

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tevimbra 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 10 mg tislelizumab.

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

Tislelizumab er en Fc-konstruert humanisert immunglobulin G4 (IgG4)-variant av monoklonalt antistoff som er fremstilt i ovarieceller fra kinesisk hamster.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 0,069 mmol (eller 1,6 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning.

Løsningen har en pH på ca. 6,5 og en osmolalitet på ca. 270 til 330 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Øsofagealt plateepitelkarsinom (OSCC)

Tevimbra som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabelt, lokalavansert eller metastatisk øsofagealt plateepitelkarsinom etter tidligere platinabasert kjemoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Tevimbra må igangsettes og overvåkes av lege som har erfaring med kreftbehandling.

Dosering

Anbefalt dose av Tevimbra er 200 mg administrert som en intravenøs infusjon hver 3. uke.

Behandlingsvarighet

Pasientene bør behandles med Tevimbra inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Utsettelse eller seponering av behandling (se også pkt. 4.4)

Det anbefales ingen dosereduksjon av Tevimbra når det blir brukt som monoterapi. Behandlingen med Tevimbra bør utsettes eller seponeres som beskrevet i tabell 1.

Detaljerte retningslinjer for håndtering av immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

Tabell 1 Anbefalte dosejusteringer for Tevimbra

Immunrelatert bivirkning	Alvorlighetsgrad ¹	Tevimbra behandlingsjustering
Pneumonitt	Grad 2	Utsettelse ^{2,3}
	Tilbakevendende grad 2; grad 3 eller 4	Permanent seponering ³
Hepatitt	ALAT eller ASAT > 3 til 8 x ULN eller totalbilirubin > 1,5 til 3 x ULN	Utsettelse ^{2,3}
	ALAT eller ASAT > 8 x ULN eller totalbilirubin > 3 x ULN	Permanent seponering ³
Utslett	Grad 3	Utsettelse ^{2,3}
	Grad 4	Permanent seponering ³
Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)	Mistenkt SCAR, inkludert SJS eller TEN	Utsettelse ^{2,3} Ved mistenkt SJS eller TEN skal behandlingen ikke gjenopptas før SJS/TEN er avkrefet i konsultasjon med relevant(e) spesialist(er).
	Bekreftet SCAR, inkludert SJS eller TEN	Permanent seponering
Kolitt	Grad 2 eller 3	Utsettelse ^{2,3}
	Tilbakevendende grad 3; grad 4	Permanent seponering ³
Myositt/rabdomyolyse	Grad 2 eller 3	Utsettelse ^{2,3}
	Tilbakevendende grad 3; grad 4	Permanent seponering ³
Hypotyreose	Grad 2, 3 eller 4	Hypotyreose kan håndteres med erstatningsterapi og uten behandlingsavbrudd.
Hypertyreose	Grad 3 eller 4	Utsettelse ² Hvis grad 3 eller 4 er bedret til grad ≤ 2, er kontrollert på antityroid behandling og det er indisert, kan gjenopptatt behandling med Tevimbra vurderes etter nedtrapping av kortikosteroid. Hvis ikke, skal behandlingen seponeres.
Binyreinsuffisiens	Grad 2	Vurder å utsette behandlingen inntil tilstanden er kontrollert med HRT.
	Grad 3 eller 4	Utsettelse ³ Hvis grad 3 eller 4 er bedret til grad ≤ 2, er kontrollert med HRT og det er indisert, kan gjenopptatt behandling med Tevimbra vurderes etter nedtrapping av kortikosteroid. Hvis ikke, skal behandlingen seponeres. ³

Hypofysitt	Grad 2	Vurder å utsette behandlingen inntil tilstanden er kontrollert med HRT.
	Grad 3 eller 4	Utsettelse ^{2,3} Hvis grad 3 eller 4 er bedret til grad ≤ 2 , er kontrollert med HRT og det er indisert, kan gjenopptatt behandling med Tevimbra vurderes etter nedtrapping av kortikosteroid. Hvis ikke, skal behandlingen seponeres. ³
Diabetes mellitus type 1	Diabetes mellitus type 1 forbundet med grad ≥ 3 hyperglykemi (glukose > 250 mg/dl eller > 13,9 mmol/l) eller forbundet med ketoacidose	Utsettelse Hvis grad 3 eller 4 er bedret til grad ≤ 2 med insulinbehandling og det er indisert, kan gjenopptatt behandling med Tevimbra vurderes når metabolsk kontroll er oppnådd. Hvis ikke, skal behandlingen seponeres.
Nefritt med nedsatt nyrefunksjon	Grad 2 (kreatinin > 1,5 til 3 x baseline eller > 1,5 til 3 x ULN)	Utsettelse ^{2,3}
	Grad 3 (kreatinin > 3 x baseline eller > 3 til 6 x ULN) eller grad 4 (kreatinin > 6 x ULN)	Permanent seponering ³
Myokarditt	Grad 2, 3 eller 4	Permanent seponering ³
Nevrologisk toksisitet	Grad 2	Utsettelse ^{2,3}
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering ³
Pankreatitt	Grad 3 pankreatitt eller grad 3 eller 4 forhøyet serumamylase eller lipase (> 2 x ULN)	Utsettelse ^{2,3}
	Grad 4	Permanent seponering ³
Andre immunrelaterte bivirkninger	Grad 3	Utsettelse ^{2,3}
	Tilbakevendende grad 3; grad 4	Permanent seponering ³
Andre legemiddelreaksjoner		
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Grad 1	Vurder profylaktisk pre-medisinering mot senere infusjonsreaksjoner. Senk infusjonshastigheten med 50 %.
	Grad 2	Avbryt infusjonen. Gjenoppta infusjonen hvis reaksjonen går over eller går tilbake til grad 1, og senk infusjonshastigheten med 50 %.
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering
ALAT = alaninaminotransferase, ASAT = aspartataminotransferase, HRT = hormonerstatningsterapi, SJS = Stevens-Johnsons syndrom, TEN = toksisk epidermal nekrolyse, ULN = øvre normalgrense		
¹ Toksisitetsgrader er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versjon 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Hypofysittgrader er i henhold til NCI-CTCAE v5.0.		
² Gjenoppta hos pasienter med komplett eller delvis bedring (grad 0 til 1) etter nedtrapping av kortikosteroid over minst 1 måned. Permanent seponering hvis det ikke er komplett eller delvis bedring innen 12 uker etter oppstart med kortikosteroider, eller hvis det ikke er mulig å redusere prednison til ≤ 10 mg/dag (eller ekvivalent) innen 12 uker etter oppstart med kortikosteroider.		
³ Det anbefales en startdose på 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ekvivalent fulgt av nedtrapping til ≤ 10 mg/dag (eller ekvivalent) over minst 1 måned, unntatt ved pneumonitt, der det anbefales en startdose på 2 til 4 mg/kg/dag.		

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Tevimbra hos pasienter yngre enn 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 4.8).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det finnes for begrensede data på pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon til at det kan fastsettes doseringsanbefalinger for denne populasjonen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Det finnes for begrensede data på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon til at det kan fastsettes doseringsanbefalinger for denne populasjonen (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Tevimbra er kun til intravenøs bruk. Det skal administreres som en infusjon og må ikke administreres som en intravenøs støtdose eller som en bolusinjeksjon. For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Første infusjon bør administreres over en periode på 60 minutter. Hvis det blir godt tolerert, kan senere infusjoner administreres over en periode på 30 minutter. Infusjonen skal gis via en intravenøs linje som omfatter et sterilt, ikke-pyrogen, lavproteinbindende 0,2 eller 0,22 mikron in-line eller add-on filter.

Andre legemidler skal ikke blandes i eller administreres via samme infusjonslinje.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ene) listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Pasientkort

Pasienter som behandles med Tevimbra, skal få utlevert og Pasientkort for å få informasjon om risikoen for immunrelaterte bivirkninger under behandling med Tevimbra (se også Pakningsvedlegg).

Forskrivende lege må snakke med pasienten om risikoen for immunrelaterte bivirkninger under behandling med Tevimbra.

Immunrelaterte bivirkninger

Det er rapportert immunrelaterte bivirkninger, også fatale tilfeller, under behandling med tislelizumab (se pkt. 4.8). I de fleste tilfeller gikk bivirkningene tilbake ved avbrudd i behandlingen med tislelizumab, administrering av kortikosteroider og/eller støttebehandling. Immunrelaterte bivirkninger er også rapportert etter siste dose av tislelizumab. Det kan oppstå immunrelaterte bivirkninger som påvirker mer enn ett organsystem samtidig.

Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger skal det utføres en adekvat evaluering for å bekrefte etiologi eller utelukke alternative etiologier, inkludert infeksjon. På bakgrunn av bivirkningens alvorlighetsgrad skal behandlingen med tislelizumab utsettes og kortikosteroider administreres (se pkt. 4.2). På bakgrunn av begrensede data fra kliniske studier kan administrering av andre systemiske immunsuppressive midler vurderes hos pasienter med immunrelaterte bivirkninger som ikke blir kontrollert med kortikosteroider (se pkt. 4.2 og 4.8). Ved bedring til grad ≤ 1 skal nedtrapping av kortikosteroid startes og fortsettes i minst 1 måned.

Immunrelatert pneumonitt

Immunrelatert pneumonitt, inkludert fatale tilfeller, har vært rapportert hos pasienter som fikk tislelizumab. Pasientene skal overvåkes med tanke på tegn og symptomer på pneumonitt. Pasienter med mistenkt pneumonitt skal undersøkes med radiografi, og infeksiøse eller sykdomsrelaterte etiologier skal utelukkes.

Pasienter med immunrelatert pneumonitt bør behandles i henhold til anbefalte behandlingsjusteringer i tabell 1 (se pkt. 4.2).

