

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tevimbra 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg tislelizumab.

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

Tislelizumab er et Fc-udviklet humaniseret immunglobulin G4 (IgG4)-variant monoklonalt antistof, som er fremstillet i rekombinante ovarieceller fra kinesisk hamster.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 0,069 mmol (eller 1,6 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt)

En klar til let opaliserende, farveløs til let gullig opløsning.

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Øsofagealt planocellulært karcinom (OSCC)

Tevimbra som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med inoperabelt, lokalt fremskredent eller metastatisk øsofagealt planocellulært karcinom efter tidligere platinbaseret kemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Tevimbra skal initieres og overvåges af læger med erfaring i behandling af cancer.

Dosering

Den anbefalede dosis af Tevimbra er 200 mg administreret som intravenøs infusion hver 3. uge.

Behandlingens varighed

Patienterne skal behandles med Tevimbra indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Udsættelse eller seponering af dosis (se også pkt. 4.4)

Der er ingen anbefalinger om dosisreduktion af Tevimbra som monoterapi. Behandling med Tevimbra skal afbrydes midlertidigt eller seponeres som beskrevet i tabel 1.

Detaljerede retningslinjer for håndtering af immunrelaterede bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

Tabel 1 Anbefalede ændringer af behandlingen med Tevimbra

Immunrelateret bivirkning	Sværhedsgrad ¹	Ændring af behandlingen med Tevimbra
Pneumonitis	Grad 2	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Tilbagevendende grad 2; grad 3 eller 4	Permanent seponering ³
Hepatitis	ALAT eller ASAT > 3 til 8 × ULN eller total-bilirubin > 1,5 til 3 × ULN	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	ALAT eller ASAT > 8 × ULN eller total-bilirubin > 3 × ULN	Permanent seponering ³
Udslæt	Grad 3	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Grad 4	Permanent seponering ³
Svære kutane bivirkninger (SCAR)	Formodning om svære kutane bivirkninger, herunder SJS eller TEN	Afbryd midlertidigt ^{2,3} Ved formodning om SJS eller TEN må behandlingen ikke genoptages, før SJS/TEN er blevet udelukket i samråd med en eller flere relevante specialister.
	Bekræftede svære kutane bivirkninger, herunder SJS eller TEN	Permanent seponering
Colitis	Grad 2 eller 3	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Tilbagevendende grad 3; grad 4	Permanent seponering ³
Myositis/rabdomyolyse	Grad 2 eller 3	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Tilbagevendende grad 3; grad 4	Permanent seponering ³
Hypothyroidisme	Grad 2, 3 eller 4	Hypothyroidisme kan behandles med substitutionsbehandling uden afbrydelse af behandlingen.
Hyperthyroidisme	Grad 3 eller 4	Afbryd midlertidigt ² Ved grad 3 eller 4, som er bedret til grad ≤ 2 og er under kontrol med anti-thyroidea behandling, kan fortsat behandling med Tevimbra overvejes efter nedtrapning af kortikosteroider, hvis det er indiceret. Ellers skal behandlingen seponeres.
Binyrebarkinsufficiens	Grad 2	Overvej at afbryde behandlingen midlertidigt, indtil bivirkningen er under kontrol med HRT.
	Grad 3 eller 4	Afbryd midlertidigt ³ Ved grad 3 eller 4, som er bedret til grad ≤ 2 og er under kontrol med HRT, kan fortsat behandling med Tevimbra overvejes efter nedtrapning af kortikosteroider, hvis det er indiceret. Ellers skal behandlingen seponeres. ³

Hypofysitis	Grad 2	Overvej at afbryde behandlingen midlertidigt, indtil bivirkningen er under kontrol med HRT.
	Grad 3 eller 4	Afbryd midlertidigt ^{2,3} Ved grad 3 eller 4, som er bedret til grad ≤ 2 og er under kontrol med HRT, kan fortsat behandling med Tevimbra overvejes efter nedtrapning af kortikosteroider, hvis det er indiceret. Ellers skal behandlingen seponeres. ³
Type 1-diabetes mellitus	Type 1-diabetes mellitus forbundet med grad ≥ 3 hyperglykæmi (glukose > 250 mg/dl eller $> 13,9$ mmol/l) eller forbundet med ketoacidose	Afbryd midlertidigt Ved grad 3 eller 4, som er bedret til grad ≤ 2 ved insulinbehandling, kan fortsat behandling med Tevimbra overvejes, når der er opnået metabolisk kontrol, hvis det er indiceret. Ellers skal behandlingen seponeres.
Nefritis med nedsat nyrefunktion	Grad 2 (kreatinin $> 1,5$ til $3 \times$ <i>baseline</i> eller $> 1,5$ til $3 \times$ ULN)	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Grad 3 (kreatinin $> 3 \times$ <i>baseline</i> eller > 3 til $6 \times$ ULN) eller grad 4 (kreatinin $> 6 \times$ ULN)	Permanent seponering ³
Myokarditis	Grad 2, 3 eller 4	Permanent seponering ³
Neurologiske toksiciteter	Grad 2	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering ³
Pankreatitis	Grad 3 pankreatitis eller grad 3 eller 4 forhøjede serumamylase- eller lipase-niveauer ($> 2 \times$ ULN)	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Grad 4	Permanent seponering ³
Andre immunrelaterede bivirkninger	Grad 3	Afbryd midlertidigt ^{2,3}
	Tilbagevendende grad 3; grad 4	Permanent seponering ³
Andre bivirkninger		
Infusionsrelaterede reaktioner	Grad 1	Overvej præmedicinering som profylakse mod reaktioner ved efterfølgende infusioner. Nedsæt infusionshastigheden med 50 %.
	Grad 2	Afbryd infusionen. Genoptag infusionen, hvis bivirkningerne forsvinder eller mindskes til grad 1, og nedsæt infusionshastigheden med 50 %.
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering
ALAT = alaninaminotransferase, ASAT = aspartataminotransferase, HRT = hormonsubstitutionsbehandling, SJS = Stevens-Johnsons syndrom, TEN = toksisk epidermal nekrolyse, ULN = øvre normalgrænse		
¹ Toksicitetsgrader angives i overensstemmelse med <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0)</i> . Hypofysitis-grad angives i overensstemmelse med <i>NCI-CTCAE v5.0</i> .		
² Genoptag hos patienter med fuldstændig eller delvis resolution (grad 0 til 1) efter nedtrapning af kortikosteroider over en periode på mindst 1 måned. Seponer permanent, hvis der ikke sker fuldstændig eller delvis resolution inden for 12 uger efter påbegyndelse af kortikosteroider, eller hvis prednison ikke kan reduceres til ≤ 10 mg/dag (eller tilsvarende) inden for 12 uger efter påbegyndelse af kortikosteroider.		
³ En indledende dosis på 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af en nedtrapning til ≤ 10 mg/dag (eller tilsvarende) over en periode på mindst 1 måned anbefales, bortset fra ved pneumonitis, hvor en indledende dosis på 2 til 4 mg/kg/dag anbefales.		

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Tevimbras sikkerhed og virkning hos patienter i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre

Dosisjustering hos patienter i alderen ≥ 65 år er ikke nødvendig (se pkt. 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion er ikke nødvendig. Data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion er for begrænsede til at kunne fastsætte dosisbefalinger hos denne population (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion er ikke nødvendig. Data fra patienter med svært nedsat leverfunktion er for begrænsede til at kunne fastsætte dosisbefalinger hos denne population (se pkt. 5.2).

