 3-týždňovom cykle až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity; pacienti v skupine PP dostávali samotný pemetrexed 500 mg/m² až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity a pacienti s progresiou ochorenia potvrdenou nezávislým kontrolným výborom (*Independent Review Committee*, IRC) dostali možnosť prejsť na monoterapiu tislelizumabom v 3-týždňovom cykle.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa expresie PD-L1 v nádorových bunkách (*tumour cells*, TC) (<1 % oproti 1 % až 49 % oproti ≥50 %) a štádia ochorenia (IIIB oproti IV), ako je klasifikované podľa American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7. vydanie Cancer Staging Manual. Expresia PD-L1 sa hodnotila v centrálnom laboratóriu pomocou testu Ventana PD-L1 (SP263), ktorý identifikoval sfarbenie PD-L1 na nádorových bunkách. Nádor sa hodnotil každých 6 týždňov počas prvých 6 mesiacov, potom každých 9 týždňov počas ďalších 6 mesiacov a potom každých 12 týždňov.

Charakteristiky pacientov v štúdiu BGB-A317-304 pri zaradení boli: priemerný vek 61 rokov (rozmedzie: 25 až 75), 29 % vek 65 rokov alebo starší; 74 % mužov; 100 % ázijská rasa (všetci zaradení v Číne); 23,4 % s ECOG PS 0 a 76,6 % s ECOG PS 1; 18,3 % so štádiom IIIB; 26,6 % s neznámym stavom translokácie ALK a 73,4 % s negatívnou translokáciou ALK; 36,2 % neboli nikdy fajčiarmi; 5,4 % s metastázami v mozgu. Charakteristiky veku, pohlavia, ECOG PS, štádia ochorenia, fajčenia, skóre PD-L1 TC a predchádzajúcej protinádorovej liečby boli medzi liečebnými skupinami vyvážené.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (*progression free survival*, PFS) hodnotené IRC podľa RECIST v1.1 v analýze podľa zámeru liečiť (*intent to treat*, ITT). Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali celkové prežívanie (*overall survival*, OS), objektívnu mieru odpovede (*objective response rate*, ORR) a trvanie odpovede (*duration of response*, DoR) podľa IRC a podľa skúšajúceho.

Štúdia splnila svoj primárny koncový ukazovateľ v predbežnej analýze (dátum ukončenia zberu údajov 23. januára 2020 a medián dĺžky sledovania v štúdiu 9,8 mesiacov), čo ukazuje na štatisticky významné zlepšenie PFS s T+PP v porovnaní s PP. Stratifikovaný pomer rizika bol 0,65 (95 % IS: 0,47; 0,91; p = 0,0054) s mediánom PFS 9,7 mesiacov s T+PP a 7,6 mesiacov s PP.

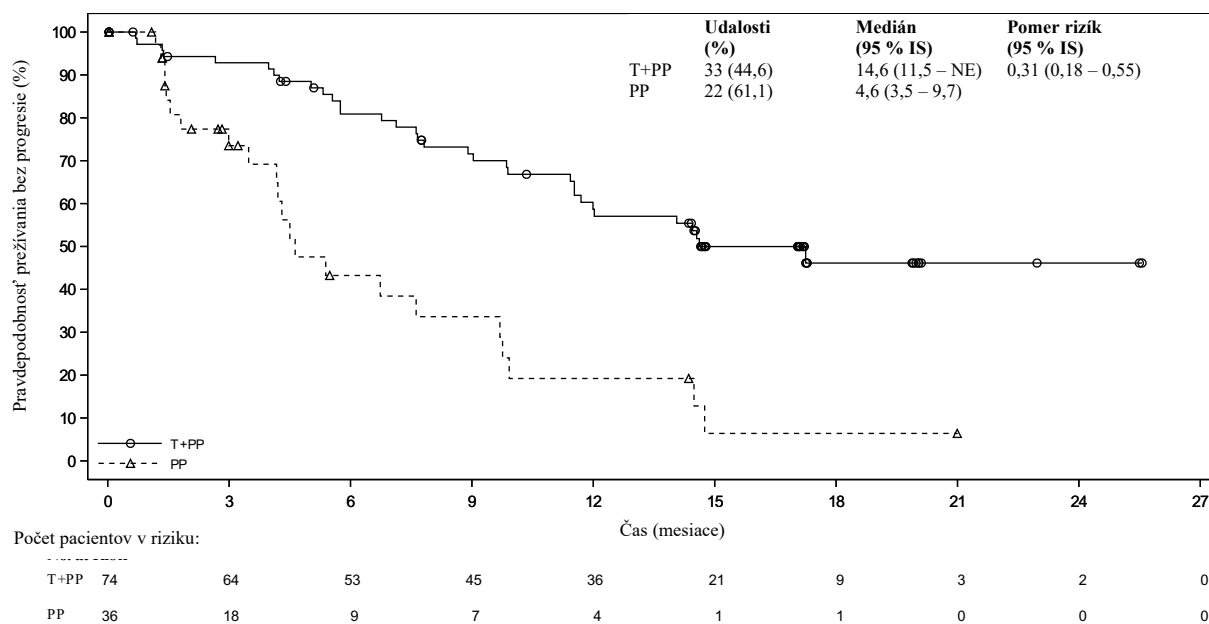
Výsledky účinnosti zo záverečnej analýzy (dátum ukončenia zberu údajov 26. októbra 2020 a medián dĺžky sledovania v štúdiu 16,1 mesiacov) boli v súlade s výsledkami predbežnej analýzy.

Spomedzi 334 pacientov v štúdiu BGB-A317-304 malo 110 (33 %) pacientov expresiu PD-L1 v nádorových bunkách ≥ 50 %. Z nich 74 pacientov bolo v skupine s tislelizumabom plus chemoterapiou a 36 pacientov bolo v skupine s placebom plus chemoterapiou. Výsledky účinnosti u pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách ≥ 50 % zo záverečnej analýzy sú uvedené v tabuľke 3 a Kaplanove-Meierove krivky pre PFS a OS sú uvedené na obrázkoch 1 a 2.

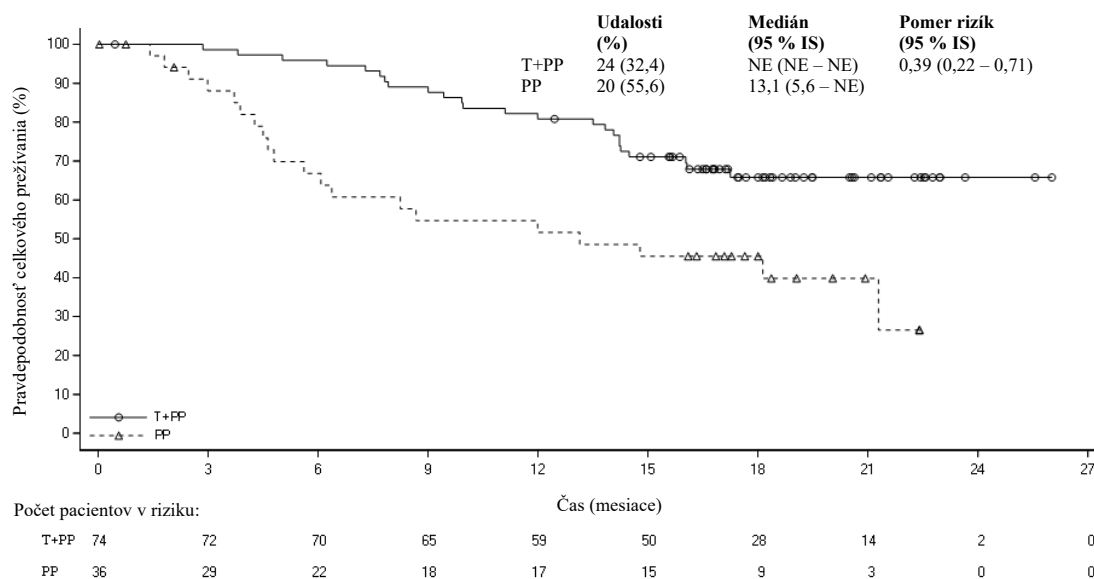
Tabuľka 3 Výsledky účinnosti v BGB-A317-304 u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 50 %