Immunrelatert hepatitt

Immunrelatert hepatitt, inkludert fatale tilfeller, har vært rapportert hos pasienter som fikk tislelizumab. Pasientene bør overvåkes med tanke på tegn og symptomer på hepatitt og endret leverfunksjon. Leverfunksjonsprøver bør tas ved baseline og regelmessig under behandlingen.

Pasienter med immunrelatert hepatitt bør behandles i henhold til anbefalte behandlingsjusteringer i tabell 1 (se pkt. 4.2).

Immunrelaterte hudreaksjoner

Immunrelatert utslett eller dermatitt har vært rapportert hos pasienter som fikk tislelizumab. Pasientene bør overvåkes med tanke på mistenkte hudreaksjoner, og andre årsaker skal utelukkes. På bakgrunn av hudreaksjonens alvorlighetsgrad skal behandlingen med tislelizumab utsettes eller seponeres permanent som anbefalt i tabell 1 (se pkt. 4.2).

Det er rapportert tilfeller av alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson syndrom (SJS) og Toksisk epidermal nekrolyse (TEN), noen av dem med fatalt utfall, hos pasienter som fikk tislelizumab (se pkt. 4.8). Pasientene bør overvåkes med tanke på tegn og symptomer på SCARs (f.eks. prodrom med feber, influensalignende symptomer, slimhinnelesjoner eller progressivt utslett), og andre årsaker skal utelukkes. Ved mistenkt SCAR skal behandling med tislelizumab avbrytes og pasienten skal henvises til spesialist for vurdering og behandling. Hvis SCAR er bekreftet, skal tislelizumab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Immunrelatert kolitt

Immunrelatert kolitt, ofte forbundet med diaré, har vært rapportert hos pasienter som fikk tislelizumab. Pasienten bør overvåkes med tanke på tegn og symptomer på kolitt. Infeksiøs og sykdomsrelatert etiologi skal utelukkes.

Pasienter med immunrelatert kolitt bør behandles i henhold til anbefalte behandlingsjusteringer i tabell 1 (se pkt. 4.2).

Immunrelaterte endokrinopati

Immunrelaterte endokrinopati, inkludert tyreoidforstyrrelser, binyreinsuffisiens, hypofysitt og diabetes mellitus type 1 har vært rapportert hos pasienter som fikk tislelizumab. Det kan kreve støttebehandling avhengig av den spesifikke endokrine tilstanden. Langvarig hormonstatningsterapi (HRT) kan være nødvendig ved immunrelaterte endokrinopati.

Pasienter med immunrelatert endokrinopati bør behandles i henhold til anbefalte behandlingsjusteringer i tabell 1 (se pkt. 4.2).

Tyreoidaforstyrrelser

Tyreoidaforstyrrelser, inkludert tyreoiditt, hypothyreose og hyperthyreose, har vært rapportert hos pasienter som fikk tislelizumab. Pasientene bør overvåkes (ved behandlingsstart, regelmessig under behandlingen og som indisert basert på klinisk evaluering) med tanke på endret tyreoidafunksjon og kliniske tegn og symptomer på tyreoidaforstyrrelser. Hypothyreose kan behandles med HRT, uten behandlingsavbrudd og uten kortikosteroider. Hyperthyreose kan behandles symptomatisk (se pkt. 4.2).

Binyreinsuffisiens

Binyreinsuffisiens har vært rapportert hos pasienter som ble behandlet med tislelizumab. Pasientene bør overvåkes med tanke på tegn og symptomer på binyreinsuffisiens. Overvåking av binyrefunksjon og hormonnivåer bør vurderes. Kortikosteroider og HRT bør administreres hvis det er klinisk indisert (se pkt. 4.2).

Hypofysitt

Hypofysitt har vært rapportert hos pasienter som ble behandlet med tislelizumab. Pasientene bør overvåkes med tanke på tegn og symptomer på hypofysitt/hypopituitarisme. Overvåking av hypofysefunksjon og hormonnivåer bør vurderes. Kortikosteroider og HRT bør administreres hvis det er klinisk indisert (se pkt. 4.2).

Diabetes mellitus type 1

Diabetes mellitus type 1, inkludert diabetisk ketoacidose, har vært rapportert hos pasienter som ble behandlet med tislelizumab. Pasienten bør overvåkes med tanke på hyperglykemi og andre tegn og symptomer på diabetes. Ved diabetes type 1 skal insulin administreres. Hos pasienter med alvorlig hyperglykemi eller ketoacidose (grad ≥ 3), skal behandlingen med tislelizumab avbrytes og anti-hyperglykemisk behandling gis (se pkt. 4.2). Behandling med tislelizumab kan gjenopptas når metabolsk kontroll er oppnådd.

Immunrelatert nefritt med nedsatt nyrefunksjon

Immunrelatert nefritt med nedsatt nyrefunksjon har vært rapportert hos pasienter som ble behandlet med tislelizumab. Pasientene bør overvåkes med tanke på endret nyrefunksjon (forhøyet serumkreatinin), og andre årsaker til nedsatt nyrefunksjon skal utelukkes.

Pasienter med immunrelatert nefritt med nedsatt nyrefunksjon bør behandles i henhold til anbefalte behandlingsjusteringer i tabell 1 (se pkt. 4.2).

Andre immunrelaterte bivirkninger

Andre klinisk viktige immunrelaterte bivirkninger er rapportert i forbindelse med tislelizumab: myositt, myokarditt, artritt, polymyalgia rheumatica, perikarditt og Guillain-Barrés syndrom (se pkt. 4.8).

Pasienter med andre immunrelaterte bivirkninger bør behandles i henhold til anbefalte behandlingsjusteringer i tabell 1 (se pkt. 4.2).

Avstøtning av solid organtransplantat

Avstøtning av solid organtransplantat har etter markedsføring vært rapportert hos pasienter som ble behandlet med PD-1-hemmere. Behandling med tislelizumab kan øke risikoen for avstøtning av solid organtransplantat. Hos disse pasientene må fordelene ved behandling med tislelizumab vurderes opp mot risikoen for mulig organavstøtning.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner (grad 3 eller høyere) har vært rapportert hos pasienter som ble behandlet med tislelizumab som monoterapi (se pkt. 4.8). Pasienten bør overvåkes med tanke på tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner.

Infusjonsrelaterte reaksjoner bør behandles som anbefalt i tabell 1 (se pkt. 4.2).

Pasienter som ble ekskludert fra kliniske studier

Pasienter som hadde noen av de følgende tilstander ble ekskludert fra kliniske studier: baseline ECOG funksjonsstatus på 2 eller høyere; aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser; aktiv autoimmun sykdom eller historikk med autoimmun sykdom som kan relapsere; enhver tilstand som krever systemisk behandling med enten kortikosteroider (> 10 mg/dag prednison eller ekvivalent) eller andre immunsuppressive midler de siste 14 dagene før studiebehandlingen; aktiv eller ubehandlet hiv; ubehandlet hepatitt B eller bærer av hepatitt C; historikk med interstitiell lungesykdom; administrering av levende vaksiner de siste 14 dagene før studiebehandlingen; infeksjon som krevde systemisk behandling de siste 14 dagene før studiebehandlingen; historikk med alvorlig overfølsomhet for annet monoklonalt antistoff. På grunn av manglende data må tislelizumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene og etter nøye vurdering av mulig nytte/risiko for den enkelte pasient.

Pasienter på en natriumfattig diett

Hver ml av dette legemidlet inneholder 0,069 mmol (eller 1,6 mg) natrium. Dette legemidlet inneholder 16 mg natrium per 10 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tislelizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som blir eliminert fra sirkulasjonen gjennom katabolisering. Formelle farmakokinetiske interaksjonsstudier har ikke vært utført. Siden monoklonale antistoffer ikke blir metabolisert av cytokrom P450 (CYP)-enzymmer eller andre legemiddel-metaboliserende enzymer, forventes det ikke at hemming eller induksjon av disse enzymene vil påvirke farmakokinetikken til tislelizumab.

Bruk av systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressive midler ved baseline, før oppstart med tislelizumab, unntatt fysiologiske doser av systemisk kortikosteroid (10 mg/dag prednison eller ekvivalent), bør unngås fordi de kan interferere med den farmakodynamiske aktiviteten og effekten. Systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressive midler kan imidlertid brukes etter oppstart med tislelizumab for å behandle immunrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide/antikonsepsjon

Tislelizumab skal ikke brukes hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker effektiv antikonsepsjon, såfremt ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med tislelizumab nødvendig. Kvinner som kan bli gravide, må bruke effektiv antikonsepsjon (metoder som har mindre enn 1 % graviditetsrate) under behandling og i minst 4 måneder etter siste dose med tislelizumab.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av tislelizumab hos gravide kvinner. På bakgrunn av virkningsmekanismen kan tislelizumab forårsake fosterskade hvis det blir administrert til en gravid kvinne.

Det er ikke utført reproduksjonsstudier på dyr som har fått tislelizumab. I murine graviditetsmodeller er det imidlertid vist at blokade av PD-1/PD-L-signalerer forstyrrer toleransen for fosteret og fører til økt fostertap.

Det er kjent at humane IgG4 (immunglobuliner) krysser placentabarrieren. Det er derfor mulig at tislelizumab, som er en IgG4-variant, kan bli overført fra moren til fosteret som er under utvikling. Kvinner må bli informert om de mulige risikoene for et foster.

Tislelizumab skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med tislelizumab nødvendig.

Amming

Det er ukjent om tislelizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Effektene av tislelizumab på nyfødte/spedbarn som ammes og på melkeproduksjonen er også ukjent.