Administration

Tevimbra er kun til intravenøs brug. Det skal administreres som en infusion og må ikke administreres som en intravenøs stød- eller en enkelt bolus-injektion. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Den første infusion skal administreres over en periode på 60 minutter. Hvis dette er veltolereret, kan de efterfølgende infusioner administreres over en periode på 30 minutter. Infusionen skal gives via en intravenøs slange med et sterilt, ikke-pyrogent, lavproteinbindende 0,2 mikron eller 0,22 mikron *in-line-* eller *add-on-*filter.

Andre lægemidler må ikke iblandes eller administreres gennem den samme infusionslange.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Patientkort

Patienter i behandling med Tevimbra skal have udleveret Patientkort, som informerer patienterne om risiciene ved immunrelaterede bivirkninger under behandlingen med Tevimbra (se også indlægssedlen).

Den ordinerende læge skal drøfte risiciene for immunrelaterede bivirkninger under behandlingen med patienten.

Immunrelaterede bivirkninger

Immunrelaterede bivirkninger, herunder tilfælde med dødelig udgang, er blevet indberettet under behandling med tislelizumab (se pkt. 4.8). Størstedelen af disse hændelser bedredes ved afbrydelse af behandlingen med tislelizumab, administration af kortikosteroider og/eller understøttende behandling. Immunrelaterede bivirkninger er også blevet indberettet efter den sidste dosis af tislelizumab. Immunrelaterede bivirkninger, som påvirker mere end ét organsystem, kan forekomme samtidigt.

Ved mistanke om immunrelaterede bivirkninger skal det sikres, at der foretages tilstrækkelig udredning med henblik på at bekræfte ætiologi eller udelukke alternative ætiologier, herunder infektion. Baseret på sværhedsgraden af bivirkningen skal tislelizumab afbrydes midlertidigt og administration af kortikosteroider initieres (se pkt. 4.2). På baggrund af begrænsede data fra kliniske studier kan administration af andre systemiske immunsuppressiva overvejes hos patienter med immunrelaterede bivirkninger, der ikke kan kontrolleres med anvendelse af kortikosteroider (se pkt. 4.2 og 4.8). Efter bedring til grad ≤ 1 skal nedtrapning af kortikosteroider påbegyndes og fortsættes i mindst 1 måned.

Immunrelateret pneumonitis

Immunrelateret pneumonitis, herunder tilfælde med dødelig udgang, er blevet indberettet hos patienter, der fik tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på pneumonitis. Patienter med formodet pneumonitis skal udredes med røntgenbilleder, og infektiøse eller sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Patienter med immunrelateret pneumonitis skal behandles ifølge de anbefalede behandlingsændringer, som er angivet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Immunrelateret hepatitis

Immunrelateret hepatitis, herunder tilfælde med dødelig udgang, er blevet indberettet hos patienter, der fik tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på hepatitis og ændringer i leverfunktion. Der skal udføres leverfunktionstest ved *baseline* og regelmæssigt under behandlingen.

Patienter med immunrelateret hepatitis skal behandles ifølge de anbefalede behandlingsændringer, som er angivet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Immunrelaterede hudreaktioner

Immunrelateret udslæt eller dermatitis er blevet indberettet hos patienter, der fik tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for formodede hudreaktioner, og andre årsager skal udelukkes. Baseret på sværhedsgraden af hudreaktionen skal tislelizumab afbrydes midlertidigt eller seponeres permanent, som anbefalet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Tilfælde af svære kutane bivirkninger (*SCAR*), herunder erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), heraf nogle med dødelig udgang, er blevet indberettet hos patienter, der fik tislelizumab (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på svære kutane bivirkninger (f.eks. et prodrom bestående af feber, influenzalignende symptomer, slimhindelæsioner eller progredierende hududslæt), og andre årsager skal udelukkes. Ved mistanke om svære kutane bivirkninger skal behandlingen med tislelizumab afbrydes midlertidigt, og patienten skal henvises til en specialist med henblik på udredning og behandling. Hvis en svær kutan bivirkning bekræftes, skal tislelizumab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Immunrelateret colitis

Immunrelateret colitis, hyppigt forbundet med diarré, er blevet indberettet hos patienter, der fik behandling med tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på colitis. Infektiøse og sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Patienter med immunrelateret colitis skal behandles ifølge de anbefalede behandlingsændringer, som er angivet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Immunrelaterede endokrinopater

Immunrelaterede endokrinopater, herunder thyroidea-sygdomme, binyrebarkinsufficiens, hypofysitis og type 1-diabetes mellitus er blevet indberettet hos patienter, der fik behandling med tislelizumab. Disse kan kræve understøttende behandling afhængigt af den specifikke endokrine lidelse. Langvarig hormonsubstitutionsbehandling (HRT) kan være nødvendigt i tilfælde af immunrelaterede endokrinopater.

Patienter med immunrelaterede endokrinopater skal behandles ifølge de anbefalede behandlingsændringer, som er angivet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Thyroidea-sygdomme

Thyroidea-sygdomme, herunder thyroiditis, hypothyroidisme og hyperthyroidisme, er blevet indberettet hos patienter, der fik behandling med tislelizumab. Patienterne skal monitoreres (ved påbegyndelse af behandlingen, regelmæssigt under behandlingen og som indiceret baseret på klinisk udredning) for ændringer i thyroidea-funktion og kliniske tegn og symptomer på thyroidea-sygdomme. Hypothyroidisme kan behandles med HRT uden afbrydelse af behandlingen og uden kortikosteroider. Hyperthyroidisme kan behandles symptomatisk (se pkt. 4.2).

Binyrebarkinsufficiens

Binyrebarkinsufficiens er blevet indberettet hos patienter, der fik behandling med tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på binyrebarkinsufficiens. Monitorering af binyrebarkfunktion og hormonniveauer skal overvejes. Kortikosteroider og HRT skal administreres, når det er klinisk indiceret (se pkt. 4.2).

Hypofysitis

Hypofysitis er blevet indberettet hos patienter, der fik behandling med tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på hypofysitis/hypopituitarisme. Monitorering af hypofysefunktion og hormonniveauer skal overvejes. Kortikosteroider og HRT skal administreres, når det er klinisk indiceret (se pkt. 4.2).

Type 1-diabetes mellitus

Type 1-diabetes mellitus, herunder diabetisk ketoacidose, er blevet indberettet hos patienter, der fik behandling med tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for hyperglykæmi og andre tegn og symptomer på diabetes. Insulin skal administreres ved type 1-diabetes. Hos patienter med svær hyperglykæmi eller ketoacidose (grad ≥ 3) skal tislelizumab afbrydes midlertidigt, og anti-hyperglykæmisk behandling skal administreres (se pkt. 4.2). Behandlingen med tislelizumab må genoptages, når der er opnået metabolisk kontrol.

Immunrelateret nefritis med nedsat nyrefunktion

Immunrelateret nefritis med nedsat nyrefunktion er blevet indberettet hos patienter, der fik behandling med tislelizumab. Patienterne skal monitoreres for ændringer i nyrefunktion (forhøjet serumkreatinin), og andre årsager til nedsat nyrefunktion skal udelukkes.

Patienter med immunrelateret nefritis med nedsat nyrefunktion skal behandles ifølge de anbefalede behandlingsændringer, som er angivet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Andre immunrelaterede bivirkninger

Andre klinisk vigtige immunrelaterede bivirkninger er blevet indberettet med tislelizumab: myositis, myokarditis, arthritis, polymyalgia rheumatica, perikarditis og Guillain-Barrés syndrom (se pkt. 4.8).

Patienter med andre immunrelaterede bivirkninger skal behandles ifølge de anbefalede behandlingsændringer, som er angivet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Afstødning af transplanterede solide organer

Afstødning af transplanterede solide organer er blevet indberettet efter markedsføring hos patienter, som er behandlet med PD-1-hæmmere. Behandling med tislelizumab kan øge risikoen for afstødning hos modtageren af transplanterede solide organer. Fordelene ved behandling med tislelizumab skal afvejes mod risikoen for organafstødning hos disse patienter.