Koncový ukazovateľ	Tislelizumab plus Pemetrexed plus Platina (n = 74)	Pemetrexed plus Platina (n = 36)
PFS		
Udalosti, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	14,6 (11,5; NE)	4,6 (3,5; 9,7)
Stratifikovaný pomer rizík ^a (95 % IS)	0,31 (0,18; 0,55)	
OS		
Úmrtia, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	NE (NE; NE)	13,1 (5,6; NE)
Stratifikovaný pomer rizík ^a (95 % IS)	0,39 (0,22; 0,71)	
Najlepšia celková odpoveď, n (%)^b		
ORR^b, n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95 % IS ^c	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
CR, n (%)	7 (9,5)	0 (0,0)
PR, n (%)	45 (60,8)	11 (30,6)
DoR^b		
Medián DoR (mesiace) (95 % IS)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)
PFS = prežívanie bez progresie; IS = interval spoľahlivosti; OS = celkové prežívanie; ORR = celková odpoveď; CR = kompletná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď; DoR = trvanie odpovede; NE = nehodnotiteľné. Mediány boli odhadnuté Kaplanovou-Meierovou metódou s 95 % IS odhadnutou pomocou metódy Brookmeyera a Crowleyho.		
^a Pomer rizík sa odhadol zo stratifikovaného Coxovho modelu so skupinou pemetrexed+platina ako referenčnou skupinou a so stratifikáciou podľa štádia ochorenia (IIIB oproti IV).		
^b Hodnota PFS bola založená na hodnotení IRC a hodnoty ORR/DoR boli založené na odpovedi potvrdennej IRC.		
^c 95 % IS sa vypočítal pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy.		

Obrázok 1 Kaplan-Meierov graf PFS v BGB-A317-304 u pacientov s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$



Obrázok 2 Kaplan-Meierov graf OS v BGB-A317-304 u pacientov s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$



Prvolíniová liečba skvamózneho NSCLC: BGB-A317-307

BGB-A317-307 bola randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia III. fázy na porovnanie účinnosti a bezpečnosti tislelizumabu v kombinácii s paklitaxelom + karboplatinou alebo nab-paklitaxelom + karboplatinou so samotným paklitaxelom a karboplatinou ako prvolíniová liečba u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie s lokálnym pokročilým skvamóznym NSCLC, ktorí neboli kandidátmi na chirurgickú resekciu alebo chemorádioterapiu na báze platiny alebo mali metastatický skvamózny NSCLC.

Štúdia vylúčila pacientov s aktívnymi mozgovými alebo leptomeningeálnymi metastázami, známymi mutáciami EGFR alebo translokáciami ALK senzitívnymi na dostupnú cieleňú liečbu inhibítormi, aktívnym autoimunitným ochorením alebo akýmkoľvek stavom vyžadujúcim systémovú liečbu buď kortikosteroidmi (>10 mg denne prednizónu alebo ekvivalentu) alebo inými imunosupresívami.

Celkovo bolo randomizovaných 360 pacientov (1:1:1), ktorí dostávali tislelizumab 200 mg v kombinácii s paklitaxelom 175 mg/m² a karboplatinou AUC 5 mg/ml/min (skupina T+PC, n = 120) alebo tislelizumab 200 mg v kombinácii s nab-paklitaxelom 100 mg/m² a karboplatinou AUC 5 mg/ml/min (skupina T+nPC, n = 119) alebo paklitaxelom 175 mg/m² a karboplatinou AUC 5 mg/ml/min (skupina PC, n = 121).

Liečba sa podávala v 3-týždňovom cykle, kým pacient nedokončil 4 až 6 cyklov liečby chemoterapiou alebo tislelizumabom v kombinácii s chemoterapiou podľa uváženia skúšajúceho. Pacienti v skupinách T+nPC a T+PC dostávali tislelizumab až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Pacienti v skupine PC s progresiou ochorenia dostali možnosť prejsť na monoterapiu tislelizumabom v 3-týždňovom cykle.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa expresie PD-L1 v nádorových bunkách (TC) (<1 % oproti 1 % až 49 % oproti ≥50 %) a štádia choroby (IIIB oproti IV), ako je klasifikované podľa American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7. vydanie Cancer Staging Manual. Expresia PD-L1 sa hodnotila v centrálnom laboratóriu pomocou testu Ventana PD-L1 (SP263), ktorý identifikoval sfarbenie PD-L1 na nádorových bunkách. Nádor sa hodnotil každých 6 týždňov počas prvých 6 mesiacov, potom každých 9 týždňov počas zvyšku prvého roka a potom každých 12 týždňov až do progresie ochorenia.

Charakteristiky študovanej populácie pri zaradení boli: priemerný vek 62,0 rokov (rozmedzie: 34 až 74), 35,3 % vek 65 rokov alebo starší; 91,7 % mužov; 100 % ázijská rasa (všetci zaradení v Číne), 23,6 % s ECOG PS 0 a 76,4 % s ECOG PS 1; 33,9 % s diagnózou štádia IIIB a 66,1 % so štádiom IV na začiatku liečby; 16,4 % neboli nikdy fajčiarmi; 38,3 % so skóre PD-L1 TC <1 %, 25,3 % so skóre PD-L1 TC ≥1 % a ≤49 %, 34,7 % so skóre PD-L1 TC ≥50 %. Charakteristiky veku, pohlavia, ECOG PS, štádia ochorenia, fajčenia, skóre PD-L1 TC a predchádzajúcej protinádorovej liečby boli medzi liečebnými skupinami vyvážené.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené IRC podľa RECIST v1.1 v analýze ITT, ktorá sa mala testovať postupne v skupinách T+PC oproti PC a v skupinách T+nPC oproti PC. Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali celkové prežívanie (OS), celkovú odpoveď (ORR) a trvanie odpovede (DoR) podľa IRC a podľa skúšajúceho.

Štúdia splnila svoj primárny koncový ukazovateľ pri predbežnej analýze (dátum ukončenia zberu údajov 6. decembra 2019 a medián dĺžky sledovania v štúdiu 8,4 mesiacov), čo ukazuje štatisticky významné zlepšenie PFS s tislelizumabom v kombinácii s paklitaxelom a karboplatinou (skupina T+PC) a tislelizumabom v kombinácii s nab-paklitaxelom a karboplatinou (skupina T+nPC) v porovnaní so samotnými paklitaxelom a karboplatinou (skupina PC). Stratifikovaný HR (skupina T+PC oproti skupine PC) bol 0,48 (95 % IS: 0,34; 0,69; p <0,0001). Stratifikovaný HR (skupina T+nPC oproti skupine PC) bol 0,45 (95 % IS: 0,32; 0,64; p <0,0001). Medián PFS bol 7,6 mesiacov v skupine T+PC, 7,6 mesiacov v skupine T+nPC a 5,4 mesiacov v skupine PC.

Záverečná analýza (dátum ukončenia zberu údajov 30. septembra 2020 a medián dĺžky sledovania štúdie 16,7 mesiacov) ukázala výsledky v súlade s predbežnou analýzou.

Výsledky účinnosti pre záverečnú analýzu sú uvedené v tabuľke 4, na obrázku 3 a na obrázku 4.

Tabuľka 4 Výsledky účinnosti v BGB-A317-307

Koncový ukazovateľ	Tislelizumab plus Paklitaxel plus Karboplatina (n = 120)	Tislelizumab plus nab-Paklitaxel plus Karboplatina (n = 119)	Paklitaxel plus Karboplatina (n = 121)
PFS			
Udalosti, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Stratifikovaný pomer rizík ^a (95 % IS)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
OS			
Úmrtia, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Stratifikovaný pomer rizika (95 % IS)	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 % IS	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
CR, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
PR, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
DoR^b			
Medián DoR (mesiace) (95 % IS)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)