På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger av Tevimbra hos nyfødte/spedbarn som ammes, må kvinner rådes til ikke å amme under behandlingen og ikke amme i minst 4 måneder etter siste dose av Tevimbra.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data på mulige effekter av tislelizumab på fertilitet. Det er ikke utført studier på tislelizumab og reproduksjons- og utviklingstoksisitet. I en 3-måneders toksisitetsstudie med gjentatt dosering var det ingen merkbare effekter på reproduksjonsorganer hos cynomolgus-aper (hanner og hunner) når tislelizumab ble gitt i doser på 3, 10 eller 30 mg/kg annenhver uke i 13 uker (7 doser) (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tevimbra har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hos noen pasienter har fatigue vært rapportert etter administrering av tislelizumab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til tislelizumab som monoterapi er basert på samlede data fra 1 534 pasienter med forskjellige tumortyper som fikk 200 mg tislelizumab hver 3 uke. Den vanligste bivirkningen var anemi (29,2%). De vanligste grad 3/4 bivirkningene var anemi (5,0 %) og pneumoni (4,2 %). 1,17 % av pasientene fikk bivirkninger som førte til at de døde. De fatale bivirkningene var pneumoni (0,78 %), hepatitt (0,13 %) pneumonitt (0,07 %), dyspné (0,07 %), redusert appetitt (0,07 %) og trombocytopeni (0,07 %). Av de 1 534 pasientene ble 40,1 % eksponert for tislelizumab i mer enn 6 måneder, og 22,2 % ble eksponert i mer enn 12 måneder.

Bivirkningstabell

Rapporterte bivirkninger i det samlede datasettet for pasienter som ble behandlet med Tevimbra som monoterapi (n = 1 534) er presentert i tabell 2. Bivirkninger er listet i henhold til MedDRA organklassesystem. Innenfor hver organklasse er bivirkninger presentert etter synkende frekvens. Den tilsvarende frekvenskategorien for hver bivirkning er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Bivirkninger med Tevimbra som monoterapi (N = 1 534)

Bivirkninger	Frekvenskategori (Alle grader)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Pneumoni ¹	Vanlige*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Anemi ²	Svært vanlige
Trombocytopeni ³	Vanlige*
Neutropeni ⁴	Vanlige
Lymfopeni ⁵	Vanlige
Endokrine sykdommer	
Hypotyreose ⁶	Svært vanlige
Hypertyreose ⁷	Vanlige
Tyroiditt ⁸	Vanlige
Binyreinsuffisiens ⁹	Mindre vanlige
Hypofysitt ¹⁰	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Hyperglykemi ¹¹	Vanlige
Hyponatremi ¹²	Vanlige
Hypokalemi ¹³	Vanlige
Diabetes mellitus ¹⁴	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	
Guillain-Barrés syndrom	Mindre vanlige**
Øyesykdommer	
Uveitt ¹⁵	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	
Myokarditt ¹⁶	Mindre vanlige
Perikarditt	Sjeldne
Karsykdommer	
Hypertensjon ¹⁷	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Hoste	Svært vanlige
Dyspné	Vanlige*
Pneumonitt ¹⁸	Vanlige*
Gastrointestinale sykdommer	
Kvalme	Vanlige
Diaré ¹⁹	Vanlige
Stomatitt ²⁰	Vanlige
Pankreatitt ²¹	Mindre vanlige
Kolitt ²²	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	
Hepatitt ²³	Vanlige*
Hud- og underhudssykdommer	
Utslett ²⁴	Svært vanlige
Pruritus	Svært vanlige
Alvorlige hudreaksjoner ²⁵	Sjeldne
Steven-Johnson syndrom ²⁶	Ikke kjent
Toksisk epidermal nekrolyse ²⁶	Ikke kjent*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Artralgi	Vanlige
Myalgi	Vanlige
Myositt ²⁷	Mindre vanlige
Artritt ²⁸	Mindre vanlige

Sykdommer i nyre og urinveier	
Nefritt ²⁹	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Fatigue ³⁰	Svært vanlige
Nedsatt appetitt	Svært vanlige*
Undersøkelser	
Økt aspartataminotransferase	Svært vanlige
Økt alaninaminotransferase	Svært vanlige
Økt bilirubin i blod ³¹	Svært vanlige
Økt alkalisk fosfatase i blod	Vanlige
Økt kreatinin i blod	Vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Infusjonsrelatert reaksjon ³²	Mindre vanlige
<ol style="list-style-type: none"> ¹ Pneumoni omfatter de foretrukne termene pneumoni, nedre luftveisinfeksjon, nedre bakteriell luftveisinfeksjon, bakteriell pneumoni, fungal pneumoni og pneumocystis jirovecii-pneumoni. ² Anemi omfatter de foretrukne termene anemi og nedsatt hemoglobin. ³ Trombocytopeni omfatter de foretrukne termene trombocytopeni og redusert antall blodplater. ⁴ Nøytropeni omfatter de foretrukne termene nøytropeni og redusert antall nøytrofile. ⁵ Lymfopeni omfatter de foretrukne termene lymfopeni, redusert antall lymfocytter og redusert prosent av lymfocytter. ⁶ Hypotyreose omfatter de foretrukne termene hypotyreose, redusert fritt tyroksin, redusert fritt trijodtyronin, redusert trijodtyronin, primær hypotyreose og redusert tyroksin. ⁷ Hypertyreose omfatter de foretrukne termene hypertyreose, redusert thyreoideastimulerende hormon i blod, forhøyet fritt trijodtyronin, forhøyet fritt tyroksin, forhøyet tyroksin og forhøyet trijodtyronin. ⁸ Tyreoiditt omfatter de foretrukne termene tyreoiditt, autoimmun tyreoiditt og subakutt tyreoiditt. ⁹ Binyreinsuffisiens omfatter de foretrukne termene binyreinsuffisiens og sekundær binyrebarksvikt. ¹⁰ Hypofysitt omfatter den foretrukne termen hypopituitarisme. ¹¹ Hyperglykemi omfatter de foretrukne termene hyperglykemi og forhøyet blodglukose. ¹² Hyponatremi omfatter de foretrukne termene hyponatremi og redusert natrium i blod. ¹³ Hypokalemi omfatter de foretrukne termene hypokalemi og redusert kalium i blod. ¹⁴ Diabetes mellitus omfatter de foretrukne termene diabetes mellitus, diabetes mellitus type 1, og latent autoimmun diabetes hos voksne. ¹⁵ Uveitt omfatter de foretrukne termene uveitt og iritt. ¹⁶ Myokarditt omfatter de foretrukne termene myokarditt, immunmediert myokarditt og autoimmun myokarditt. ¹⁷ Hypertensjon omfatter de foretrukne termene hypertensjon, økt blodtrykk og essensiell hypertensjon. ¹⁸ Pneumonitt omfatter de foretrukne termene pneumonitt, immunmediert lungesykdom, interstitiell lungesykdom og organiserende pneumoni. ¹⁹ Diaré omfatter de foretrukne termene diaré og hyppige avføringer. ²⁰ Stomatitt omfatter de foretrukne termene stomatitt, munnsår og aftøse sår. ²¹ Pankreatitt omfatter de foretrukne termene forhøyet amylase, forhøyet lipase, pankreatitt, og akutt pankreatitt. ²² Kolitt omfatter de foretrukne termene kolitt og immunmediert enterokolitt. ²³ Hepatitt omfatter de foretrukne termene hepatitt, unormal leverfunksjon, immunmediert hepatitt, leverskade og autoimmun hepatitt. ²⁴ Utslett omfatter de foretrukne termene utslett, makulopapuløst utslett, eksem, erytematøst utslett, dermatitt, allergisk dermatitt, papuløst utslett, urtikaria, erytem, hudavskalling, legemiddelerupsjon, makuløst utslett, psoriasis, pustuløst utslett, akneiform dermatitt, kløende utslett, lichenoid keratose, hånddermatitt, immunmediert dermatitt, follikulært utslett, akutt febril nøytrofil dermatose, erythema nodosum og pemfigoid. ²⁵ Alvorlig hudreaksjon omfatter den foretrukne termen erythema multiforme. ²⁶ Etter-markedsføringserfaring. ²⁷ Myositt omfatter de foretrukne termene myositt og immunmediert myositt. ²⁸ Artritt omfatter de foretrukne termene artritt og immunmediert artritt. ²⁹ Nefritt omfatter de foretrukne termene nefritt, fokal segmental glomerulosklerose og immunmediert nefritt. ³⁰ Fatigue omfatter de foretrukne termene fatigue, asteni, malaise og letargi. ³¹ Forhøyet blodbilirubin omfatter de foretrukne termene forhøyet blodbilirubin, forhøyet konjugert bilirubin, forhøyet ukonjugert blodbilirubin og hyperbilirubinemi. ³² Infusjonsrelatert reaksjon omfatter de foretrukne termene infusjonsrelatert reaksjon og infusjonsrelatert overfølsomhetsreaksjon. 	
*inkludert fatale utfall	
**frekvens basert på studier utenom de samlede monoterapistudiene.	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Dataene nedenfor gjenspeiler informasjon om signifikante bivirkningsreaksjoner på tislelizumab som monoterapi i kliniske studier.

Immunrelatert pneumonitt

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelatert pneumonitt hos 4,3 % av pasientene, inkludert bivirkninger av grad 1 (0,3 %), grad 2 (2,0 %), grad 3 (1,5 %), grad 4 (0,3 %) og grad 5 (0,2 %).

Median tid fra første dose til opptreden av bivirkning var 3,2 måneder (variasjonsbredde: 1,0 dag til 16,5 måneder), og median tid fra bivirkningen oppstod til den var borte, var 6,1 måneder (variasjonsbredde: 1,0+ dag til 22,8+ måneder). + angir en sensurert observasjon, med pågående bivirkninger på tidspunktet for analysen. Tislelizumab ble seponert permanent hos 1,8 % av pasientene, og behandlingen med tislelizumab ble avbrutt hos 1,8 % av pasientene. Pneumonitt gikk over hos 45,5 % av pasientene.