Infusionsrelaterede reaktioner

Svære infusionsrelaterede reaktioner (grad 3 eller højere) er blevet indberettet hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner.

Infusionsrelaterede reaktioner skal behandles som anbefalet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Patienter, der blev ekskluderet fra kliniske studier

Patienter med en af nedenstående tilstande blev ekskluderet fra kliniske studier: *ECOG-performance-score* ved *baseline* større end eller lig med 2; aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser; aktiv autoimmun sygdom eller autoimmun sygdom i anamnesen med risiko for tilbagefald; ethvert forhold, der krævede systemisk behandling med enten kortikosteroider (> 10 mg/dag prednison eller tilsvarende) eller andre immunsuppressiva i 14 dage forud for behandling i studiet; aktiv eller ubehandlet HIV; ubehandlede bærere af hepatitis B eller hepatitis C; interstitiel lungesygdom i anamnesen; administration af levende vaccine i 14 dage forud for behandlingen i studiet; infektion, som kræver systemisk behandling i 14 dage forud for studiebehandlingen; svær overfølsomhed over for et andet monoklonalt antistof i anamnesen. På grund af manglende data skal tislelizumab anvendes med forsigtighed hos disse populationer efter omhyggelig overvejelse af det potentielle benefit/risk-forhold hos den enkelte patient.

Patienter på diæt med kontrolleret natriumindhold

Hver ml af dette lægemiddel indeholder 0,069 mmol (eller 1,6 mg) natrium. Dette lægemiddel indeholder 16 mg natrium pr. 10 ml-hætteglas, svarende til 0,8 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Tislelizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, som udskilles fra kredsløbet gennem katabolisme. Der er ikke udført formelle farmakokinetiske interaktionsstudier. Monoklonale antistoffer metaboliseres ikke af cytokrom P450 (CYP)-enzymer eller andre lægemiddelmetaboliserende enzymer, og dermed forventes hæmning eller induktion af disse enzymer fra samtidigt administrerede lægemidler ikke at påvirke tislelizumabs farmakokinetik.

Anvendelse af systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva ved *baseline*, inden behandling med tislelizumab påbegyndes, bortset fra fysiologiske doser af systemisk kortikosteroid (10 mg/dag prednison eller tilsvarende), skal undgås på grund af deres mulige interferens med den farmakodynamiske aktivitet og virkning. Systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva kan dog anvendes efter påbegyndelse af tislelizumab til behandling af immunrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraktion

Tislelizumab bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraktion, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med tislelizumab. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraktion (metoder, der resulterer i en graviditetsrate på mindre end 1 %) under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis af tislelizumab.

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse af tislelizumab til gravide kvinder. Baseret på virkningsmekanismen kan tislelizumab medføre fosterskader, hvis det administreres til en gravid kvinde.

Der er ikke udført reproduktionsstudier med tislelizumab i dyr. I murine graviditetsmodeller er blokering af PD-1/PD-L1-signalering dog blevet påvist at forstyrre tolerance over for fosteret og at medføre øget fostertab.

Det er kendt, at humant IgG4 (immunglobuliner) kan passere placentabarrieren. Det er derfor muligt, at tislelizumab, som er en IgG4-variant, kan overføres fra moderen til fosteret under fosterudviklingen. Kvinder skal informeres om den mulige risiko for fosteret.

Tislelizumab bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med tislelizumab.

Amning

Det er ukendt, om tislelizumab udskilles i human mælk. Tislelizumabs påvirkning på ammede nyfødte/spædbørn og på mælkeproduktionen er også ukendt.

På grund af potential risiko for svære bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn fra Tevimbra skal kvinder informeres om ikke at amme under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis af Tevimbra.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om tislelizumabs mulige påvirkning af fertilitet. Der er ikke udført studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet med tislelizumab. I et 3-måneders toksicitetsstudie med gentagne doser var der ingen nævneværdig indvirkning på hanners og hunners forplantningsorganer hos javamakakker efter administration af tislelizumab med doser på 3, 10 eller 30 mg/kg hver 2. uge i 13 uger (7 doser) (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tevimbra påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Træthed er indberettet hos nogle patienter efter administration af tislelizumab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Tislelizumabs sikkerhed som monoterapi er baseret på poolede data fra 1 534 patienter på tværs af forskellige tumortyper, som fik 200 mg tislelizumab hver 3. uge. Den mest almindelige bivirkning var anæmi (29,2 %). De mest almindelige grad 3/4 bivirkninger var anæmi (5,0 %) og pneumoni (4,2 %). 1,17 % af patienterne oplevede bivirkninger, der førte til dødsfald. De bivirkninger, der medførte dødsfald, var pneumoni (0,78 %), hepatitis (0,13 %), pneumonitis (0,07 %), dyspnø (0,07 %), nedsat appetit (0,07 %) og trombocytopeni (0,07 %). Blandt de 1 534 patienter blev 40,1 % eksponeret for tislelizumab i over 6 måneder, og 22,2 % blev eksponeret for tislelizumab i over 12 måneder.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret i det poolede datasæt for patienter, som fik behandling med Tevimbra som monoterapi (n = 1 534), er angivet i tabel 2. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse i henhold til MedDRA. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne anført efter hyppighed. De hyppigste bivirkninger er anført først. De tilhørende hyppighedskategorier for hver bivirkning er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne anført efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

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

Bivirkninger	Hyppighedskategori (alle grader)
Infektioner og parasitære sygdomme	
Pneumoni ¹	Almindelig*
Blod og lymfesystem	
Anæmi ²	Meget almindelig
Trombocytopeni ³	Almindelig*
Neutropeni ⁴	Almindelig
Lymfopeni ⁵	Almindelig
Det endokrine system	
Hypothyroidisme ⁶	Meget almindelig
Hyperthyroidisme ⁷	Almindelig
Thyroiditis ⁸	Almindelig
Binyrebarkinsufficiens ⁹	Ikke almindelig
Hypofysitis ¹⁰	Sjælden
Metabolisme og ernæring	
Hyperglykæmi ¹¹	Almindelig
Hyponatriæmi ¹²	Almindelig
Hypokaliæmi ¹³	Almindelig
Diabetes mellitus ¹⁴	Ikke almindelig
Nervesystemet	
Guillain-Barrés syndrom	Ikke almindelig**
Øjne	
Uveitis ¹⁵	Ikke almindelig
Hjerte	
Myokarditis ¹⁶	Ikke almindelig
Perikarditis	Sjælden
Vaskulære sygdomme	
Hypertension ¹⁷	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	
Hoste	Meget almindelig
Dyspnø	Almindelig*
Pneumonitis ¹⁸	Almindelig*
Mave-tarm-kanalen	
Kvalme	Almindelig
Diarré ¹⁹	Almindelig
Stomatitis ²⁰	Almindelig
Pankreatitis ²¹	Ikke almindelig
Colitis ²²	Ikke almindelig
Lever og galdeveje	
Hepatitis ²³	Almindelig*