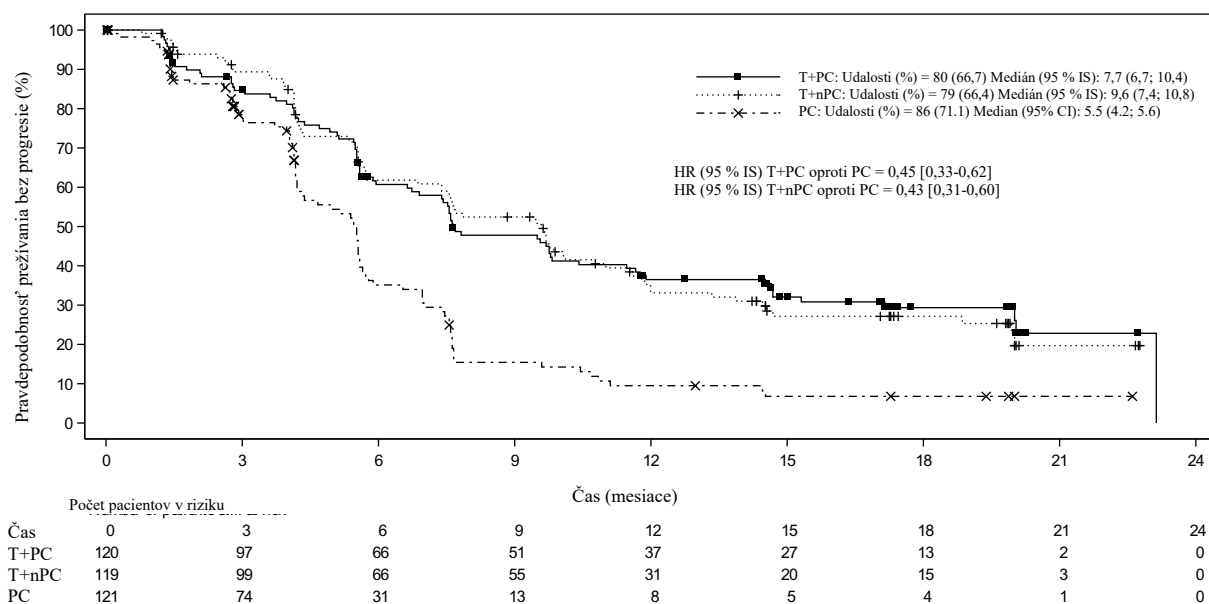
PFS = prežívanie bez progresie; IS = interval spoľahlivosti; OS = celkové prežívanie; ORR = celková odpoveď; CR = kompletná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď; DoR = trvanie odpovede; NE = nehodnotiteľné.

^a Stratifikovaný podľa stratifikačných faktorov: štádium ochorenia (IIIB oproti IV) a expresia PD-L1 v nádorových bunkách (≥50 % TC oproti 1 % až 49 % TC oproti <1 % TC).

^b Hodnota PFS bola založená na hodnotení IRC a hodnoty ORR/DoR boli založené na odpovedi potvrdenej IRC.

Obrázok 3 Kaplanov-Meierov graf PFS v BGB-A317-307 podľa IRC

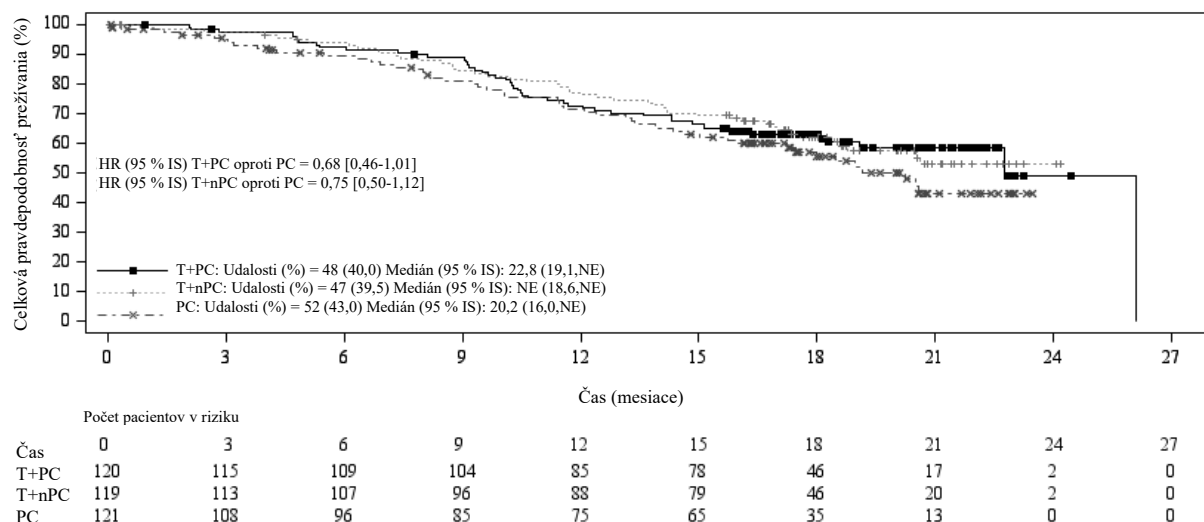
Skupina T+PC oproti skupine T+nPC oproti skupine PC



IS = interval spoľahlivosti; T+PC = tislelizumab+paklitaxel+karboplatina; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaxel+karboplatina; PC = paklitaxel+ karboplatina

Obrázok 4 Kaplan-Meierov graf OS v BGB-A317-307

Skupina T+PC oproti skupine T+nPC oproti skupine PC



IS = interval spoľahlivosti; T+PC = tislelizumab+paklitaxel+karboplatina; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaxel+karboplatina; PC = paklitaxel+karboplatina; NE = nemožno odhadnúť

Analýzy podskupín preukázali konzistentný účinok liečby na PFS naprieč hlavnými demografickými a prognostickými podskupinami, vrátane expresie PD-L1 < 1 %, 1 až 49 % a ≥ 50 % a štádií IIIB a IV ochorenia:

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

Druholíniová liečba NSCLC: BGB-A317-303

BGB-A317-303 bola randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia III. fázy, ktorá skúmala účinnosť a bezpečnosť tislelizumabu v porovnaní s docetaxelom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC (skvamóznym alebo neskvamóznym), ktorí mali progresiu ochorenia pri alebo po predchádzajúcom režime na báze platiny.

Štúdia vylúčila pacientov so známou mutáciou EGFR alebo translokáciou ALK, predchádzajúcou liečbou inhibítorom PD-(L)1 alebo inhibítorom CTLA-4, aktívnym autoimunitným ochorením alebo akýmkoľvek stavom vyžadujúcim systémovú liečbu buď kortikosteroidmi (>10 mg denne prednizónu alebo ekvivalentu) alebo inými imunosupresívnymi liečbami.

Celkovo 805 pacientov bolo randomizovaných (2:1) na podávanie tislelizumabu 200 mg intravenózne každé 3 týždne (n = 535) alebo docetaxelu 75 mg/m² intravenózne každé 3 týždne (n = 270). Randomizácia bola stratifikovaná podľa histológie (skvamózna oproti neskvamóznej), línií liečby (druhá oproti tretej línii) a expresie PD-L1 v nádorových bunkách (TC) (≥25 % oproti <25 %). Podávanie docetaxelu a tislelizumabu pokračovalo až do progresie ochorenia podľa hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST v1.1 alebo do neprijateľnej toxicity. Expresia PD-L1 sa hodnotila v centrálnom laboratóriu pomocou testu Ventana PD-L1 (SP263), ktorý identifikoval sfarbenie PD-L1 na nádorových bunkách. Hodnotenie nádorov sa uskutočňovalo každých 9 týždňov počas 52 týždňov po randomizácii a potom pokračovalo každých 12 týždňov. Stav prežívania sa sledoval každé 3 mesiace po ukončení skúšanej liečby.

Charakteristiky pre študovanú populáciu pri zaradení boli: priemerný vek 61 rokov (rozmedzie: 28 až 88), 32,4 % vek 65 rokov alebo starší, 3,2 % vek 75 rokov alebo starší; 77,3 % mužov; 17,0 % belochov a 79,9 % ázijskej rasy; 20,6 % s ECOG PS 0 a 79,4 % s ECOG PS 1; 85,5 % s metastatickým ochorením; 30,3 % nikdy neboli fajčiarmi; 46,0 % so skvamóznou a 54,0 % s neskvamóznou histológiou; 65,8 % s divokým typom a 34 % s neznámym stavom EGFR; 46,1 % s divokým typom a 53,9 % s neznámym stavom ALK; 7,1 % s predtým liečenými mozgovými metastázami.

57,0 % pacientov malo PD-L1 TC so skóre <25 % a 42,5 % malo PD-L1 TC so skóre ≥25 %. Všetci pacienti dostali predchádzajúcu liečbu režimom platínového dubletu: 84,7 % pacientov dostalo jednu predchádzajúcu liečbu, 15,3 % dostalo dve predchádzajúce liečby.

Duálne primárne koncové ukazovatele účinnosti boli OS v súboroch analýzy ITT a PD-L1 TC ≥25 %. Ďalšie koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali PFS, ORR a DoR hodnotené skúšaním.