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom pneumonitt hyppigere hos pasienter med tidligere thoraxstråling (6,3 %) enn hos pasienter som ikke tidligere hadde mottatt thoraxstråling (2,8 %).

Immunrelatert hepatitt

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelatert hepatitt hos 1,7 % av pasientene, inkludert bivirkninger av grad 1 (0,1 %), grad 2 (0,5 %), grad 3 (0,9 %), grad 4 (0,1 %) og grad 5 (0,1 %).

Median tid fra første dose til opptreden av bivirkningen var 31,0 dager (variasjonsbredde: 8,0 dager til 13,1 måneder), og median tid fra bivirkningen oppstod til den var borte, var 2,0 måneder (variasjonsbredde: 1,0+ dag til 37,9+ måneder). + angir en sensurert observasjon, med pågående bivirkninger på tidspunktet for analysen. Tislelizumab ble seponert permanent hos 0,4 % av pasientene, og behandlingen med tislelizumab ble avbrutt hos 1,0 % av pasientene. Hepatitt gikk over hos 50 % av pasientene.

Immunrelaterte hudreaksjoner

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelaterte hudreaksjoner hos 1,8 % av pasientene, inkludert bivirkninger av grad 1 (0,4 %) grad 2 (0,8 %), grad 3 (0,3 %) og grad 4 (0,3 %).

Median tid fra første dose til opptreden av bivirkningen var 2,5 måneder (variasjonsbredde: 7,0 dager til 11,6 måneder). Median tid fra bivirkningen oppstod til den var borte, var 11,4 måneder (variasjonsbredde: 4,0 dager til 34,0+ måneder). + angir en sensurert observasjon, med pågående bivirkninger på tidspunktet for analysen. Tislelizumab ble seponert permanent hos 0,3 % av pasientene, og behandlingen med tislelizumab ble avbrutt hos 0,5 % av pasientene. Hudbivirkninger gikk over hos 51,9 % av pasientene.

Tilfeller av SJS og TEN har blitt rapportert fra etter-markedsføringserfaring, noen med fatale utfall (se pkt. 4.2 og 4.4).

Immunrelatert kolitt

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelatert kolitt hos 0,7 % av pasientene, inkludert bivirkninger av grad 2 (0,6 %) og grad 3 (0,1 %).

Median tid fra første dose til opptreden av bivirkningen var 6,0 måneder (variasjonsbredde: 12,0 dager til 14,4 måneder), og median tid fra bivirkningen oppstod til den var borte, var 28,0 dager (variasjonsbredde: 9,0 dager til 3,6 måneder). Tislelizumab ble ikke seponert permanent hos noen av pasientene, og behandlingen med tislelizumab ble avbrutt hos 0,6 % av pasientene. Kolitt gikk over hos 81,8 % av pasientene.

Immunrelatert myositt/rabdomyolyse

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelatert myositt/rabdomyolyse hos 0,9 % av pasientene, inkludert bivirkninger av grad 1 (0,2 %), grad 2 (0,3 %), grad 3 (0,3 %) og grad 4 (0,1 %).

Median tid fra første dose til opptreden av bivirkningen var 1,8 måneder (variasjonsbredde: 15,0 dager til 17,6 måneder), og median tid fra bivirkningen oppstod til den var borte, var 2,1 måneder (variasjonsbredde: 5,0 dager til 11,2+ måneder). + angir en sensurert observasjon, med pågående bivirkninger på tidspunktet for analysen. Tislelizumab ble seponert permanent hos 0,2 % av pasientene, og behandlingen med tislelizumab ble avbrutt hos 0,7 % av pasientene. Myositt/rabdomyolyse gikk over hos 57,1 % av pasientene.

Immunrelaterte endokrinopater

Tyreoideforstyrrelser

Hypotyreose:

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom hypotyreose hos 7,6 % av pasientene, inkludert bivirkninger av grad 1 (1,4 %), grad 2 (6,1 %) og grad 4 (0,1 %).

Median tid fra første dose til opptreden av bivirkningen var 3,7 måneder (variasjonsbredde: 0 dager til 16,6 måneder) og median tid fra bivirkningen oppstod til den var borte var 15,2 måneder (variasjonsbredde: 12,0 dager til 28,6+ måneder). + angir en sensurert observasjon, med pågående bivirkninger på tidspunktet for analysen. Tislelizumab ble ikke seponert permanent hos noen av pasientene, og behandlingen med tislelizumab ble avbrutt hos 0,4 % av pasientene. Hypertyreose gikk over hos 31,9 % av pasientene.

Hypertyreose:

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom hypertyreose hos 0,6 % av pasientene, inkludert bivirkninger av grad 1 (0,1 %) og grad 2 (0,3 %).

Median tid fra første dose til opptreden av bivirkningen var 31,0 dager (variasjonsbredde: 19,0 dager til 14,5 måneder). Median tid fra bivirkningen oppstod til den var borte, var 1,4 måneder (variasjonsbredde: 22,0 dager til 4,0+ måneder). + angir en sensurert observasjon, med pågående bivirkninger på tidspunktet for analysen. Tislelizumab ble seponert permanent hos 0,1 % av pasientene, og behandlingen med tislelizumab ble ikke avbrutt hos noen av pasientene. Hypertyreose gikk over hos 80,0 % av pasientene.

Tyreoiditt:

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom tyreoiditt hos 0,8 % av pasientene, inkludert bivirkninger av grad 1 (0,2 %) og grad 2 (0,6 %).

Median tid fra første dose til opptreden av bivirkningen var 2,0 måneder (variasjonsbredde: 20,0 dager til 20,6 måneder). Median tid fra bivirkningen oppstod til den var borte, var ikke evaluerbar basert på tilgjengelige data (variasjonsbredde: 22,0 dager til 23,1+ måneder). + angir en sensurert observasjon, med pågående bivirkninger på tidspunktet for analysen. Tislelizumab ble ikke seponert permanent hos noen av pasientene, og behandlingen med tislelizumab ble avbrutt hos 0,1 % av pasientene. Tyreoiditt gikk over hos 16,7 % av pasientene.

Binyreinsuffisiens

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom binyreinsuffisiens hos 0,3 % av pasientene, inkludert bivirkninger av grad 2 (0,1 %), grad 3 (0,1 %) og grad 4 (0,1 %).

Median tid fra første dose til opptreden av bivirkningen var 3,1 måneder (variasjonsbredde: 1,3 måneder til 11,6 måneder). Median tid fra bivirkningen oppstod til den var borte, var ikke evaluerbar på bakgrunn av tilgjengelige data (variasjonsbredde: 1,0 måned til 6,5+ måneder). + angir en sensurert observasjon, med pågående bivirkninger på tidspunktet for analysen. Tislelizumab ble ikke seponert permanent hos noen av pasientene, og behandlingen med tislelizumab ble avbrutt hos 0,2 % av pasientene. Binyreinsuffisiens gikk over hos 25 % av pasientene.

Hypofysitt

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom hypopituitarisme (grad 2) hos 0,1 % av pasientene.

Diabetes mellitus type 1

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom diabetes mellitus hos 0,4 % av pasientene, inkludert bivirkninger av grad 1 (0,1 %) og grad 3 (0,3 %).

Median tid fra første dose til opptreden av bivirkningen var 2,5 måneder (variasjonsbredde: 33,0 dager til 13,8 måneder). Median tid fra bivirkningen oppstod til den var borte, var ikke evaluerbar basert på tilgjengelige data (variasjonsbredde: 4,0 dager til 19,9+ måneder). + angir en sensurert observasjon, med pågående bivirkninger på tidspunktet for analysen. Tislelizumab ble seponert permanent hos 0,1 % av pasientene, og behandlingen med tislelizumab ble avbrutt hos 0,1 % av pasientene. Diabetes mellitus type 1 gikk over hos 16,7 % av pasientene.

Immunrelatert nefritt med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelatert nefritt med nedsatt nyrefunksjon hos 0,7 % av pasientene, inkludert bivirkninger av grad 2 (0,3 %), grad 3 (0,2 %), grad 4 (0,1 %) og grad 5 (0,1 %).

Median tid fra første dose til opptreden av bivirkningen var 1,2 måneder (variasjonsbredde: 3,0 dager til 5,8 måneder). Median tid fra bivirkningen oppstod til den var borte, var 1,9 måneder (variasjonsbredde: 3,0+ dager til 16,2+ måneder). + angir en sensurert observasjon, med pågående bivirkninger på tidspunktet for analysen. Tislelizumab ble seponert permanent hos 0,3 % av pasientene, og behandlingen med tislelizumab ble avbrutt hos 0,2 % av pasientene. Immunrelatert nefritt med nedsatt nyrefunksjon gikk over hos 50,0 % av pasientene.

Immunrelatert myokarditt

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelatert myokarditt hos 0,5 % av pasientene, inkludert bivirkninger av grad 1 (0,1 %), grad 2 (0,1 %), grad 3 (0,2 %) og grad 4 (0,1 %).

Median tid fra første dose til opptreden av bivirkningen var 1,6 måneder (variasjonsbredde: 14,0 dager til 6,1 måneder), og median tid fra bivirkningen oppstod til den var borte, var 5,1 måneder (variasjonsbredde: 4,0 dager til 7,6 måneder). Tislelizumab ble seponert permanent hos 0,3 % av pasientene, og behandlingen med tislelizumab ble avbrutt hos 0,2 % av pasientene. Myokarditt gikk over hos 57,1 % av pasientene.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom infusjonsrelaterte reaksjoner hos 3,5 % av pasientene, inkludert bivirkninger av grad 3 (0,3 %). Tislelizumab ble seponert permanent hos 0,1 % av pasientene, og behandlingen med tislelizumab ble avbrutt hos 0,5 % av pasientene.