Hud og subkutane væv	
Udslæt ²⁴	Meget almindelig
Pruritus	Meget almindelig
Svære hudreaktioner ²⁵	Sjælden
Steven Johnsons syndrom ²⁶	Ikke kendt
Toksisk epidermisk nekrolyse ²⁶	Ikke kendt*
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Artralgi	Almindelig
Myalgi	Almindelig
Myositis ²⁷	Ikke almindelig
Arthritis ²⁸	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	
Nefritis ²⁹	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Træthed ³⁰	Meget almindelig
Nedsat appetit	Meget almindelig*
Undersøgelser	
Forhøjet aspartataminotransferase	Meget almindelig
Forhøjet alaninaminotransferase	Meget almindelig
Forhøjet bilirubin i blodet ³¹	Meget almindelig
Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	Almindelig
Forhøjet kreatinin i blodet	Almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Infusionsrelaterede reaktioner ³²	Ikke almindelig
¹ Pneumoni omfatter de foretrukne termer pneumoni, infektion i nedre luftveje, bakteriel infektion i nedre luftveje, bakteriel pneumoni, mykotisk pneumoni og pneumocystis jirovecii pneumoni. ² Anæmi omfatter de foretrukne termer anæmi og nedsat hæmoglobin. ³ Trombocytopeni omfatter de foretrukne termer trombocytopeni og nedsat trombocytal. ⁴ Neutropeni omfatter de foretrukne termer neutropeni og nedsat neutrofil. ⁵ Lymfopeni omfatter de foretrukne termer lymfopeni, nedsat lymfocytal og nedsat lymfocytprocent. ⁶ Hypothyroidisme omfatter de foretrukne termer hypothyroidisme, nedsat frit thyroxin, nedsat frit triiodothyronin, nedsat triiodothyronin, primær hypothyroidisme og nedsat thyroxin. ⁷ Hyperthyroidisme omfatter de foretrukne termer hyperthyroidisme, nedsat thyroideastimulerende hormon i blodet, forhøjet frit triiodothyronin, forhøjet frit thyroxin, forhøjet thyroxin og forhøjet triiodothyronin. ⁸ Thyroiditis omfatter de foretrukne termer thyroiditis, autoimmun thyroiditis og subakut thyroiditis. ⁹ Binyrebarkinsufficiens omfatter de foretrukne termer binyrebarkinsufficiens og sekundær binyrebarkinsufficiens. ¹⁰ Hypofysitis omfatter den foretrukne term hypopituitarisme. ¹¹ Hyperglykæmi omfatter de foretrukne termer hyperglykæmi og forhøjet blodglukose. ¹² Hyponatriæmi omfatter de foretrukne termer hyponatriæmi og nedsat natriumindhold i blodet. ¹³ Hypokaliæmi omfatter de foretrukne termer hypokaliæmi og nedsat kalium i blodet. ¹⁴ Diabetes mellitus omfatter de foretrukne termer diabetes mellitus, type 1-diabetes mellitus og latent autoimmun diabetes hos voksne. ¹⁵ Uveitis omfatter de foretrukne termer uveitis og iritis. ¹⁶ Myokarditis omfatter de foretrukne termer myokarditis, immunmedieret myokarditis og autoimmun myokarditis. ¹⁷ Hypertension omfatter de foretrukne termer hypertension, forhøjet blodtryk og essentiel hypertension. ¹⁸ Pneumonitis omfatter de foretrukne termer pneumonitis, immunmedieret lungesygdom, interstitiel lungesygdom og organiserende pneumoni. ¹⁹ Diarré omfatter de foretrukne termer diarré og hyppig afføring. ²⁰ Stomatitis omfatter de foretrukne termer stomatitis, mundsår og aftøst sår. ²¹ Pankreatitis omfatter de foretrukne termer forhøjet amylase, forhøjet lipase, pankreatitis og akut pankreatitis. ²² Colitis omfatter de foretrukne termer colitis og immunmedieret enterocolitis. ²³ Hepatitis omfatter de foretrukne termer hepatitis, unormal leverfunktion, immunmedieret hepatitis, leverskade og autoimmun hepatitis.	

- ²⁴ Udslæt omfatter de foretrukne termer udslæt, makuløst og papuløst udslæt, eksem, erytematøst udslæt, dermatitis, allergisk dermatitis, papuløst udslæt, urticaria, erytem, hudafskalning, lægemiddeludslæt, makuløst udslæt, psoriasis, pustuløst udslæt, akneiform dermatitis, kløende udslæt, lichenoid keratose, dermatitis på hænderne, immunmedieret dermatitis, follikulært udslæt, akut febril neutrofil dermatose, erythema nodosum og pemfigoid.
- ²⁵ Svær hudreaktion omfatter den foretrukne term erythema multiforme.
- ²⁶ Erfaring efter markedsføring.
- ²⁷ Myositis omfatter de foretrukne termer myositis og immunmedieret myositis.
- ²⁸ Arthritis omfatter de foretrukne termer arthritis og immunmedieret arthritis.
- ²⁹ Nefritis omfatter de foretrukne termer nefritis, fokal segmentær glomerulosklerose og immunmedieret nefritis.
- ³⁰ Træthed omfatter de foretrukne termer træthed, asteni, utilpashed og letargi.
- ³¹ Forhøjet bilirubin i blodet omfatter de foretrukne termer forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet konjugeret bilirubin, forhøjet ukonjugeret bilirubin i blodet og hyperbilirubinæmi.
- ³² Infusionsrelateret reaktion omfatter de foretrukne termer infusionsrelateret reaktion og infusionsrelateret overfølsomhedsreaktion.
- *omfatter tilfælde med dødelig udgang
 **hyppighed baseret på studier uden monoterapi-pool

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Data nedenfor afspejler information om signifikante bivirkninger ved tislelizumab som monoterapi i kliniske studier.

Immunrelateret pneumonitis

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelateret pneumonitis hos 4,3 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,3 %), grad 2 (2,0 %), grad 3 (1,5 %), grad 4 (0,3 %) og grad 5 (0,2 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 3,2 måneder (interval: 1,0 dag til 16,5 måneder), og mediantiden fra fremkomst til resolution var 6,1 måneder (interval: 1,0+ dag til 22,8+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev seponeret permanent hos 1,8 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 1,8 % af patienterne. Pneumonitis forsvandt hos 45,5 % af patienterne.

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom pneumonitis hyppigere hos patienter med tidligere thoraxstråling i anamnesen (6,3 %) end hos patienter, der ikke tidligere havde fået thoraxstråling (2,8 %).

Immunrelateret hepatitis

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelateret hepatitis hos 1,7 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,1 %), grad 2 (0,5 %), grad 3 (0,9 %), grad 4 (0,1 %) og grad 5 (0,1 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 31,0 dage (interval: 8,0 dage til 13,1 måneder), og mediantiden fra fremkomst til resolution var 2,0 måneder (interval: 1,0+ dag til 37,9+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,4 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 1,0 % af patienterne for immunrelateret hepatitis. Hepatitis forsvandt hos 50,0 % af patienterne.

Immunrelaterede hudreaktioner

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelaterede hudreaktioner hos 1,8 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,4 %), grad 2 (0,8 %), grad 3 (0,3 %) og grad 4 (0,3 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 2,5 måneder (interval: 7,0 dage til 11,6 måneder). Mediantiden fra fremkomst til resolution var 11,4 måneder (interval: 4,0 dage til 34,0+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,3 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,5 % af patienterne. Hudreaktioner forsvandt hos 51,9 % af patienterne.

Der er rapporteret tilfælde af SJS og TEN efter markedsføring, heraf nogle med dødelig udgang (se pkt. 4.2 og 4.4).

Immunrelateret colitis

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelateret colitis hos 0,7 % af patienterne, herunder hændelser af grad 2 (0,6 %) og grad 3 (0,1 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 6,0 måneder (interval: 12,0 dage til 14,4 måneder), og mediantiden fra fremkomst til resolution var 28,0 dage (interval: 9,0 dage til 3,6+ måneder). Tislelizumab blev ikke seponeret permanent hos nogen af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,6 % af patienterne. Colitis forsvandt hos 81,8 % af patienterne.