BGB-A317-303 splnil oba duálne primárne koncové ukazovatele OS v súboroch analýzy ITT a analýzy PD-L1 ≥25 %. Vo vopred špecifikovanej predbežnej analýze (dátum ukončenia zberu údajov 10. augusta 2020 s mediánom dĺžky sledovania 11,7 mesiacov) sa v ITT populácii pozorovalo štatisticky významné zlepšenie OS. Výsledky uprednostňovali skupinu s tislelizumabom (HR = 0,64; 95 % IS: 0,53, 0,78; p <0,0001). Medián OS bol 17,2 mesiacov v skupine s tislelizumabom a 11,9 mesiacov v skupine s docetaxelom. V záverečnej analýze (dátum ukončenia zberu údajov 15. júla 2021 s mediánom dĺžky sledovania 14,2 mesiacov) sa v súbore analýzy s PD-L1 ≥ 25 % pozorovalo štatisticky významné zlepšenie OS uprednostňujúce skupinu s tislelizumabom (stratifikované HR = 0,53; 95 % IS: 0,41; 0,70; p < 0,0001) s mediánom OS 19,3 mesiacov v skupine s tislelizumabom a 11,5 mesiacov v skupine s docetaxelom.

Záverečná analýza (dátum ukončenia zberu údajov 15. júla 2021 a medián dĺžky trvania sledovania 14,2 mesiacov) preukázala konzistentné výsledky účinnosti v ITT populácii v porovnaní s predbežnou analýzou.

Tabuľka 5 a obrázok 5 sumarizujú výsledky účinnosti pre BGB-A317-303 (súbor analýz ITT) pri záverečnej analýze.

Tabuľka 5 Výsledky účinnosti v BGB-A317-303

Koncový ukazovateľ	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxel (n = 270)
OS		
Úmrtia, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Pomer rizík (95 % IS) ^{a, b}	0,66 (0,56; 0,79)	
PFS		
Udalosti, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Pomer rizík ^a (95 % IS)	0,63 (0,53; 0,75)	
ORR (%) (95 % IS)^c	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
Najlepšia celková odpoveď ^c		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
DoR^c		
Medián DoR (mesiace) (95 % IS)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)

OS = celkové prežívanie; IS = interval spoľahlivosti; PFS = prežívanie bez progresie; ORR = celková odpoveď; CR = kompletná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď; DoR = trvanie odpovede.

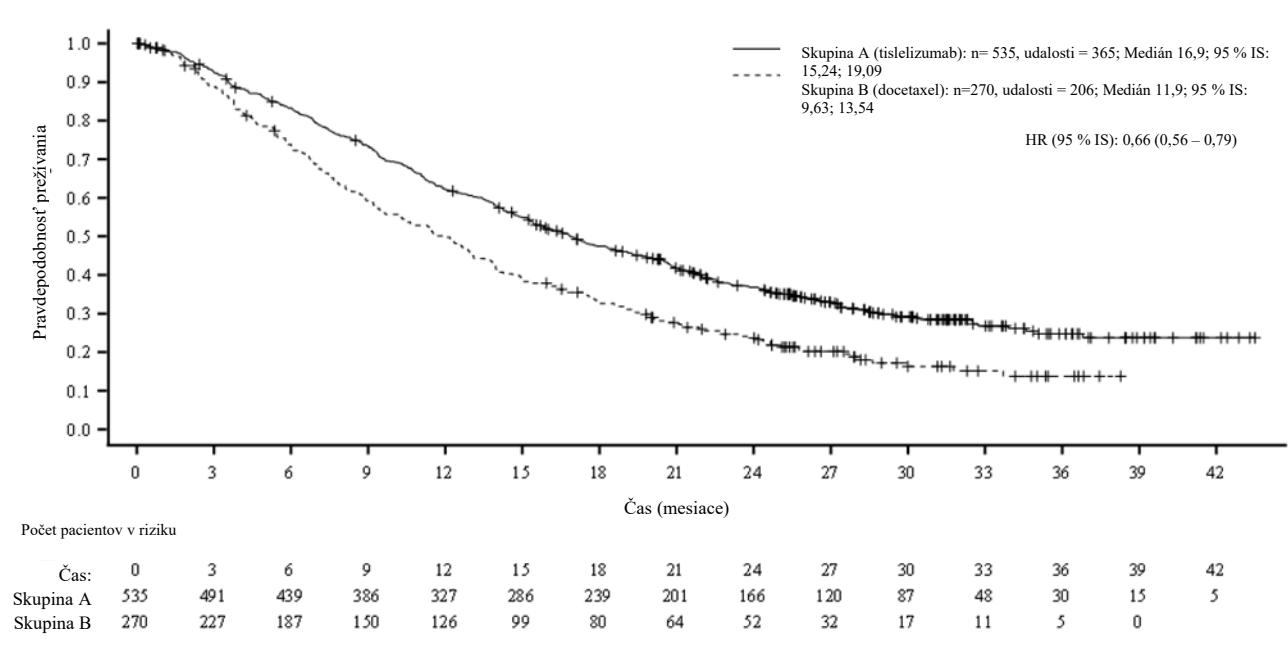
Mediány boli odhadnuté Kaplanovou-Meierovou metódou s 95 % IS odhadnutou pomocou metódy Brookmeyera a Crowleyho.

^a Pomer rizika sa odhadol zo stratifikovaného Coxovho modelu so skupinou docetaxelu ako referenčnou skupinou.

^b Stratifikovaný podľa stratifikačných faktorov: histológia (skvamózna oproti neskvamóznej), línie liečby (druhá oproti tretej) a expresia PD-L1 v nádorových bunkách ($\geq 25\%$ skóre PD-L1 oproti $< 25\%$ skóre PD-L1).

^c Potvrdené skúšajúcim.

Obrázok 5 Kaplan-Meierov graf OS v BGB-A317-303 (súbor analýz ITT)



Vopred špecifikované analýzy podskupín preukázali konzistentný účinok liečby na OS v prospech tislezumabu naprieč hlavnými demografickými a prognostickými podskupinami.

Tabuľka 6 sumarizuje výsledky účinnosti OS podľa expresie PD-L1 ($< 25\%$ TC, $\geq 25\%$ TC) nádoru vo vopred špecifikovaných analýzach podskupín.

Tabuľka 6 Výsledky účinnosti OS podľa expresie PD-L1 v nádore ($< 25\%$ TC, $\geq 25\%$ TC) v BGB-A317-303

	Skupina s tislezumabom n = 535	Skupina s docetaxelom n = 270
Expresia PD-L1 v nádorových bunkách $< 25\%$, n	307	152
Udalosti, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	15,2 (13,4; 17,6)	12,3 (9,3; 14,3)
Pomer rizík ^a (95 % IS)	0,79 (0,64; 0,99)	
Expresia PD-L1 v nádorových bunkách $\geq 25\%$, n	227	115
Udalosti, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	19,3 (16,5; 22,6)	11,5 (8,2; 13,5)
Pomer rizík ^a (95 % IS)	0,54 (0,41; 0,71)	
^a Pomer rizík a jeho 95 % IS sa odhadli z nestratifikovaného Coxovho modelu.		

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tislelizumabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe malígnych novotvarov (okrem centrálného nervového systému, hematopoetického a lymfoidného tkaniva) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) tislelizumabu bola hodnotená pre Tizveni ako v monoterapii, tak aj v kombinácii s chemoterapiou.

FK tislelizumabu bola charakterizovaná použitím populačnej FK analýzy s údajmi o koncentracii od 2 596 pacientov s pokročilými malignitami, ktorí dostávali tislelizumab v dávkach 0,5 až 10 mg/kg každé 2 týždne, 2,0 a 5,0 mg/kg každé 3 týždne a 200 mg každé 3 týždne.

Čas na dosiahnutie 90 % úrovne rovnovážneho stavu je približne 84 dní (12 týždňov) po dávkach 200 mg jedenkrát za každé 3 týždne a pomer akumulácie tislelizumabu v rovnovážnom stave po FK expozícii je približne 2-násobný.

Absorpcia

Tislelizumab sa podáva intravenózne, a preto je okamžite a úplne biologicky dostupný.

Distribúcia

Populačná farmakokinetická analýza indikuje, že distribučný objem v rovnovážnom stave je 6,42 l, čo je typické pre monoklonálne protilátky s obmedzenou distribúciou.