Unormale laboratorieresultater

Hos pasienter som fikk tislelizumab monoterapi, var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til et laboratorieavvik av grad 3 eller 4, som følger: 0,1 % fikk forhøyet hemoglobin, 4,4 % fikk redusert hemoglobin, 0,9 % fikk redusert leukocyttnivå, 8,5 % fikk redusert lymfocyttnivå, 1,7 % fikk redusert nøytrofilnivå, 1,1 % fikk redusert blodplatenivå, 2,0 % fikk forhøyet alaninaminotransferase, 0,4 % fikk redusert albumin, 2,3 % fikk forhøyet alkalinfosfatase, 3,2 % fikk forhøyet aspartataminotransferase, 2,2 % fikk forhøyet bilirubin, 2,0 % fikk forhøyet kreatinkinase, 0,9 % fikk forhøyet kreatinin, 0,9 % fikk forhøyet kalium, 2,2 % fikk redusert kalium, 0,1 % fikk forhøyet natrium, 5,7 % fikk redusert natrium.

Immunogenitet

Av 1 916 pasienter som hadde evaluerbart nivå av anti-legemiddel-antistoffer (ADA) og som var behandlet med den anbefalte dosen på 200 mg hver 3. uke, testet 18,3 % av pasientene positivt på behandlingsindusert ADA, og nøytraliserende antistoffer (NAbs) ble påvist hos 0,9 % av pasientene. Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at ADA-status var en statistisk signifikant kovariat for clearance. Forekomst av behandlingsindusert ADA mot tislelizumab synes imidlertid ikke å ha noen klinisk innvirkning på farmakokinetikk eller effekt.

Forekomst av følgende bivirkninger ble observert blant pasienter som hadde evaluerbart nivå av ADA for henholdsvis ADA-positiv populasjon sammenlignet med ADA-negativ populasjon: grad ≥ 3 bivirkninger 50,9 % vs. 39,3 %, alvorlige bivirkninger 37,1 % vs. 29,7 % og bivirkninger som fører til seponering 10,8 % vs. 10,2 %. Pasienter som utviklet behandlingsindusert ADA, hadde en tendens til å ha generelt dårligere helse og sykdomskarakteristika ved baseline, noe som kunne føre til mistolkning av sikkerhetsanalysen. Ingen tilgjengelige data gir sikre konklusjoner på observerbare mønstre av bivirkninger.

Eldre

Det ble ikke observert noen sikkerhetsforskjeller med tislelizumab monoterapi for pasienter < 65 år og pasienter mellom 65 og 74 år. Data for pasienter fra 75 år og eldre er for begrensede til å kunne trekke en konklusjon for denne populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen informasjon om overdosering av tislelizumab. Ved eventuell overdosering må pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling må igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FF09

Virkningsmekanisme

Tislelizumab er en humanisert immunglobulin G4 (IgG4)-variant av monoklonalt antistoff mot PD-1, som bindes til det ekstracellulære domenet til humant PD-1. Det blokkerer kompetitivt binding til både PD-L1 og PD-L2, hemmer PD-1-mediert negativ signalering og forsterker den funksjonelle aktiviteten i T-celler i *in vitro* cellebaserte analyser.

Klinisk effekt og sikkerhet

Øsofagealt plateepitelkarsinom (OSCC)

BGB-A317-302

BGB-A317-302 var en randomisert, kontrollert, åpen global fase III-studie for å sammenligne effekten av tislelizumab versus kjemoterapi hos pasienter med inoperabelt, tilbakevendende, lokalavansert eller metastatisk OSCC som progredierte med eller etter tidligere systemisk behandling. Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor. Der det var tilgjengelig, ble arkiverte/ferske tumorvevsprøver retrospektivt testet for PD-L1-ekspresjonsstatus. PD-L1-ekspresjon ble evaluert ved et sentrallaboratorium ved bruk av Ventana PD-L1 (SP263)-analyse, som identifiserte PD-L1-farging på både tumor- og tumorassosierte immunceller.

Studien ekskluderte pasienter som tidligere hadde fått anti-PD-1-hemmerbehandling og tumorspredning i organer lokalisert ved siden av sykdomsområdet i øsofagus (f.eks. aorta eller luftveier).

Randomisering ble stratifisert geografisk etter region (Asia [unntatt Japan] versus Japan versus USA/EU), ECOG PS (0 versus 1) og utprøvers valg av kjemoterapi (investigator choice of chemotherapy, ICC) (paklitaksel versus docetaksel versus irinotekan). Valg av ICC ble bestemt av utprøver før randomisering.

Pasienter ble randomisert (1:1) til å få tislelizumab 200 mg hver 3. uke eller utprøvers valg av kjemoterapi (ICC), valgt fra følgende, alle gitt intravenøst:

- paklitaksel 135 til 175 mg/m² på dag 1, gitt hver 3. uke (også i doser på 80 til 100 mg/m² etter en ukentlig plan i henhold til lokale og/eller landsspesifikke retningslinjer for standardbehandling), eller
- docetaksel 75 mg/m² på dag 1, gitt hver 3. uke, eller
- irinotekan 125 mg/m² på dag 1 og 8, gitt hver 3. uke.

Pasienter ble behandlet med Tevimbra eller en av ICC inntil sykdomsprogresjon som vurdert av utprøver i henhold til RECIST versjon 1.1 eller uakseptabel toksisitet.

Tumorevaluering ble utført hver 6. uke de første 6 månedene, deretter hver 9. uke.

Det primære endepunktet for effekt var total overlevelse (OS) i intent-to-treat-populasjonen (ITT). Sekundære endepunkter for effekt var OS i PD-L1 score Positive Analysis Set (PD-L1-score for visuall-estimert Combined Positive Score, nå kjent som Tumour Area Positivity score [TAP] [PD-L1-score] ≥ 10 %), objektiv responsrate (ORR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og responsvarighet (DoR), som vurdert av utprøver iht. til RECIST v1.1.

Totalt ble 512 pasienter inkludert og randomisert til tislelizumab (n = 256) eller ICC (n = 256; paklitaksel [n = 85], docetaksel [n = 53] eller irinotekan [n = 118]). Av de 512 pasientene hadde 142 pasienter (27,7 %) PD-L1-score ≥ 10 %, 222 pasienter (43,4 %) hadde PD-L1-score < 10 % og 148 pasienter (28,9 %) hadde ukjent PD-L1-status ved baseline.

Karakteristikk for studiepopulasjonen ved baseline var: median alder 62 år (variasjonsbredde 35 til 86), 37,9 % var 65 år eller eldre; 84 % var menn; 19 % var kaukasiske og 80 % asiatiske; 25 % hadde ECOG PS på 0 og 75 % hadde ECOG PS på 1. Nittifem prosent av studiepopulasjonen hadde metastatisk sykdom ved studiestart. Alle pasientene hadde fått minst én tidligere kjemoterapi mot kreft, som var en platinabasert kombinasjonskjemoterapi for 97 % av pasientene

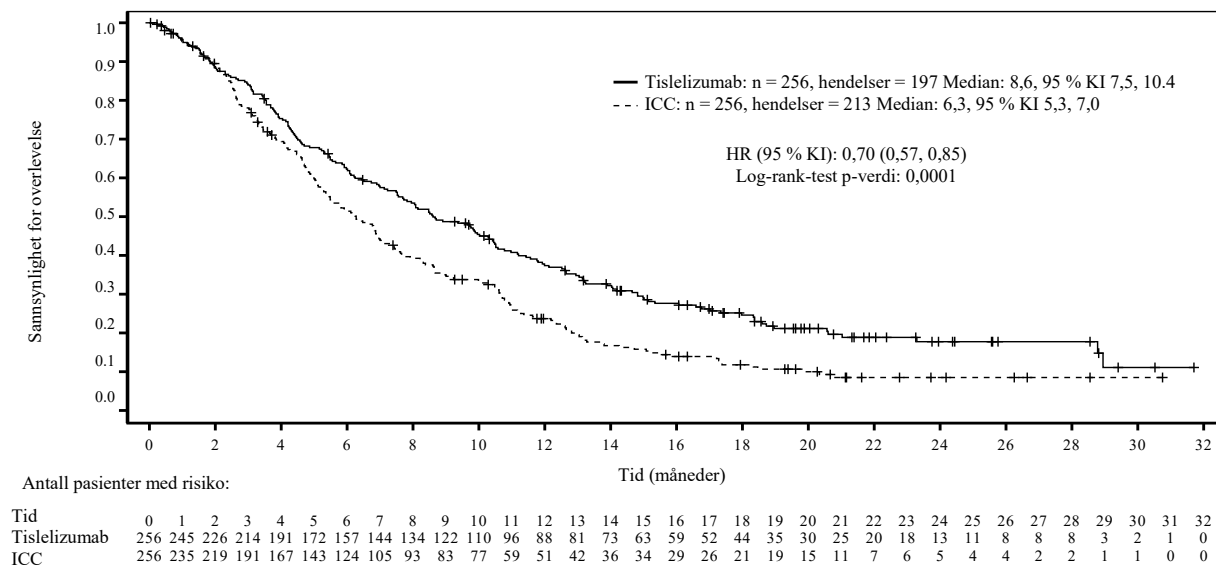
BGB-A317-302 viste en statistisk signifikant forbedring i OS for pasienter randomisert til tislelizumab-armen sammenlignet med ICC-armen. Median oppfølgingstid ved omvendt Kaplan-Meier-metodikk var 20,8 måneder i tislelizumab-armen og 21,1 måneder i ICC-armen.

Effektresultater er vist i tabell 3 og figur 1.