Immunrelateret myositis/rabdomyolyse

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelateret myositis/rabdomyolyse hos 0,9 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,2 %), grad 2 (0,3 %), grad 3 (0,3 %) og grad 4 (0,1 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 1,8 måneder (interval: 15,0 dage til 17,6 måneder), og mediantiden fra fremkomst til resolution var 2,1 måneder (interval: 5,0 dage til 11,2+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,2 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,7 % af patienterne. Myositis/rabdomyolyse forsvandt hos 57,1 % af patienterne.

Immunrelaterede endokrinopater

Thyroidea-sygdomme

Hypothyroidisme:

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom hypothyroidisme hos 7,6 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (1,4 %), grad 2 (6,1 %) og grad 4 (0,1 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 3,7 måneder (interval: 0 dage til 16,6 måneder), og mediantiden fra fremkomst til resolution var 15,2 måneder (interval: 12,0 dage til 28,6+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev ikke seponeret permanent hos nogen patienter, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,4 % af patienterne. Hypothyroidisme forsvandt hos 31,9 % af patienterne.

Hyperthyroidisme:

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom hyperthyroidisme hos 0,6 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,1 %) og grad 2 (0,3 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 31,0 dage (interval: 19,0 dage til 14,5 måneder). Mediantiden fra fremkomst til resolution var 1,4 måneder (interval: 22,0 dage til 4,0+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,1 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev ikke afbrudt midlertidigt hos nogen af patienterne. Hyperthyroidisme forsvandt hos 80,0 % af patienterne.

Thyroiditis:

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom thyroiditis hos 0,8 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,2 %) og grad 2 (0,6 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 2,0 måneder (interval: 20,0 dage til 20,6 måneder). Mediantiden fra fremkomst til resolution kunne ikke evalueres ud fra forhåndenværende data (interval: 22,0 dage til 23,1+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev ikke seponeret permanent hos nogen patienter, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,1 % af patienterne. Thyroiditis forsvandt hos 16,7 % af patienterne.

Binyrebarkinsufficiens

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom binyrebarkinsufficiens hos 0,3 % af patienterne, herunder hændelser af grad 2 (0,1 %), grad 3 (0,1 %) og grad 4 (0,1 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 3,1 måneder (interval: 1,3 måneder til 11,6 måneder). Mediantiden fra fremkomst til resolution kunne ikke evalueres ud fra forhåndenværende data (interval: 1,0 måned til 6,5+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev ikke seponeret permanent hos nogen patienter, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,2 % af patienterne. Binyrebarkinsufficiens forsvandt hos 25,0 % af patienterne.

Hypofysitis

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom hypopituitarisme (grad 2) hos 0,1 % af patienterne.

Type 1-diabetes mellitus

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom type 1-diabetes mellitus hos 0,4 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,1 %) og grad 3 (0,3 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 2,5 måneder (interval: 33,0 dage til 13,8 måneder). Mediantiden fra fremkomst til resolution kunne ikke evalueres ud fra forhåndenværende data (interval: 4,0 dage til 19,9+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,1 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,1 % af patienterne. Type 1-diabetes mellitus forsvandt hos 16,7 % af patienterne.

Immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion hos 0,7 % af patienterne, herunder hændelser af grad 2 (0,3 %), grad 3 (0,2 %), grad 4 (0,1 %) og grad 5 (0,1 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 1,2 måneder (interval: 3,0 dage til 5,8 måneder). Mediantiden fra fremkomst til resolution var 1,9 måneder (interval: 3,0+ dage til 16,2+ måneder). + angiver en censureret observation med igangværende hændelser på tidspunktet for analysen. Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,3 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,2 % af patienterne. Immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion forsvandt hos 50,0 % af patienterne.

Immunrelateret myokarditis

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom immunrelateret myokarditis hos 0,5 % af patienterne, herunder hændelser af grad 1 (0,1 %), grad 2 (0,1 %), grad 3 (0,2 %) og grad 4 (0,1 %).

Mediantiden fra første dosis til fremkomst af hændelsen var 1,6 måneder (interval: 14,0 dage til 6,1 måneder), og mediantiden fra fremkomst til resolution var 5,1 måneder (interval: 4,0 dage til 7,6 måneder). Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,3 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,2 % af patienterne. Myokarditis forsvandt hos 57,1 % af patienterne.

Infusionsrelaterede reaktioner

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, forekom infusionsrelaterede reaktioner hos 3,5 % af patienterne, herunder hændelser af grad 3 (0,3 %). Tislelizumab blev seponeret permanent hos 0,1 % af patienterne, og behandling med tislelizumab blev afbrudt midlertidigt hos 0,5 % af patienterne.

Unormale laboratorieværdier

Hos patienter, der fik tislelizumab som monoterapi, var andelen af patienter, som oplevede et skift fra *baseline* til grad 3 eller 4 unormale laboratorieværdier, som følger: 0,1 % for forhøjet hæmoglobin, 4,4 % for nedsat hæmoglobin, 0,9 % for nedsat leukocytal, 8,5 % for nedsat lymfocytal, 1,7 % for nedsat neutrofilal, 1,1 % for nedsat trombocytal, 2,0 % for forhøjet alaninaminotransferase, 0,4 % for nedsat albumin, 2,3 % for forhøjet alkalisk fosfatase, 3,2 % for forhøjet aspartataminotransferase, 2,2 % for forhøjet bilirubin, 2,0 % for forhøjet kreatinkinase, 0,9 % for forhøjet kreatinin, 0,9 % for forhøjet kalium, 2,2 % for nedsat kalium, 0,1 % for forhøjet natrium og 5,7 % for nedsat natrium.

Immunogenicitet

Af 1 916 patienter som havde evaluerbare niveauer af anti-lægemiddel-antistoffer (ADA), og som blev behandlet med den anbefalede dosis på 200 mg hver 3. uge, testede 18,3 % af patienterne positive for behandlingsfremkaldt ADA, og der blev påvist neutraliserende antistoffer (NAb) hos 0,9 % af patienterne. Farmakokinetisk populationsanalyse viste, at ADA-status var en statistisk signifikant kovariat for clearance, men tilstedeværelse af behandlingsfremkaldt ADA mod tislelizumab har tilsyneladende ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetik eller virkning.

Blandt patienter, som havde evaluerbare niveauer af ADA, er følgende frekvenser af bivirkninger blevet observeret for den ADA-positive population sammenlignet med den ADA-negative population: grad ≥ 3 bivirkninger 50,9 % vs. 39,3 %, alvorlige bivirkninger 37,1 % vs. 29,7 %, bivirkninger, der fører til behandlingsafbrydelse 10,8 % vs. 10,2 %. Patienter, der udviklede behandlingsfremkaldende ADA'er, havde en tendens til at have et generelt dårligere helbred og sygdomskaraktistika ved *baseline*, hvilket kan være forstyrrende for fortolkningen af sikkerhedsanalysen. Forhåndenværende data gør det ikke muligt at drage sikre konklusioner om mulige mønstre af bivirkninger.

Ældre

Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed ved tislelizumab som monoterapi mellem patienter i alderen < 65 år og patienter i alderen mellem 65 og 74 år. Data for patienter i alderen 75 år og derover er for begrænsede til at danne grundlag for konklusioner vedrørende denne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen oplysninger om overdosering med tislelizumab. I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres tæt for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal straks iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, ATC-kode: L01FF09

Virkningsmekanisme

Tislelizumab er et humaniseret immunglobulin G4 (IgG4)-variant monoklonalt antistof mod PD-1, som binder til det ekstracellulære domæne på humant PD-1. Det blokerer kompetitivt binding af både PD-L1 og PD-L2, hæmmer PD-1-medieret negativ signalering og forstærker T-cellers funktionelle aktivitet i *in vitro*-cellebaserede analyser.