Biotransformácia

Predpokladá sa, že tislelizumab bude degradovaný katabolickými cestami na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminácia

Na základe populačnej FK analýzy bol klírens tislelizumabu 0,153 l/deň s interindividuálnou variabilitou 26,3 % a geometrický priemer terminálneho polčasu bol približne 23,8 dňa s variačným koeficientom (CV) 31 %.

Linearita/nelinearita

Pri dávkovacích režimoch od 0,5 mg/kg do 10 mg/kg jedenkrát za 2 alebo 3 týždne (vrátane 200 mg jedenkrát za 3 týždne) sa pozorovalo, že FK tislelizumabu je lineárna a expozícia bola úmerná dávke.

Osobitné populácie

Účinky rôznych kovariát na FK tislelizumabu sa hodnotili v populačných FK analýzach. Nasledujúce faktory nemali klinicky významný vplyv na expozíciu tislelizumabu: vek (rozmedzie 18 až 90 rokov), telesná hmotnosť (rozmedzie 32 až 130 kg), pohlavie, rasa (belosi, ázijci a iní), mierne až stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), mierna až stredne závažná porucha funkcie pečene (celkový bilirubín ≤ 3 -násobok ULN a akákoľvek AST) a nádorová záťaž.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili žiadne špecializované štúdie s tislelizumabom. V populačných FK analýzach tislelizumabu sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v klírense tislelizumabu medzi pacientmi s miernou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} 60 až 89 ml/min, $n = 1\ 046$) alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} 30 až 59 ml/min, $n = 320$) a pacientmi s normálnou funkciou obličiek ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1\ 223$). Mierne a stredne závažné poškodenie funkcie obličiek nemalo žiadny vplyv na expozíciu tislelizumabu (pozri časť 4.2). Na základe obmedzeného počtu pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($n = 5$) nie je vplyv závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku tislelizumabu možné hodnotiť.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne špecializované štúdie s tislelizumabom. V populačných FK analýzach tislelizumabu sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v klírense tislelizumabu medzi pacientmi s miernou poruchou funkcie pečene (bilirubín \leq ULN a AST $>$ ULN alebo bilirubín $>1,0$ až $1,5$ x ULN a akákoľvek AST, $n = 396$) alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (bilirubín $>1,5$ až 3 x ULN a akákoľvek AST; $n = 12$) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (bilirubín \leq ULN a AST = ULN, $n = 2\ 182$) (pozri časť 4.2). Na základe obmedzeného počtu pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (bilirubín >3 x ULN a akákoľvek AST, $n = 2$) nie je známy vplyv závažnej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku tislelizumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách po opakovaných dávkach u opíc makakov s intravenóznym podávaním dávok 3, 10, 30 alebo 60 mg/kg každé 2 týždne počas 13 týždňov (7 podaní dávky) sa nepozorovala žiadna zjavná toxicita súvisiaca s liečbou alebo histologicko-patologické zmeny pri dávkach do 30 mg/kg podávaných každé 2 týždne, čo zodpovedá 4,3 až 6,6-násobku expozície u ľudí pri klinickej dávke 200 mg.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie vývojovej a reprodukčnej toxicity alebo štúdie fertility na zvieratách s tislelizumabom.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na posúdenie potenciálu tislelizumabu na karcinogenitu alebo genotoxicitu,

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát citrónanu sodného
monohydrát kyseliny citrónovej
monohydrát L-histidínium-chloridu
L-histidín
dihydrát trehalózy
polysorbát 20
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Po otvorení

Po otvorení sa má liek ihneď zriediť a podať infúziou (pozri časť 6.6 pre pokyny na riedenie lieku pred podaním).

Po príprave infúzneho roztoku

Tizveni neobsahuje konzervačné látky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Doba 24 hodín zahŕňa uchovávanie zriedeného roztoku v chladničke (2 °C až 8 °C) najviac 20 hodín, čas potrebný na dosiahnutie izbovej teploty (25 °C alebo menej) a čas na dokončenie podania infúzie do 4 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite.

Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pri používaní je zodpovedný používateľ. Zriedený roztok sa nesmie zmraziť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale (škatuli) na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml koncentráту lieku Tizveni sa dodáva v injekčnej liekovke z číreho skla typu 1 so sivou chlórbutylovou zátkou s vrstvou FluroTec a uzáverom s odnímateľným viečkom.

Tizveni je dostupný v jednotkových baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a v multibaleníach obsahujúcich 2 (2 balenia po 1) injekčné liekovky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zriedený infúzny roztok má pripraviť zdravotnícky pracovník použitím aseptickéj techniky.

Príprava infúzneho roztoku

- Pre každú dávku sú potrebné dve injekčné liekovky lieku Tizveni.
- Vyberte injekčné liekovky z chladničky, dávajte pozor, aby ste s nimi netriasli.
- Pred podaním vizuálne skontrolujte každú injekčnú liekovku, či neobsahuje viditeľné častice alebo či nedošlo ku zmene sfarbenia. Koncentrát je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až mierne žltkastý roztok. Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak je roztok zakalený alebo ak spozorujete viditeľné častice alebo zmenu farby.

- Injekčné liekovky jemne prevráťte, netraste. Natiahnite roztok z dvoch injekčných liekoviek (spolu 200 mg v 20 ml) do injekčnej striekačky a preneste ho do intravenózneho infúzneho vaku obsahujúceho infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), tak pripravíte zriedený roztok s výslednou koncentráciou v rozmedzí od 2 až 5 mg/ml. Zriedený roztok premiešajte jemným prevracaním, aby ste predišli speneniu alebo výraznej zmene viskozity roztoku.

Podávanie

- Zriedený roztok lieku Tizveni podávajte infúziou pomocou intravenózneho súpravy so sterilným, nepyrogénnym filtrom s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometrov, s nízkou afinitou k bielkovinám alebo s prídavným filtrom s povrchom približne 10 cm².
- Prvá infúzia sa má podávať po dobu 60 minút. Ak je dobre tolerovaná, ďalšie infúzie sa môžu podávať po dobu 30 minút.
- Iné lieky sa nesmú súčasne podávať tou istou infúznou súpravou.
- Tizveni sa nesmie podávať ako intravenózna pretlaková (tzv. i.v. push) alebo jednorazová bolusová injekcia.
- Intravenózna hadička sa musí na konci infúzie prepláchnuť.
- Všetok nepoužitý zvyšok lieku v injekčnej liekovke zlikvidujte.
- Injekčné liekovky lieku Tizveni sú len na jednorazové použitie.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/24/1797/001-002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Tizveni v každom členskom štáte sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku dohodnúť na obsahu a formáte karty pacienta vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu s príslušným národným orgánom.

Karta pacienta je zameraná na zvýšenie povedomia pacientov o prejavoch a príznakoch dôležitých pre včasné rozpoznanie/identifikáciu potenciálnych imunitne podmienených nežiaducich reakcií a upozorniť ich, kedy majú vyhľadať lekársku pomoc. Obsahuje aj výzvy na zadanie kontaktných údajov lekára a na upozornenie ďalších lekárov, že pacient je liečený liekom Tizveni. Kartou pacienta má pacient nosiť stále so sebou a má ju ukázať každému zdravotníckemu pracovníkovi, ktorý ho ošetruje.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa Tizveni uvádza na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať a používať Tizveni, prístup ku karte pacienta/dostali kartu pacienta, ktorú vydávajú zdravotnícki pracovníci.

Karta pacienta obsahuje tieto najdôležitejšie informácie:

- Popis hlavných prejavov alebo príznakov imunitne podmienených nežiaducich reakcií (pneumonitída, kolitída, hepatitída, endokrinopatie, imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie, nefritída a iné nežiaduce reakcie súvisiace s imunitou) a reakcií súvisiacich s infúziou a dôležitosť okamžitého informovania ošetrojúceho lekára, v prípade výskytu príznakov.
- Upozornenie, aby sa pacient nepokúšal o samoliečbu akýchkoľvek príznakov bez predchádzajúcej konzultácie s ošetrojúcim lekárom.
- Upozornenie, že je dôležité mať vždy pri sebe kartu pacienta a ukázať ju pri všetkých lekárskych návštevách zdravotníckym pracovníkom iným ako lekárom predpisujúcimi liek (napr. zdravotníckym pracovníkom na pohotovosti).
- Výstraha pre zdravotníckych pracovníkov kedykoľvek ošetrojúcich pacienta (vrátane núdzových prípadov), že pacient je liečený liekom Tizveni.
- Pripomenutie, že všetky známe nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions, ADRs) alebo podozrenie na ne možno nahlásiť aj miestnym regulačným orgánom.
- Kontaktné údaje lekára, ktorý pacientovi predpísal liek Tizveni.