Tabell 3 Effektresultater i BGB-A317-302

Endepunkt	Tevimbra (N = 256)	Kjemoterapi (N = 256)
OS		
Dødsfall, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Median (måneder) ^a (95 % KI)	8,6 (7,5, 10,4)	6,3 (5,3, 7,0)
Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,70 (0,57, 0,85)	
p-verdi ^c	p = 0,0001	
PFS vurdert av utprøver^d		
Sykdomsprogresjon eller død, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Median (måneder) (95% KI)	1,6 (1,4, 2,7)	2,1 (1,5, 2,7)
Hazard ratio (95 % KI)	0,83 (0,67, 1,01)	
ORR med bekreftelse av utprøver^d		
ORR (%) (95 % KI)	15,2 (11,1, 20,2)	6,6 (3,9, 10,4)
CR, n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)
PR, n (%)	34 (13,3)	16 (6,3)
SD, n (%)	81 (31,6)	90 (35,2)
Median responsvarighet med bekreftelse av utprøver (måneder) (95 % KI)	10,3 (6,5, 13,2)	6,3 (2,8, 8,5)
OS = total overlevelse; KI = konfidensintervall; PFS = progresjonsfri overlevelse; ORR = objektiv responsrate; CR = komplett respons; PR = partiell respons; SD = stabil sykdom		
^a Estimert ved bruk av Kaplan-Meiers metode.		
^b Basert på Cox-regresjonsmodell inkludert behandling som kovariat og stratifisert etter baseline ECOG-status og utprøvers valg av kjemoterapi.		
^c Basert på en ensidig log-rank-test stratifisert etter ECOG-funksjonsstatus og utprøvers valg av kjemoterapi.		
^d Basert på ad hoc-analyse.		

Figure 1 Kaplan-Meier-plott av OS i BGB-A317-302 (ITT-analysesett)



Effekt og PD-L1-undergrupper:

I en forhåndsspesifisert analyse av OS i den PD-L1-positive undergruppen (PD-L1-score ≥ 10 %) var stratifisert hazard ratio (HR) for OS 0,49 (95 % KI: 0,33 til 0,74), med en 1-sidig stratifisert log rank-test p-verdi på 0,0003. Median overlevelse var 10,0 måneder (95 % KI: 8,5 til 15,1 måneder) og 5,1 måneder (95 % KI: 3,8 til 8,2 måneder) for henholdsvis tislelizumab- og ICC-armene.

I den PD-L1-negative undergruppen (PD-L1-score < 10 %) var stratifisert HR for OS 0,83 (95 % KI: 0,62 til 1,12), med median total overlevelse på 7,5 måneder (95 % KI: 5,5 til 8,9 måneder) og 5,8 måneder (95 % KI: 4,8 til 6,9 måneder) for henholdsvis tislelizumab- og ICC-armene.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tislelizumab i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av maligne neoplasmer (unntatt i sentralnervesystemet, hematopoietisk og lymfoid vev) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til tislelizumab ble karakterisert ved bruk av populasjonsfarmakokinetiske analyser med konsentrasjonsdata fra 2 596 pasienter med avanserte maligniteter som fikk tislelizumab-doser på 0,5 til 10 mg/kg annenhver uke, 2,0 og 5,0 mg/kg hver 3. uke og 200 mg hver 3. uke.

Tiden til 90 % steady-state-nivå er ca. 84 dager (12 uker) etter en dose på 200 mg hver 3. uke, og steady-state akkumuleringsratio for farmakokinetisk eksponering for tislelizumab er omtrent det dobbelte.

Absorpsjon

Tislelizumab blir administrert intravenøst og er derfor umiddelbart og fullstendig biotilgjengelig.

Distribusjon

En populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerer at steady-state distribusjonsvolum er 6,42 l, noe som er typisk for monoklonale antistoffer med begrenset distribusjon.

Biotransformasjon

Det forventes at tislelizumab blir nedbrutt til små peptider og aminosyrer via katabolske baner.

Eliminasjon

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse var clearance av tislelizumab 0,153 l/dag med en inter-individuell variabilitet på 26,3 %, og geometrisk gjennomsnitt for terminal halveringstid var ca. 23,8 dager med en koeffisientvariasjon (CV) på 31 %.

Linearitet/ikke-linearitet

Ved doseringsregimene med 0,5 mg/kg til 10 mg/kg annenhver eller hver 3. uke (inkludert 200 mg hver 3. uke), ble det funnet at farmakokinetikken til tislelizumab var lineær og at eksponeringen var doseproporsjonal.

Spesielle populasjoner

Effektene av forskjellige kovariater på farmakokinetikken til tislelizumab ble undersøkt i populasjonsfarmakokinetiske analyser. Følgende faktorer hadde ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen for tislelizumab: alder (variasjonsbredde 18 til 90 år), vekt (variasjonsbredde 32 til 130 kg), kjønn, etnisitet (kaukasisk, asiatisk og annen), lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), lett til moderat nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin ≤ 3 ganger ULN og enhver ASAT), samt tumorbyrde.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført dedikerte studier på tislelizumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I de populasjonsfarmakokinetiske analysene av tislelizumab ble det ikke funnet klinisk relevante forskjeller i clearance av tislelizumab hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} 60 til 89 ml/min, $n = 1\ 046$) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} 30 til 59 ml/min, $n = 320$) og hos pasienter med normal nyrefunksjon ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1\ 223$). Lett og moderat nedsatt nyrefunksjon hadde ingen effekt på eksponeringen for tislelizumab (se pkt. 4.2). På bakgrunn av det begrensede antallet pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($n = 5$), er effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til tislelizumab ikke klarlagt.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført dedikerte studier på tislelizumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. I de populasjonsfarmakokinetiske analysene av tislelizumab ble det ikke funnet klinisk relevante forskjeller i clearance av tislelizumab hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (bilirubin \leq ULN og ASAT $>$ ULN eller bilirubin $> 1,0$ til $1,5$ x ULN og enhver ASAT, $n = 396$) eller moderat nedsatt leverfunksjon (bilirubin $> 1,5$ til 3 x ULN og enhver ASAT; $n = 12$), sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (bilirubin \leq ULN og ASAT = ULN, $n = 2\ 182$) (se pkt. 4.2). På bakgrunn av det begrensede antallet pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 3 x ULN og enhver ASAT, $n = 2$), er effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til tislelizumab ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudier med gjentatt intravenøs administrering til cynomolgus-aper ved doser på 3, 10, 30 eller 60 mg/kg annenhver uke i 13 uker (7 doseadministrasjoner), ble det ikke observert tydelig behandlingsrelatert toksisitet eller histopatologiske endringer ved doser på opptil 30 mg/kg annenhver uke. Dette tilsvarer 4,3 til 6,6 ganger eksponeringen hos mennesker med den kliniske dosen på 200 mg.

Det er ikke utført studier av utvikling og reproduksjonstoksisitet eller fertilitet hos dyr som har fått tislelizumab.

Det er ikke utført studier på tislelizumab med tanke på karsinogenitet eller gentoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumsitratdihydrat
Sitronsyremonohydrat
L-histidinhydrokloridmonohydrat
L-histidin
Trehalosedihydrat
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6 da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Etter åpning

Straks det er åpnet skal legemidlet fortynnes og infunderes umiddelbart (se pkt. 6.6 for instruksjoner om fortynning av legemidlet før administrering).

Etter tilberedning av infusjonsvæske, oppløsning

Tevimbra inneholder ikke konserveringsmiddel. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. De 24 timene omfatter oppbevaring av den fortynnete oppløsningen i kjøleskap (2 °C til 8 °C) i maksimalt 20 timer, tid til å nå romtemperatur (25 °C eller lavere) og tid til å fullføre infusjonen innen 4 timer.

Av mikrobiologiske hensyn skal produktet brukes umiddelbart, såfremt ikke fortynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering.

Hvis preparatet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -forhold brukerens ansvar. Den fortynnete løsningen skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originallesken for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml av Tevimbra konsentrat leveres i et hetteglass av glass type 1, med grå klorbutyl-kork med FluroTec-belegg og et vippelokk.

Tevimbra er tilgjengelig i enhetspakninger som inneholder 1 hetteglass og i multipakninger som inneholder 2 (2 pakninger med 1) hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den fortynnete infusjonsvæsken skal tilberedes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

Tilberedning av infusjonsvæske, oppløsning

- Det brukes to Tevimbra hetteglass til hver dose.
- Ta hetteglassene ut av kjøleskapet. Unngå å riste på dem.

- Før bruk skal hvert hetteglass inspiseres visuelt med tanke på partikler og misfarging. Konsentratet er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Bruk ikke hetteglasset hvis oppløsningen er uklart eller hvis det er synlige partikler eller misfarging.
- Snu hetteglassene forsiktig opp ned uten å riste på dem. Trekk ut oppløsning fra to hetteglass (totalt 200 mg i 20 ml) i en sprøyte og overfør til en intravenøs infusjonspose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, for å tilberede en fortynnet oppløsning med en konsentrasjon i området 2 til 5 mg/ml. Bland den fortynnete oppløsningen forsiktig for å unngå skumdannelse eller endret viskositet i oppløsningen.

Administrasjon

- Administrer den fortynnete Tevimbra-oppløsningen ved infusjon gjennom en intravenøs administrasjonslinje med et sterilt, ikke-pyrogen, lavproteinbindende 0,2 mikron eller 0,22 mikron in-line eller add-on filter med et overflateareal på ca. 10 cm².
- Den første infusjonen skal gis over en periode på 60 minutter. Hvis det blir godt tolerert, kan senere infusjoner administreres over en periode på 30 minutter.
- Andre legemidler skal ikke gis samtidig via samme infusjonslinje.
- Tevimbra skal ikke administreres som en intravenøs støtdose eller som en bolusinjeksjon.
- Den intravenøse infusjonslinjen skal skylles på slutten av infusjonen.
- Kast eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset.
- Tevimbra hetteglass er kun til engangsbruk.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/23/1758/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
Nederland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Tevimbra i hvert medlemsland må innehaveren av markedsføringstillatelsen og nasjonal kompetent myndighet bli enige om innholdet og formatet av pasientkortet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter ved programmet.