Klinisk virkning og sikkerhed

Øsofagealt planocellulært karcinom (OSCC)

BGB-A317-302

BGB-A317-302 var et randomiseret, kontrolleret, åbent, globalt fase III-studie til sammenligning af tislelizumabs virkning kontra kemoterapi hos patienter med inoperabelt, recidiverende, lokalt fremskredent eller metastatisk OSCC, som progredierede med eller efter tidligere systemisk behandling. Patienterne blev indskrevet uafhængigt af deres PD-L1-tumorekspressionsniveau. Hvor det var muligt, blev tumorvævsprøverne (arkiverede eller friske) testet retrospektivt for PD-L1-ekspressionsstatus. PD-L1-ekspression blev evalueret på et centralt laboratorium vha. Ventana PD-L1-(SP263)-analysen, der identificerede PD-L1-farvning på både tumor- og tumorassocierede immunceller.

Studiet ekskluderede patienter med tidligere behandling med en anti-PD-1-hæmmer og tumorinvasion i organer, der støder op til det øsofageale sygdomssted (f.eks. aorta eller luftveje).

Randomiseringen blev stratificeret efter geografisk region (Asien [undtagen Japan] kontra Japan kontra USA/EU), ECOG PS (0 kontra 1) og investigators valg af kemoterapi (ICC) (paclitaxel kontra docetaxel kontra irinotecan). Valget af ICC blev foretaget af investigator inden randomisering.

Patienterne blev randomiseret (1:1) til at få tislelizumab 200 mg hver 3. uge eller investigators valg af kemoterapi (ICC) valgt blandt følgende (alle givet intravenøst):

- paclitaxel 135 til 175 mg/m² på dag 1, givet hver 3. uge (også ved doser på 80 til 100 mg/m² i en ugentlig plan i henhold til lokale og/eller landespecifikke retningslinjer for standardbehandling), eller
- docetaxel 75 mg/m² på dag 1, givet hver 3. uge, eller
- irinotecan 125 mg/m² på dag 1 og 8, givet hver 3. uge.

Patienterne fik behandling med Tevimbra eller ICC indtil sygdomsprogression, vurderet af investigator iht. RECIST version 1.1, eller uacceptabel toksicitet.

Vurdering af tumor blev udført hver 6. uge i de første 6 måneder og hver 9. uge derefter.

Det primære effektendepunkt var samlet overlevelse (OS) i *intent-to-treat* (ITT)-populationen. Sekundære effektendepunkter var OS i PD-L1-positiv-analysesættet (PD-L1-score af visuelt estimeret *Combined Positive Score*, nu kendt som *Tumour Area Positivity score* [TAP] [vPD-L1-score] ≥ 10 %), objektiv responsrate (ORR), progressionsfri overlevelse (PFS) og varighed af respons (DoR), vurderet af investigator iht. RECIST v1.1.

I alt 512 patienter blev indskrevet og randomiseret til at få tislelizumab (n = 256) eller ICC (n = 256; paclitaxel [n = 85], docetaxel [n = 53] eller irinotecan [n = 118]). Af de 512 patienter havde 142 (27,7 %) PD-L1-score ≥ 10 %, 222 (43,4 %) havde PD-L1-score < 10 %, og 148 (28,9 %) havde ukendt PD-L1-status ved *baseline*.

Karakteristika ved *baseline* for studiepopulationen var: median alder 62 år (interval: 35 til 86), 37,9 % i alderen 65 år eller derover, 84 % mænd, 19 % hvide og 80 % asiater, 25 % med ECOG PS på 0 og 75 % med ECOG PS på 1. Femoghalvfems procent af studiepopulationen havde metastatisk sygdom, da de begyndte i studiet. Alle patienter havde fået kemoterapi mindst én gang tidligere mod kræft, som for 97 % af patienterne var en platinbaseret kombineret kemoterapi.

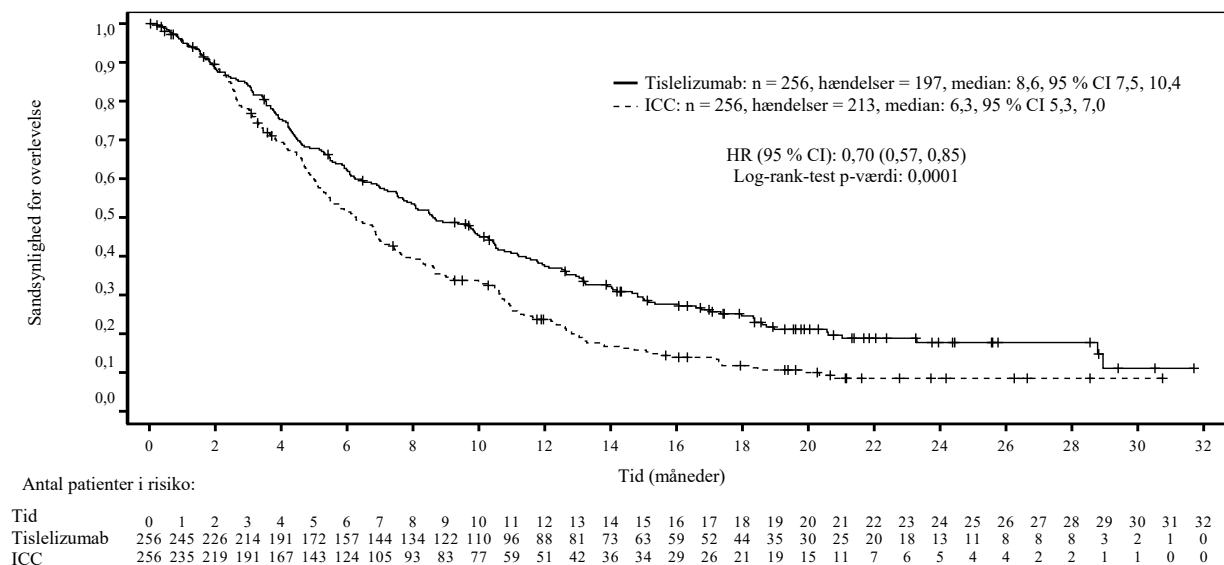
BGB-A317-302 viste en statistisk signifikant forbedring i OS for patienter, der var blevet randomiseret til tislelizumab-armen sammenlignet med ICC-armen. Median opfølgingsperiode vha. omvendt Kaplan-Meier-metodologi var 20,8 måneder i tislelizumab-armen og 21,1 måneder i ICC-armen.

Effektresultater er vist i tabel 3 og figur 1.

Tabel 3 Effektresultater i BGB-A317-302

Endepunkt	Tevimbra (N = 256)	Kemoterapi (N = 256)
OS		
Dødsfald, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Median (måneder) ^a (95 % CI)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Hazard ratio (95 % CI) ^b	0,70 (0,57; 0,85)	
p-værdi ^c	p = 0,0001	
PFS vurderet af investigator^d		
Sygdomsprogression eller dødsfald, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Median (måneder) (95 % CI)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Hazard ratio (95 % CI)	0,83 (0,67; 1,01)	
ORR med bekræftelse fra investigator^d		
ORR (%) (95 % CI)	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 varighed af respons med bekræftelse fra investigator (måneder) (95 % CI)	10,3 (6,5; 13,2)	6,3 (2,8; 8,5)
OS = samlet overlevelse, CI = konfidensinterval, PFS = progressionsfri overlevelse, ORR = objektiv responsrate, CR = komplet respons, PR = delvist respons SD = stabil sygdom		
^a Estimeret vha. Kaplan-Meier-metoden.		
^b Baseret på en Cox-regressionsmodel med behandling som kovarians og stratificeret efter ECOG-status ved <i>baseline</i> og investigators valg af kemoterapi.		
^c Baseret på en enkeltsidet log-rank-test stratificeret efter ECOG-performancestatus og investigators valg af kemoterapi.		
^d Baseret på ad hoc analyse.		