Karta pacienta pripomína pacientom najdôležitejšie príznaky, ktoré je potrebné okamžite nahlásiť lekárovi.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Tizveni 100 mg koncentrát na infúzny roztok
tislelizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: dihydrát citrónanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát L-histidínium-chloridu, L-histidín, dihydrát trehalózy, polysorbát 20, vodu na injekcie. **Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka
100 mg/10 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po zriedení.
Jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1797/001

1 injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Tizveni 100 mg koncentrát na infúzny roztok
tislelizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: dihydrát citrónanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát L-histidínium-chloridu, L-histidín, dihydrát trehalózy, polysorbát 20, vodu na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

Multibalenie: 2 (2 x 1) injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po zriedení.
Jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) injekčné liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Tizveni 100 mg koncentrát na infúzny roztok
tislelizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: dihydrát citrónanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát L-histidínium-chloridu, L-histidín, dihydrát trehalózy, polysorbát 20, vodu na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka. Súčasť multibalenia. Nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po zriedení.
Jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) injekčné liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

Tizveni 100 mg sterilný koncentrát
tislelizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: dihydrát citrónanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát L-histidínium-chloridu, L-histidín, dihydrát trehalózy, polysorbát 20, vodu na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

100 mg/10 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

i.v. po zriedení

Jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Beigene Ireland Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

1 injekčná liekovka
2 (2 x 1) injekčné liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tizveni 100 mg koncentrát na infúzny roztok tislelizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Je dôležité, aby ste počas liečby nosili pri sebe kartu pacienta
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tizveni a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Tizveni
3. Ako sa Tizveni podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tizveni
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tizveni a na čo sa používa

Tizveni je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo tislelizumab. To je monoklonálna protilátka, druh bielkoviny, ktorá je navrhnutá tak, aby rozpoznala a naviazala sa na špecifickú cieľovú látku v tele nazývanú receptor naprogramovanej smrti-1 (PD-1), ktorá sa nachádza na povrchu lymfocytov T a B (druhy bielych krviniek, ktoré sú súčasťou imunitného systému, prirodzenej obrany organizmu). Keď nádorové bunky aktivujú PD-1, môže to vypnúť činnosť lymfocytov T. Tizveni blokovaním PD-1 bráni tomuto vypínaniu lymfocytov T, čo pomáha vášmu imunitnému systému bojovať proti rakovine.

Tizveni sa používa u dospelých pacientov na liečbu:

- nemalobunkového karcinómu pľúc, ktorý sa rozšíril do iných častí tela, ešte nebol liečený chemoterapiou a nemožno ho odstrániť chirurgicky. Pri použití na liečbu tohto typu rakoviny sa Tizveni podáva v kombinácii s chemoterapiou.
- nemalobunkového karcinómu pľúc, ktorý sa rozšíril do iných častí tela a už bol liečený chemoterapiou. Pri použití na liečbu tohto typu rakoviny sa Tizveni podáva samostatne.

Ak máte akékoľvek otázky ohľadom účinku lieku Tizveni alebo prečo vám bol predpísaný tento liek, opýtajte sa svojho lekára.

Tizveni sa môže podávať v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi. Je dôležité, aby ste si prečítali písomnú informáciu pre používateľa týchto liekov. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Tizveni

Nesmiete dostať Tizveni

- ak ste alergický na tislelizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste istý, poraďte sa s lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako dostanete Tizveni, obráťte sa na svojho lekára, ak máte alebo ste mali:

- autoimunitné ochorenie (stav, pri ktorom vlastný obranný systém tela napáda normálne bunky)
- zápal pečene (hepatitídu) alebo iné problémy s pečeňou
- zápal obličiek (nefritídu)
- zápal pľúc (pneumóniu alebo pneumonitídu)
- zápal hrubého čreva (kolitídu)
- závažnú vyrážku
- problémy so žľazami produkujúcimi hormóny (vrátane nadobličiek, hypofýzy a štítnej žľazy)
- diabetes mellitus 1. typu
- transplantovaný orgán
- reakciu súvisiacu s infúziou

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka alebo si nie ste istý, porozprávajte sa so svojim lekárom predtým, ako dostanete Tizveni.

Pozor na závažné vedľajšie účinky

Tizveni môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ktoré môžu byť niekedy život ohrozujúce a môžu viesť k smrti. Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás počas liečby liekom Tizveni vyskytnú niektoré z týchto závažných vedľajších účinkov:

- zápal pečene (hepatitída) alebo iné problémy s pečeňou
- zápal obličiek (nefritída)
- zápal pľúc (pneumonitída)
- zápal hrubého čreva (kolitída)
- závažné kožné reakcie: príznaky môžu zahŕňať horúčku, príznaky podobné chrípke, vyrážku, svrbenie, pľuzgier na koži alebo vredy v ústach alebo na iných slizniciach
- problémy so žľazami produkujúcimi hormóny (najmä s nadobličkami, hypofýzou alebo štítnou žľazou): príznaky môžu zahŕňať rýchly srdcový tep, extrémnu únavu, zvýšenie telesnej hmotnosti alebo zníženie telesnej hmotnosti, závraty alebo mdloby, vypadávanie vlasov, pocit chladu, zápchu, pretrvávajúce bolesti hlavy alebo neobvyklé bolesti hlavy
- diabetes mellitus 1. typu
- reakcia súvisiaca s infúziou
- zápal svalov (myozitída)
- zápal srdcového svalu (myokarditída)
- zápal osrdcovníka (perikarditída)
- zápal kĺbov (artritída)
- zápalové ochorenie, ktoré spôsobuje bolesť alebo stuhnutosť svalov, najmä ramien a bedier (reumatická polymyalgia): príznaky môžu zahŕňať bolesť v ramenách, krku, nadlaktí, zadku, bedrách alebo stehnách, stuhnutosť v postihnutých oblastiach, bolesť alebo stuhnutosť zápästí, lakťov alebo kolien
- zápal nervov: príznaky môžu zahŕňať bolesť, slabosť a paralýzu v končatinách (Guillainov-Barrého syndróm)

- Ďalšie informácie o príznakoch ktoréhokoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov nájdete v časti 4 („Možné vedľajšie účinky“). Ak máte akékoľvek otázky alebo obavy, obráťte sa na svojho lekára.

Karta pacienta

Najdôležitejšie informácie z tejto písomnej informácie nájdete aj v karte pacienta, ktorú vám dal váš lekár. Je dôležité, aby ste počas liečby vždy nosili pri sebe kartu pacienta a ukázali ju zdravotníckemu pracovníkovi v prípade prejavov a príznakov, ktoré môžu naznačovať imunitne podmienené nežiaduce reakcie (uvedené vyššie v časti „Pozor na závažné vedľajšie účinky“) na rýchlu diagnostiku a adekvátnu liečbu.

Sledovanie počas liečby liekom Tizveni

Váš lekár bude pred liečbou a počas nej vykonávať pravidelné vyšetrenia (funkčné testy pečene, funkčné testy obličiek, rádiografické zobrazovacie vyšetrenia).

Váš lekár bude pred liečbou a pravidelne počas liečby liekom Tizveni vykonávať aj vyšetrenia krvi, aby sledoval hladinu cukru a hormónov v krvi vo vašom tele. Tizveni totiž môže ovplyvniť hladinu cukru a hormónov v krvi.

Deti a dospievajúci

Tizveni sa nemá používať u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Tizveni

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Týka sa to aj rastlinných liekov a liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.

Informujte svojho lekára najmä, ak užívate akékoľvek lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém, vrátane kortikosteroidov (ako je prednizón), pretože tieto lieky môžu ovplyvňovať účinok lieku Tizveni. Keď však začnete liečbu liekom Tizveni, váš lekár vám môže podať kortikosteroidy na zníženie výskytu akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré môžete mať.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako dostanete tento liek.

Nesmiete dostať Tizveni, ak ste tehotná, pokiaľ vám ho výslovne nepredpísal váš lekár. Účinky lieku Tizveni u tehotných žien nie sú známe, ale je pravdepodobné, že liečivo tislelizumab by mohlo poškodiť nenarodené dieťa.

- Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, musíte počas liečby liekom Tizveni a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke lieku Tizveni používať účinnú antikoncepciu.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi.

Nie je známe, či Tizveni prechádza do materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť. Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi. Počas liečby liekom Tizveni a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke lieku Tizveni nesmiete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tizveni má malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pocit únavy alebo slabosti sú možné vedľajšie účinky lieku Tizveni. Po podaní lieku Tizveni nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje, pokiaľ si nie ste istý, že sa cítite dobre.

Tizveni obsahuje sodík

Informujte svojho lekára, ak dodržiavate diétu s nízkym obsahom sodíka (s nízkym obsahom soli) predtým, ako vám podajú Tizveni. Tento liek obsahuje 1,6 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každom ml koncentrátu. Jedna infúzia lieku Tizveni obsahuje 32 mg sodíka v dvoch 10 ml injekčných liekvočkách. To sa rovná 1,6 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako sa Tizveni podáva

Tizveni vám bude podaný v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom skúseného lekára.

- Zvyčajná denná dávka lieku Tizveni je 200 mg a podáva sa ako intravenózna infúzia (kvapková infúzia do žily) každé 3 týždne. Prvá dávka lieku Tizveni vám bude podaná infúziou počas 60 minút. Ak budete dobre tolerovať prvú dávku, ďalšiu infúziu vám môžu podať v trvaní 30 minút.
- Ak sa Tizveni podáva v kombinácii s chemoterapiou, najprv dostanete Tizveni a potom chemoterapiu.
- Prečítajte si písomnú informáciu iných protinádorových liekov, aby ste porozumeli použitiu týchto liekov. Ak máte otázky, opýtajte sa lekára.

- Váš lekár rozhodne, koľko liečob potrebujete.

Ak vynecháte dávku lieku Tizveni

- Okamžite zavolajte svojmu lekárovi, aby vás objednal na ďalší termín.
- Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku tohto lieku.

Ak ukončíte liečbu liekom Tizveni

Ukončením liečby môžete ukončiť pôsobenie lieku. Neukončujte liečbu liekom Tizveni, kým ste sa o tom neporozprávali so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa vašej liečby alebo použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky lieku Tizveni môžu byť závažné (pozrite si zoznam v kapitole „Pozor na závažné vedľajšie účinky“ v časti 2 tejto písomnej informácie). Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, **okamžite informujte svojho lekára**.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené, ak sa Tizveni podáva samostatne:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- hypotyreóza (znížená činnosť štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť únavu, zvýšenie telesnej hmotnosti, zmeny na koži a vlasoch)
- kašeľ
- vyrážka
- svrbenie (pruritus)
- únava
- znížená chuť do jedla
- slabosť (spontánne krvácanie alebo tvorba modrín a časté infekcie, horúčka, zimnica a bolesť hrdla (anémia))
- vysoká krvná hladina bilirubínu, produktu rozkladu červených krviniek, ktorá môže spôsobiť zožltnutie pokožky a očí, čo nasvedčuje problémom s pečeňou
- zvýšená hladina pečenevého enzýmu aspartátaminotransferáza v krvi
- zvýšená hladina pečenevého enzýmu alanínaminotransferáza v krvi

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- pneumónia
- hnačka
- pocit na vracanie
- spontánne krvácanie alebo tvorba modrín (trombocytopenia)
- časté infekcie, horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vredy v ústach spôsobené infekciami (neutropénia alebo lymfopénia)
- pocit na vracanie (nauzea), vracanie, strata chuti do jedla, bolesť na pravej strane brucha, zožltnutie kože alebo očných bielok, malátnosť, tmavo sfarbený moč, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako obvyčajne – možné príznaky problémov s pečeňou (hepatitída)
- bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť svalov (myalgia)
- dýchavica, kašeľ alebo bolesť na hrudníku – možné príznaky problémov s pľúcami (pneumonitída)
- únava, opuch v spodnej časti krku, bolesť v prednej časti hrdla – možné príznaky problémov so štítnou žľazou (tyreoiditída)

- zvýšené hladiny cukru v krvi, smäd, sucho v ústach, potreba častejšieho močenia, únava, zvýšená chuť do jedla s úbytkom telesnej hmotnosti, zmätenosť, pocit na vracanie, vracanie, ovocný dych, ťažkosti s dýchaním a suchá alebo začervenaná koža – možné príznaky hyperglykémie
- únava, zmätenosť, záškľby svalov, kŕče (hyponatrémia)
- svalová slabosť, svalové kŕče, nezvyčajný srdcový rytmus (hypokalémia)
- hypertyreóza (nadmerná činnosť štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť hyperaktivitu, potenie, úbytok telesnej hmotnosti a smäd)
- ťažkosti s dýchaním (dyspnoe)
- zvýšený krvný tlak (hypertenzia)
- bolesť alebo vredy v ústach so zápalom ďasien (stomatitída)
- zvýšená hladina pečeneového enzýmu alkalická fosfatáza v krvi
- vysoká hladina enzýmu kreatínkináza v krvi
- vysoká hladina kreatinínu v krvi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zmeny v množstve alebo farbe moču, bolesť pri močení, bolesť v oblasti obličiek – možné príznaky problémov s obličkami (nefritída)
- hnačka alebo častejšie vyprázdňovanie, ako je obvyklé, čierna dechtovitá, lepkavá stolica, krv alebo hlien v stolici, silná bolesť alebo citlivosť brucha – možné príznaky črevných problémov (kolitída)
- silná bolesť v hornej časti brucha, pocit na vracanie, vracanie, horúčka, na pohmat citlivé brucho – možné príznaky problémov s pankreasom (pankreatitída)
- vysoká hladina cukru v krvi, pocit väčšieho hladu alebo smädu ako zvyčajne, častejšie močenie ako obvykle – možné príznaky diabetes mellitus
- bolesť svalov, stuhnutosť, slabosť, bolesť na hrudníku alebo silná únava – možné príznaky svalových problémov (myozitída)
- bolesť na hrudníku, rýchly alebo nezvyčajný srdcový tep, dýchavica v pokoji alebo počas aktivity, hromadenie tekutín s opuchom nôh, členkov a chodidiel, únava – možné príznaky problémov so srdcovým svalom (myokarditída).
- bolesť kĺbov, stuhnutosť, opuch alebo začervenanie, znížený rozsah pohybu v kĺboch – možné príznaky kĺbových problémov (artritída)
- sčervenanie oka, bolesť a opuch oka – možné príznaky problémov postihujúcich uveu, vrstvu pod bielkom oka (uveitída)
- adrenálna insuficiencia (porucha, pri ktorej nadobličky netvorí dostatok niektorých hormónov)
- zápal nervov: príznaky môžu zahŕňať bolesť, slabosť a paralýzu v končatinách (Guillainov-Barrého syndróm)
- zimnica alebo triaška, svrbenie alebo vyrážka, sčervenanie, dýchavica alebo sipot, závraty alebo horúčka, ktoré sa môžu vyskytnúť počas infúzie alebo do 24 hodín po infúzii – možné príznaky reakcie súvisiacej s infúziou
- nízka hladina leukocytov v krvi
- vysoké hladiny hemoglobínu, draslíka a sodíka v krvi
- nízka hladina albumínu v krvi

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- bolesť na hrudníku, horúčka, kašeľ, búšenie srdca – možné príznaky problémov postihujúcich osrdcovník (perikarditída)
- časté bolesti hlavy, zmeny videnia (buď slabozrakosť alebo dvojité videnie), únava a/alebo slabosť, zmätenosť, znížený krvný tlak, závraty – možné príznaky problémov s hypofýzou (hypofyzitída)
- svrbenie alebo olupovanie kože, vredy na koži – možné príznaky závažných kožných reakcií

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené pri podávaní lieku Tizveni, ak sa Tizveni podáva spolu s inými protinádorovými liekmi