Pasientkortet har som formål å gjøre pasienter oppmerksomme på tegn og symptomer som er relevante for tidlig gjenkjennelse/identifisering av mulige immunrelaterte bivirkninger og å informere dem om når de straks må søke medisinsk hjelp. Det går an å angi kontaktinformasjonen til legen og varsle andre leger om at pasienten behandles med Tevimbra. Pasientkortet er utformet for å bæres av pasienten til enhver tid og fremvises for alt helsepersonell som gir behandling.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hvert medlemsland hvor Tevimbra markedsføres, sørge for at alt helsepersonell og alle pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive og bruke Tevimbra, har tilgang til / har fått utlevert pasientkort av helsepersonell.

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Beskrivelse av de viktigste tegn eller symptomer på immunrelaterte bivirkninger (pneumonitt, kolitt, hepatitt, endokrinopati, immunmedierte hudreaksjoner, nefritt og andre immunrelaterte bivirkninger) og infusjonsrelaterte reaksjoner og viktigheten av å informere behandlende lege umiddelbart dersom symptomer oppstår.
- Viktigheten av å ikke selv forsøke å behandle symptomer uten først å snakke med helsepersonell.
- Viktigheten av å alltid ha med seg pasientkortet og å vise det til annet helsepersonell enn forskrivende lege (f.eks. medisinsk akuttpersonell).
- En advarsel for å informere helsepersonell som behandler pasienten, inkludert i nødsituasjoner, om at pasienten behandles med Tevimbra.
- En påminnelse om at alle kjente eller mistenkte bivirkninger også kan rapporteres til legemiddelverket.
- Kontaktinformasjon til den som har forskrevet Tevimbra.

Pasientkortet skal minne pasienten om viktige symptomer som må rapporteres umiddelbart til legen.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tevimbra 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tislelizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumsitratdihydrat, sitronsyremonohydrat, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, trehalosedihydrat, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass
100 mg/10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortykning.
Til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/23/1758/001

1 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE TIL MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tevimbra 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tislelizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumsitratdihydrat, sitronsyremonohydrat, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, trehalosedihydrat, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 2 (2 x 1) hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.

Til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INNERESKE TIL MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tevimbra 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tislelizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumsitratdihydrat, sitronsyremonohydrat, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, trehalosedihydrat, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.
Til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tevimbra 100 mg sterilt konsentrat
tislelizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumsitratdihydrat, sitronsyremonohydrat, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, trehalosedihydrat, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

100 mg/10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

i.v. bruk etter fortynning
Til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BeiGene Ireland Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1758/001
EU/1/23/1758/002

1 hetteglass
2 (2 x 1) hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tevimbra 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tislelizumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Det er viktig at du alltid har med deg pasientkortet under behandlingen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tevimbra og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Tevimbra
3. Hvordan Tevimbra blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tevimbra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tevimbra og hva det brukes mot

Tevimbra er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet tislelizumab. Det er et monoklonalt antistoff, som er en type protein som er designet for å gjenkjenne og binde seg til et spesifikt mål i kroppen som heter programmert celledød-1-reseptor (PD-1). Denne reseptoren finnes på overflaten av T- og B-celler (en type hvite blodceller som utgjør en del av immunsystemet, som er kroppens naturlige forsvar). Når PD-1 aktiveres av kreftceller, kan det slå av aktiviteten til T-celler. Ved å blokkere PD-1, hindrer Tevimbra det i å slå av T-cellene, som i sin tur hjelper immunsystemet ditt med å bekjempe kreften.

Tevimbra blir brukt hos voksne for å behandle:

- en type spiserørskreft kalt øsofagealt plateepitelkarzinom som har spredd seg til andre deler av kroppen, som allerede har blitt behandlet med kreftbehandling og ikke kan fjernes ved kirurgi.

Hvis du har spørsmål om hvordan Tevimbra virker eller om hvorfor legen din har forskrevet det til deg, kan du spørre legen din.

2. Hva du må vite før du får Tevimbra

Du skal ikke få Tevimbra

- dersom du er allergisk overfor tislelizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Tevimbra hvis du har eller har hatt:

- autoimmun sykdom (en tilstand der kroppens eget immunforsvar angriper normale celler)
- betennelse i leveren (hepatitt) eller andre leverproblemer
- betennelse i nyrene (nefritt)
- lungebetennelse eller betennelse i lungene (pneumonitt)

- betennelse i tykktarmen (kolitt)
- alvorlig utslett
- problemer med hormonproduserende kjertler (inkludert binyrene, hypofysen og skjoldbruskkjertelen)
- diabetes mellitus type 1
- organtransplantasjon av solide organer
- infusjonsrelatert reaksjon

Dersom noe av det ovennevnte gjelder deg, eller du ikke er sikker, bør du snakke med lege før du får Tevimbra.

Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger

Tevimbra kan ha alvorlige bivirkninger, som noen ganger kan bli livstruende og kan føre til død.

Informér lege umiddelbart hvis du får noen av disse alvorlige bivirkningene mens du behandles med Tevimbra:

- betennelse i leveren (hepatitt) eller andre leverproblemer
 - betennelse i nyrene (nefritt)
 - betennelse i lungene (pneumonitt)
 - betennelse i tykktarmen (kolitt)
 - alvorlige hudreaksjoner (inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) eller Toksisk epidermal nekrolyse (TEN): symptomene kan omfatte feber, influensalignende symptomer, utslett, kløe, blemmer eller sår i munnen eller på andre slimhinner
 - problemer med hormonproduserende kjertler (spesielt binyrene, hypofysen og skjoldbruskkjertelen): symptomene kan omfatte rask hjerterytme, ekstrem tretthet, vektøkning eller vekttap, svimmelhet eller besvimelse, hårtap, kuldefølelse, forstoppelse, vedvarende eller uvanlig hodepine
 - diabetes mellitus type 1
 - infusjonsrelatert reaksjon
 - betennelse i muskler (myositt)
 - betennelse i hjertemuskelen (myokarditt)
 - betennelse i ledd (artritt)
 - betennelsesykdom som forårsaker muskelsmerter og stivhet, spesielt i skuldre og hofter (polymyalgia rheumatica): symptomer kan inkludere smerter i skuldre, nakke, overarmer, rumpemusler, hofter eller lår, stivhet i de rammede områdene, smerter eller stivhet i håndledd, albuer eller knær
 - betennelse i membranen rundt hjertet (perikarditt)
 - betennelse i nervene: symptomer kan omfatte smerte, svakhet og lammelser i ekstremitetene (Guillain-Barré syndrom)
- For mer informasjon om symptomene på noe av det ovennevnte; les avsnitt 4 (“Mulige bivirkninger”). Snakk med legen din hvis du spørsmål eller er bekymret.

Pasientkort

Du vil også finne viktig informasjon fra dette pakningsvedlegget på pasientkortet som du har fått av legen din. Det er viktig at du alltid har pasientkortet med deg og at du viser det til helsepersonell hvis du får tegn og symptomer som kan tyde på immunrelaterte bivirkninger (listet ovenfor under “Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger”), slik at du kan få rask diagnose og riktig behandling.

Overvåking under behandling med Tevimbra

Legen din vil ta regelmessige prøver (leverfunksjonsprøver, nyrefunksjonsprøver, radiografisk avbildning) før og under behandlingen.

Legen din vil også ta regelmessige blodprøver før og under behandling med Tevimbra for å overvåke blodsukkeret og hormonnivået i kroppen din. Det er fordi blodsukkeret og hormonnivået kan bli påvirket av Tevimbra.

Barn og ungdom

Tevimbra bør ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Tevimbra

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også urtepreparater og reseptfrie legemidler.

Snakk med legen din hvis du bruker legemidler som undertrykker immunsystemet, inkludert kortikosteroider (f.eks. prednison), siden disse legemidlene kan forstyrre effekten til Tevimbra. Men når du har begynt på behandlingen med Tevimbra, vil kanskje legen gi deg kortikosteroider for å redusere eventuelle bivirkninger.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke få Tevimbra hvis du er gravid, såfremt ikke legen forskriver det for deg. Effektene av Tevimbra hos gravide kvinner er ikke kjent, men det er mulig at virkestoffet tislelizumab kan skade fosteret.

- Hvis du er kvinne og kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du behandles med Tevimbra og i minst 4 måneder etter siste dose av Tevimbra.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ukjent om Tevimbra blir utskilt i morsmelk. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Informer legen dersom du ammer. Du må ikke amme mens du behandles med Tevimbra og i minst 4 måneder etter siste dose av Tevimbra.

Kjøring og bruk av maskiner

Tevimbra har liten effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Tretthet eller svakhetsfølelse er mulige bivirkninger av Tevimbra. Ikke kjør bil eller bruk maskiner etter at du har blitt gitt Tevimbra, såfremt du ikke er sikker på at du føler deg bra.

Tevimbra inneholder natrium

Snakk med legen din dersom du går på en saltfattig (natriumfattig) diett før du blir gitt Tevimbra. Dette legemidlet inneholder 1,6 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver ml konsentrat. En enkelt infusjon av Tevimbra inneholder 32 mg natrium i to 10 ml hetteglass. Dette tilsvarer 1,6 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan Tevimbra blir gitt

Tevimbra vil bli gitt til deg på et sykehus eller en klinikk under tilsyn av en erfaren lege.

- Den vanlige dosen av Tevimbra er 200 mg gitt som en intravenøs infusjon (gitt direkte inn i en blodåre) hver 3. uke.
- Den første dosen av Tevimbra vil bli gitt som en infusjon i 60 minutter. Dersom du tåler den første dosen bra, kan neste infusjon bli gitt på 30 minutter.
- Legen din vil avgjøre hvor mange behandlinger du trenger.