Figur 1 Kaplan-Meier-plot af OS i BGB-A317-302 (ITT-analysesæt)



Virkning og PD-L1-undergrupper:

I en præspecificeret analyse af OS i den PD-L1-positive undergruppe (PD-L1-score $\geq 10\%$) var den stratificerede *hazard ratio* (HR) for OS 0,49 (95 % CI: 0,33 til 0,74), med en 1-sidet stratificeret log-rank-test p-værdi på 0,0003. Median overlevelse var 10,0 måneder (95 % CI: 8,5 til 15,1 måneder) og 5,1 måneder (95 % CI: 3,8 til 8,2 måneder) for henholdsvis tislelizumab-armen og ICC-armen.

I den PD-L1-negative undergruppe (PD-L1-score $< 10\%$) var den stratificerede HR for OS 0,83 (95 % CI: 0,62 til 1,12), med en median samlet overlevelse på 7,5 måneder (95 % CI: 5,5 til 8,9 måneder) og 5,8 måneder (95 % CI: 4,8 til 6,9 måneder) for henholdsvis tislelizumab-armen og ICC-armen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tislelizumab i alle subgrupper af den pædiatriske population ved behandling af maligne neoplasmer (bortset fra centralnervesystemet samt hæmatopoietisk eller lymfoidt væv) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tislelizumabs farmakokinetik blev karakteriseret ved brug af en farmakokinetisk populationsanalyse med koncentrationsdata fra 2 596 patienter med fremskredne maligniteter, som fik tislelizumab i doser på 0,5 til 10 mg/kg hver 2. uge, 2,0 og 5,0 mg/kg hver 3. uge og 200 mg hver 3. uge.

Tiden til at nå 90 % *steady-state*-niveau er ca. 84 dage (12 uger) efter 200 mg-doser én gang hver 3. uge, og *steady-state*-akkumulationsforholdet for tislelizumabs farmakokinetiske eksponering er ca. dobbelt.

Absorption

Tislelizumab administreres intravenøst og er derfor straks og fuldt ud biotilgængeligt.

Fordeling

En farmakokinetisk populationsanalyse tyder på, at fordelingsvolumenet ved *steady-state* er 6,42 l, hvilket er typisk for monoklonale antistoffer med begrænset fordeling.

Biotransformation

Tislelizumab forventes at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via kataboliske metaboliseringsveje.

Elimination

På baggrund af farmakokinetisk populationsanalyse var tislelizumabs clearance 0,153 l/dag med en inter-individuel variabilitet på 26,3 %. Den geometriske gennemsnitlige terminale halveringstid var ca. 23,8 dage med en variationskoefficient (CV) på 31 %.

Linearitet/non-linearitet

Ved doseringsregimenerne på 0,5 mg/kg til 10 mg/kg én gang hver 2. eller 3. uge (inklusive 200 mg én gang hver 3. uge) blev tislelizumabs farmakokinetik observeret at være lineær, og eksponeringen var dosisproportional.

Særlige populationer

Forskellige kovariansers indvirkning på tislelizumabs farmakokinetik blev vurderet i farmakokinetiske populationsanalyser. De følgende faktorer havde ingen klinisk relevant indvirkning på eksponering for tislelizumab: alder (interval 18 til 90 år), vægt (interval 32 til 130 kg), køn, race (hvid, asiat og andet), let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), let til moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin ≤ 3 gange ULN og en hvilken som helst ASAT) samt tumorbyrde.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført dedikerede studier af tislelizumab hos patienter med nedsat nyrefunktion. I de farmakokinetiske populationsanalyser af tislelizumab blev der ikke fundet nogen klinisk relevante forskelle i tislelizumabs clearance mellem patienter med let nedsat nyrefunktion (CL_{Cr} 60 til 89 ml/min, n = 1 046) eller moderat nedsat nyrefunktion (CL_{Cr} 30 til 59 ml/min, n = 320) og patienter med normal nyrefunktion ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, n = 1 223). Let og moderat nedsat nyrefunktion havde ingen indvirkning på eksponering for tislelizumab (se pkt. 4.2). På baggrund af det begrænsede antal patienter med svært nedsat nyrefunktion (n = 5) kan der ikke drages konklusioner vedrørende indvirkningen af svært nedsat nyrefunktion på tislelizumabs farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført dedikerede studier af tislelizumab hos patienter med nedsat leverfunktion. I de farmakokinetiske populationsanalyser af tislelizumab blev der ikke fundet nogen klinisk relevante forskelle i tislelizumabs clearance mellem patienter med let nedsat leverfunktion (bilirubin \leq ULN og ASAT $>$ ULN eller bilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT, n = 396) eller moderat nedsat leverfunktion (bilirubin $> 1,5$ til $3 \times$ ULN og enhver ASAT; n = 12), sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (bilirubin \leq ULN og ASAT = ULN, n = 2 182) (se pkt. 4.2). På baggrund af det begrænsede antal patienter med svært nedsat leverfunktion (bilirubin $> 3 \times$ ULN og enhver ASAT, n = 2) er indvirkningen af svært nedsat leverfunktion på tislelizumabs farmakokinetik ukendt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I toksicitetsstudier med gentagne intravenøse doser hos javamakakker ved doser på 3, 10, 30 eller 60 mg/kg hver 2. uge i 13 uger (7 doser), blev der ikke observeret nogen tilsyneladende behandlingsrelateret toksicitet eller histopatologiske forandringer ved doser op til 30 mg/kg hver 2. uge, hvilket svarer til 4,3 til 6,6 gange eksponeringen i mennesker med den kliniske dosis på 200 mg.

Der er ikke udført studier af udviklings- og reproduktionstoksicitet eller dyreforsøg vedrørende fertilitet med tislelizumab.

Der er ikke udført studier til vurdering af tislelizumabs karcinogenicitet eller genotoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumcitratdihydrat
Citronsyremonohydrat
L-histidin-hydrochloridmonohydrat
L-histidin
Trehalosedihydrat
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Efter åbning

Efter åbning skal lægemidlet fortyndes og straks anvendes (for instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6).

Efter klargøring af infusionsvæske, opløsning

Tevimbra indeholder ikke konserveringsmiddel. Kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse er blevet påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. De 24 timer omfatter opbevaring af den fortyndede opløsning i køleskab (2 °C til 8 °C) i maksimalt 20 timer og den tid, det tager for produktet at få stuetemperatur igen (25 °C eller derunder) samt den tid, det tager at gennemføre infusionen inden for 4 timer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontamination.

Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstid og -betingelser brugerens ansvar. Den fortyndede opløsning må ikke nedfryses.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml Tevimbra-koncentrat leveres i et hætteglas af klart type 1-glas, der har en grå chlorbutyl-prop med FluroTec-belægning og et forsejlet vipbart låg.

Tevimbra fås i enkeltpakninger med 1 hætteglas og i multipakninger med 2 (2 pakninger med 1) hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den fortyndede infusionsvæske, opløsning, skal klargøres af sundhedspersonale vha. en aseptisk teknik.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning

- Der skal anvendes to hætteglas med Tevimbra til hver dosis.
- Tag hætteglassene ud af køleskabet, og pas på ikke at ryste dem.
- Kontroller hvert hætteglas visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Koncentratet er en klar til let opaliserende, farveløs til let gullig opløsning. Brug ikke et hætteglas, hvis opløsningen er grumset, eller hvis der er synlige partikler eller misfarvning.
- Vend forsigtigt hætteglassene på hovedet uden at ryste dem. Træk opløsningen ud af de to hætteglas (i alt 200 mg i 20 ml) ind i en sprøjte, og overfør den til en intravenøs infusionspose, som indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, for at klargøre en fortyndet opløsning med en endelig koncentration i intervallet 2 til 5 mg/ml. For at undgå skumdannelse eller overdreven bevægelse i opløsningen, blandes den fortyndede opløsning ved forsigtigt at vende posen på hovedet.