Zapamätajte si, že je dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie pre používateľa iných protinádorových liekov, ktoré dostávate, pretože môžu tiež spôsobiť vedľajšie účinky.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- dýchavica, kašeľ alebo bolesť na hrudníku – možné príznaky problémov s pľúcami (pneumonitída)
- zvýšená hladina cukru v krvi, smäd, sucho v ústach, potreba častejšieho močenia, únava, zvýšená chuť do jedla s úbytkom hmotnosti, zmätenosť, pocit na vracanie, vracanie, ovocný dych, ťažkosti s dýchaním a suchá alebo začervenaná koža – možné príznaky hyperglykémie
- nedostatočná činnosť štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť únavu, zvýšenie telesnej hmotnosti, zmeny na koži a vlasoch (hypotyreóza)
- nadmerná činnosť štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť hyperaktivitu, potenie, úbytok telesnej hmotnosti a smäd (hypertyreóza)
- kašeľ
- ťažkosti s dýchaním (dyspnoe)
- hnačka
- vyrážka
- bolesť kĺbov (artralgia)
- únava
- zvýšená hladina pečenevého enzýmu aspartátaminotransferázy v krvi
- zvýšená hladina pečenevého enzýmu alanínaminotransferázy v krvi
- zvýšená hladina bilirubínu, produktu rozkladu červených krviniek, v krvi
- zvýšená hladina pečenevého enzýmu alkalickej fosfatázy v krvi
- nízke hladiny hemoglobínu
- nízke hladiny nasledujúcich krviniek: leukocyty, neutrofil, krvné doštičky
- vysoké hladiny nasledujúcich enzýmov: alanínaminotransferáza, alkalická fosfatáza, aspartátaminotransferáza
- vysoké hladiny bilirubínu
- vysoké hladiny kreatínkinázy a kreatinínu
- vysoké hladiny draslíka
- nízke hladiny draslíka a sodíka

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- pocit na vracanie, vracanie, strata chuti do jedla, bolesť na pravej strane brucha, zožltnutie kože alebo očných bielok, ospalosť, tmavo sfarbený moč, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako obvyčajne – možné príznaky problémov s pečeňou (hepatitída)
- hnačka alebo častejšie vyprázdňovanie, ako je obvyklé, čierna dechtovitá, lepkavá stolica, krv alebo hlien v stolici, silná bolesť alebo citlivosť brucha – možné príznaky črevných problémov (kolitída)
- vysoká hladina cukru v krvi, pocit väčšieho hladu alebo smädu ako zvyčajne, častejšie močenie ako normálne – možné príznaky diabetes mellitus
- zimnica alebo triaška, svrbenie alebo vyrážka, sčervenanie, dýchavica alebo sipot, závraty alebo horúčka, ktoré sa môžu vyskytnúť počas infúzie alebo do 24 hodín po infúzii – možné príznaky reakcie súvisiacej s infúziou
- bolesť na hrudníku, rýchly alebo nezvyčajný srdcový tep, dýchavica v pokoji alebo počas aktivity, hromadenie tekutín s opuchom nôh, členkov a chodidiel, únava – možné príznaky problémov so srdcovým svalom (myokarditída)
- bolesť kĺbov, stuhnutosť, opuch alebo začervenanie, znížený rozsah pohybu v kĺboch možné príznaky kĺbových problémov (artritída)
- bolesť alebo vredy v ústach so zápalom d'asiem (stomatitída)
- svrbenie (pruritus)
- bolesť svalov (myalgia)
- vysoké hladiny hemoglobínu
- vysoké hladiny sodíka

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zmeny v množstve alebo farbe moču, bolesť pri močení, bolesť v oblasti obličiek – možné príznaky problémov s obličkami (nefritída)

- únava, opuch v spodnej časti krku, bolesť v prednej časti hrdla – možné príznaky problémov so štítnou žľazou (tyreoiditída)
- silná bolesť v hornej časti brucha, pocit na vracanie, vracanie, horúčka, na pohmat citlivé brucho – možné príznaky problémov s pankreasom (pankreatitída)
- bolesť svalov, stuhnutosť, slabosť, bolesť na hrudníku alebo silná únava – možné príznaky svalových problémov (myozitída)
- závažné nervové problémy, ktoré môžu spôsobiť ťažkosti s dýchaním, pocit pichania alebo mravčenia v prstoch na rukách, nohách, členkoch alebo zápästiach, slabosť v nohách, ktorá sa šíri do hornej časti tela, neistú chôdzu alebo neschopnosť chodiť alebo stúpať po schodoch ťažkosti s pohybmi tváre vrátane rozprávania, žuvania alebo prehĺtania, dvojité videnie alebo neschopnosť pohybovať očami, ťažkosti s kontrolou močového mechúra alebo s funkciou čriev, rýchly srdcový tep a paralýza – možné príznaky Guillainovho-Barrého syndrómu

Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vyššie uvedených závažných vedľajších účinkov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tizveni

Za správne uchovávanie tohto lieku a likvidáciu nepoužitého lieku je zodpovedný váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Nasledujúce informácie sú určené pre zdravotníckych pracovníkov.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C až 8 °C)

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale (škatuli) na ochranu pred svetlom.

Tizveni neobsahuje konzervačné látky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Doba 24 hodín zahŕňa uchovávanie zriedeného roztoku v chladničke (2 °C až 8 °C) najviac 20 hodín, čas potrebný na dosiahnutie izbovej teploty (25 °C alebo menej) a čas na dokončenie podania infúzie do 4 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite.

Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pri používaní je zodpovedný používateľ. Zriedený roztok sa nesmie zmraziť.

Neuchovávajte nepoužitý infúzny roztok na opätovné použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tizveni obsahuje

- Liečivo je tislelizumab. Každý ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 10 mg tislelizumabu.
- Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu v 10 ml koncentráte.

Ďalšie zložky sú dihydrát citrónanu sodného (pozri časť 2, "Tizveni obsahuje sodík"), monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát L-histidínium-chloridu, L-histidín, dihydrát trehalózy, polysorbát 20, voda na injekcie.

Ako vyzerá Tizveni a obsah balenia

Tizveni 100 mg koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát) je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až mierne žltkastý roztok.

Tizveni je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a vo multibaleniach obsahujúcich 2 (2 balenia po 1) injekčné liekovky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Injekčné liekovky lieku Tizveni sú len na jednorazové použitie. Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu.

Zriedený infúzny roztok má pripraviť zdravotnícky pracovník použitím aseptické techniky.

Príprava infúzneho roztoku

- Pre každú dávku sú potrebné dve injekčné liekovky lieku Tizveni.
- Vyberte injekčné liekovky z chladničky, dávajte pozor, aby ste s nimi netriasli.
- Pred podaním vizuálne skontrolujte každú injekčnú liekovku, či neobsahuje viditeľné častice alebo či nedošlo ku zmene sfarbenia. Koncentrát je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až mierne žltkastý roztok. Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak je roztok zakalený alebo ak spozorujete viditeľné častice alebo zmenu farby.
- Injekčné liekovky jemne prevráťte, netraste. Natiahnite roztok z dvoch injekčných liekoviek (spolu 200 mg v 20 ml) do injekčnej striekačky a preneste ho do intravenózneho infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), tak pripravíte zriedený roztok s výslednou koncentráciou v rozmedzí od 2 až 5 mg/ml. Zriedený roztok premiešajte jemným prevracaním, aby ste predišli speneniu alebo výraznej zmene viskozity roztoku.

Podávanie

- Zriedený roztok lieku Tizveni podávajte infúziou pomocou intravenózne súpravy so sterilným, nepyrogénnym filtrom s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometrov, s nízkou afinitou k bielkovinám alebo s prídavným filtrom s povrchom približne 10 cm².
- Prvá infúzia sa má podávať po dobu 60 minút. Ak je dobre tolerovaná, ďalšie infúzie sa môžu podávať po dobu 30 minút.
- Iné lieky sa nesmú súčasne podávať tou istou infúznou súpravou.
- Tizveni sa nesmie podávať ako intravenózna pretlaková (tzv. i.v. push) alebo jednorazová bolusová injekcia.
- Tizveni neobsahuje konzervačné látky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Doba 24 hodín zahŕňa uchovávanie zriedeného roztoku v chladničke (2 °C až 8 °C) najviac 20 hodín, čas potrebný na dosiahnutie izbovej teploty (25 °C alebo menej) a čas na dokončenie podania infúzie do 4 hodín. Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pri používaní je zodpovedný používateľ.
- Zriedený roztok sa nesmie zmraziť.
- Všetok nepoužitý zvyšok lieku v injekčnej liekovke zlikvidujte.
- Intravenózna hadička sa musí na konci infúzie prepláchnuť.
- Injekčné liekovky lieku Tizveni sú len na jednorazové použitie.