Dersom du går glipp av en dose av Tevimbra

- Ring legen din umiddelbart for å avtale en ny time.
- Det er svært viktig at du ikke går glipp av en dose av dette legemidlet.

Dersom du avbryter behandling med Tevimbra

Dersom behandlingen avbrytes, kan det stanse effekten av legemidlet. Ikke avbryt behandlingen med Tevimbra, såfremt ikke du har diskutert det med legen din.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om behandlingen din eller om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen av bivirkningene av Tevimbra kan være alvorlige (se listen under "Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger" i avsnitt 2 i dette pakningsvedlegget). Dersom du utvikler noen av de følgende alvorlige bivirkningene, **må du informere legen din umiddelbart**.

Følgende bivirkninger har blitt rapportert ved bruk av Tevimbra alene:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Underaktiv skjoldbruskkjertel, som kan forårsake tretthet, vektøkning, hud- og hårforandringer (hypotyreose)
- Hoste
- Utslett
- Kløe (pruritus)
- Trøtthet (fatigue)
- Nedsatt appetitt
- Svakhet, spontane blødninger eller blåmerker og hyppige infeksjoner, feber, frysninger og sår hals (anemi)
- Leverproblemer kan indikeres av høy nivå av bilirubin i blodet, et nedbrytingsprodukt av røde blodceller, som kan forårsake gulfarging av hud og øyne
- Forhøyet blodnivå av leverenzymer aspartataminotransferase
- Forhøyet blodnivå av leverenzymer alaninaminotransferase

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Lungebetennelse
- Diaré
- Kvalme
- Spontane blødninger eller blåmerker (trombocytopeni)
- Hyppige infeksjoner, feber, frysninger, sår hals eller munnsår på grunn av infeksjon (nøytropeni eller lymfopeni)
- Kvalme, oppkast, tap av appetitt, smerter på høyre side av magen, gulfarging av huden og det hvite i øynene, døsighet, mørk urin, får lettere blødning eller blåmerker enn normalt – mulige symptomer på leverproblemer (hepatitt)
- Leddmerter (artralgi)
- Muskelsmerter (myalgi)
- Kortpustethet, hoste eller brystmerter – mulige symptomer på lungeproblemer (pneumonitt)
- Trøtthet (fatigue), hevelse nederst på halsen, smerter foran i halsen - mulige symptomer på problemer med skjoldbruskkjertelen (tyreoiditt)
- Forhøyet blodsukkernivå, tørste, munntørrehet, oftere uriner, tretthet, økt appetitt med vekttap, forvirring, kvalme, oppkast, fruktig lukt av pusten, pustevansker og tørr eller rød hud – mulige symptomer på høyt blodsukker (hyperglykemi).
- Trøtthet, forvirring, muskelrykninger, kramper (hyponatremi)
- Muskelsvakhet, muskelspaser, unormal hjerterytme (hypokalemi)
- Overaktiv skjoldbruskkjertel, som kan forårsake hyperaktivitet, svetting, vekttap og tørste (hypertyreose)
- Pustevansker (dyspné)
- Økt blodtrykk (hypertensjon)
- Munnsår eller betent tannkjøtt (stomatitt)
- Forhøyet blodnivå av leverenzymer alkalisk fosfatase
- Høyt blodnivå av enzymet kreatinkinase
- Høyt blodnivå av kreatinin

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Endret urinmengde eller farge på urinen, smerter under urinering, smerter i nyreområdet – mulige symptomer på nyreproblemer (nefritt)
- Diaré eller oftere avføring enn normalt, svart, tjæreaktig og seig avføring, blod eller slim i avføringen, kraftige smerter eller ømhet i magen – mulige symptomer på tarmproblemer (kolitt)
- Kraftige smerter i øvre del av magen, kvalme, oppkast, feber, ømhet i magen – mulige problemer med bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- Høyt blodsukker, sterkere sultfølelse eller tørste enn normalt, oftere urinering enn normalt – mulige symptomer på diabetes mellitus
- Muskelsmerter, -stivhet, -svakhet, brystmerter eller kraftig tretthet – mulige symptomer på muskelproblemer (myositt)
- Brystmerter, raske eller unormale hjerteslag, kortpustethet under hvile eller aktivitet, væskeoppbygning med hevelse i ben, ankler og føtter, tretthet – mulige symptomer på hjertemuskelproblemer (myokarditt)
- Leddmerter, -stivhet, -hevelse eller -rødhet, redusert leddbevegelse/leddutslag – mulige symptomer på leddproblemer (artritt)
- Røde øyne, øyesmerter og -hevelse – mulige symptomer på problemer som påvirker uvea, som er laget bak det hvite på øyeeplet (uveitt)
- Binyreinsuffisiens (sykdom der binyrene ikke lager nok av visse hormoner)
- Betennelse i nervene: symptomer kan omfatte smerte, svakhet og lammelser i ekstremitetene (Guillain-Barré syndrom)
- Frysninger eller ristninger, kløe eller utslett, rødming, kortpustethet eller hvesing, svimmelhet eller feber som kan oppstå under infusjon eller opptil 24 timer etter infusjon - mulige symptomer på infusjonsrelatert reaksjon
- Lavt blodnivå av leukocytter
- Lavt blodnivå av hemoglobin, kalium og natrium
- Lavt blodnivå av albumin

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- Brystmerter, feber, hoste, hjerteklapp - mulige symptomer på problemer som påvirker membranen rundt hjertet (perikarditt)
- Ofte hodepine, synsforandringer (enten svakt syn eller dobbeltsyn), fatigue og/eller svakhet, forvirring, nedsatt blodtrykk, svimmelhet – mulige symptomer på hypofyseproblemer (hypofysitt)
- Kløe eller avskallende hud, hudsår – mulige symptomer på alvorlige hudreaksjoner

Bruk av tevimbra bør sluttes, og lege bør oppsøkes umiddelbart hvis du merker noen av følgende symptomer:

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Rødlige ikke-forhøyede, mållignende eller sirkulære flekker på overkroppen, ofte med sentrale blemmer, hudavskalling, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan innledes med feber og influensalignende symptomer (SJS eller TEN)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tevimbra

Legen, apoteket eller sykepleieren er ansvarlig for å oppbevare dette legemidlet og kassere ubrukt legemiddel på riktig måte. Følgende informasjon er ment for helsepersonell.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys.

Tevimbra inneholder ikke konserveringsmiddel. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. De 24 timene omfatter oppbevaring av den fortynnede oppløsningen i kjøleskap (2 °C til 8 °C) i maksimalt 20 timer, tid til å nå romtemperatur (25 °C eller lavere) og tid til å fullføre infusjonen innen 4 timer.

Av mikrobiologiske hensyn skal produktet brukes umiddelbart, såfremt ikke fortynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering.

Hvis preparatet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -forhold brukerens ansvar. Den fortynnede løsningen skal ikke fryses.

Hvis en del av infusjonsvæsken ikke blir brukt, skal den ikke oppbevares til senere. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tevimbra

- Virkestoffet er tislelizumab. Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 10 mg tislelizumab.
- Hvert hetteglass inneholder 100 mg tislelizumab i 10 ml konsentrat.

Andre innholdsstoffer er natriumsitratdihydrat (se avsnitt 2, "Tevimbra inneholder natrium"), sitronsyremonohydrat, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, trehalosedihydrat, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Tevimbra ser ut og innholdet i pakningen

Tevimbra konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning.

Tevimbra er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 hetteglass og i multipakninger som inneholder 2 (2 pakninger med 1) hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Tevimbra hetteglass er kun til engangsbruk. Hvert hetteglass inneholder 100 mg tislelizumab.

Den fortynnede infusjonsvæsken skal tilberedes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

Tilberedning av infusjonsvæske, oppløsning

- Det brukes to Tevimbra hetteglass til hver dose.
- Ta hetteglassene ut av kjøleskapet. Unngå å riste på dem.
- Før bruk skal hvert hetteglass inspiseres visuelt med tanke på partikler og misfarging. Konsentratet er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Bruk ikke hetteglasset hvis oppløsningen er uklar eller hvis det er synlige partikler eller misfarging.
- Snu hetteglassene forsiktig opp ned uten å riste på dem. Trekk ut oppløsning fra to hetteglass (totalt 200 mg i 20 ml) i en sprøyte og overfør til en intravenøs infusjonspose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å tilberede en fortynnet oppløsning med en konsentrasjon i området 2 til 5 mg/ml. Bland den fortynnede oppløsningen ved å vende den forsiktig for å unngå skumdannelse eller endret viskositet i oppløsningen.

Administrasjon

- Administrer den fortynnede Tevimbra-oppløsningen ved infusjon gjennom en intravenøs administrasjonslinje med et sterilt, ikke-pyrogen, lavproteinbindende 0,2 mikron eller 0,22 mikron in-line eller add-on filter med et overflateareal på omtrent 10 cm².
- Den første infusjonen skal gis over en periode på 60 minutter. Hvis det blir godt tolerert, kan senere infusjoner administreres over en periode på 30 minutter.
- Andre legemidler skal ikke gis samtidig via samme infusjonslinje.
- Tevimbra skal ikke administreres som en intravenøs støtdose eller som en bolusinjeksjon.
- Tevimbra inneholder ikke konserveringsmiddel. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. De 24 timene omfatter oppbevaring av den fortynnede oppløsningen i kjøleskap (2 °C til 8 °C) i maksimalt 20 timer, tid til å nå romtemperatur (25 °C eller lavere) og tid til å fullføre infusjonen innen 4 timer. Av mikrobiologiske hensyn skal produktet brukes umiddelbart, såfremt ikke fortynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Hvis preparatet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -forhold brukerens ansvar.
- Den fortynnede løsningen skal ikke fryses.
- Kast eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset.
- Den intravenøse infusjonslinjen skal skylles på slutten av infusjonen.
- Tevimbra hetteglass er kun for engangsbruk.