Administration

- Administrer den fortyndede Tevimbra-opløsning via infusion gennem en slange til intravenøs administration med et sterilt, ikke-pyrogen, lavt proteinbindende 0,2 mikron eller 0,22 mikron *in-line-* eller *add-on-*filter med en overflade på ca. 10 cm².
- Den første infusion skal administreres over en periode på 60 minutter. Hvis dette er veltolereret, kan efterfølgende infusioner administreres over en periode på 30 minutter.
- Andre lægemidler må ikke iblandes eller administreres gennem den samme infusionslange.
- Tevimbra må ikke administreres som en intravenøs stød- eller en enkelt bolus-injektion.
- Den intravenøse slange skal skylles ved afslutning af infusionen.
- Eventuelle rester i hætteglasset skal kasseres.
- Tevimbra-hætteglas er kun til engangsbrug.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/23/1758/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af Tevimbra i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den relevante nationale myndighed om indholdet og formatet af Patientkortet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet.

Formålet med Patientkortet er at øge patienters opmærksomhed omkring tegn og symptomer, der er relevante for at kunne genkende/identificere de potentielle immunrelaterede bivirkninger på et tidligt tidspunkt, og informere dem om, hvornår de skal søge lægehjælp. Patienten bliver desuden bedt om at skrive lægens kontaktoplysninger på Patientkortet og om at gøre andre læger opmærksomme på, at patienten er i behandling med Tevimbra. Patientkortet er designet til, at patienten altid kan have det på sig og vise det til sundhedspersonale, som kan hjælpe dem.

I alle medlemslande, hvor Tevimbra markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alt sundhedspersonale og alle patienter/omsorgspersoner, som forventes at ordinere og anvende Tevimbra, har adgang til/får udleveret Patientkortet formidlet gennem sundhedspersonale.

Patientkortet skal indeholde følgende hovedpunkter:

- Beskrivelse af de vigtigste tegn og symptomer på immunrelaterede bivirkninger (pneumonitis, colitis, hepatitis, endokrinopati, immunmedieret hudreaktioner, nefritis og andre immunrelaterede bivirkninger) og vigtigheden af straks at fortælle det til den behandlende læge, hvis der opstår symptomer.
- Vigtigheden af ikke selv at behandle eventuelle symptomer uden først at tale med sundhedspersonalet.
- Vigtigheden af altid at have Patientkortet på sig og at vise det til alt andet sundhedspersonale end den ordinerende læge (f.eks. akutmedicinsk personale).
- En advarselsmeddelelse til at informere sundhedspersonale, der på ethvert tidspunkt behandler patienten, herunder i nødsituationer, om at patienten er under behandling med Tevimbra.
- En påmindelse om, at alle kendte og formodede bivirkninger også kan rapporteres til de lokale myndigheder.
- Kontaktinformationen for udskriveren af Tevimbra.

Patientkortet minder patienten om de vigtigste symptomer, som straks skal rapporteres til lægen.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tevimbra 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tislelizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, L-histidin-hydrochloridmonohydrat, L-histidin, trehalosedihydrat, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas
100 mg/10 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/23/1758/001

1 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNINGER (INKLUSIVE BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tevimbra 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tislelizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 100 mg tislelizumab (100 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, L-histidin-hydrochloridmonohydrat, L-histidin, trehalosedihydrat, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Multipakning: 2 (2 × 1) hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/23/1758/002

2 (2 × 1) hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**DELPÅKNING TIL MULTIPÅKNINGER (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tevimbra 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tislelizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, L-histidin-hydrochloridmonohydrat, L-histidin, trehalosedihydrat, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/23/1758/002

2 (2 × 1) hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING PÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tevimbra 100 mg koncentrat, sterilt
tislelizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, L-histidin-hydrochloridmonohydrat, L-histidin, trehalosedihydrat, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

100 mg/10 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

i.v. efter fortynding
Til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BeiGene Ireland Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1758/001

EU/1/23/1758/002

1 hætteglas

2 (2 x 1) hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tevimbra 100 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning tislelizumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Det er vigtigt, at du altid har Patientkortet på dig under behandlingen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Tevimbra
3. Sådan får du Tevimbra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tevimbra er et kræftlægemiddel, der indeholder det aktive stof tislelizumab. Det er et monoklonalt antistof, en type protein, der er designet til at genkende og binde sig til et bestemt mål i kroppen, kaldet programmeret celledød 1 receptor (PD-1), der findes på overfladen af T- og B-celler (typer af hvide blodlegemer, der er en del af immunsystemet, kroppens naturlige forsvar). Når PD-1 aktiveres af kræftceller, kan det lukke ned for T-cellernes aktivitet. Tevimbra blokerer PD-1 og forhindrer det i at lukke ned for dine T-celler, hvilket hjælper dit immunforsvar med at bekæmpe kræftsygdommen.

Tevimbra anvendes til voksne til at behandle:

- en type spiserørskræft, der kaldes øsofagealt planocellulært karcinom, som har spredt sig til andre dele af kroppen, allerede er blevet behandlet med lægemidler mod kræft og ikke kan fjernes ved operation.

Tal med lægen, hvis du har spørgsmål om, hvordan Tevimbra virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du får Tevimbra

Du må ikke få Tevimbra

- hvis du er allergisk over for tislelizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tevimbra (angivet i punkt 6). Tal med lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Tevimbra, hvis du har eller har haft:

- autoimmun sygdom (en lidelse, hvor kroppens eget forsvarssystem angriber normale celler)
- leverbetændelse (hepatitis) eller andre problemer med leveren

- nyrebetændelse (nefritis)
- lungebetændelse (pneumoni, pneumonitis)
- tyktarmsbetændelse (colitis)
- alvorligt udslæt
- problemer med kirtler, der producerer hormoner (herunder binyrer, hypofyse og skjoldbruskkirtel)
- type 1-diabetes
- transplantation af fast organ
- infusionsrelateret reaktion

Kontakt lægen, før du får Tevimbra, hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl.

Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger

Tevimbra kan give alvorlige bivirkninger, som nogle gange kan blive livstruende og kan føre til død. Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af disse alvorlige bivirkninger, mens du er i behandling med Tevimbra:

- leverbetændelse (hepatitis) eller andre leverproblemer
- nyrebetændelse (nefritis)
- lungebetændelse (pneumonitis)
- tyktarmsbetændelse (colitis)
- alvorlige hudreaktioner (herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)): symptomerne kan omfatte feber, influenzalignende symptomer, udslæt, kløe, blærer eller sår i munden eller på andre slimhinder
- problemer med hormonproducerende kirtler (især binyrer, hypofyse eller skjoldbruskkirtel): symptomerne kan omfatte hurtig puls, ekstrem træthed, vægtøgning eller vægttab, svimmelhed eller besvimelsesanfald, hårtab, kuldefølelse, forstoppelse, hovedpine, som ikke vil forsvinde, eller usædvanlig hovedpine
- type 1-diabetes
- infusionsrelateret reaktion
- betændelse i musklerne (myositis)
- betændelse i hjertemusklen (myokarditis)
- betændelse i led (arthritis)
- inflammatorisk lidelse, der forårsager muskelsmerter og stivhed, især i skuldre og hofter (polymyalgia rheumatica): symptomerne kan omfatte smerter i skuldre, nakke, overarme, balder, hofter eller lår, stivhed i de berørte områder, smerter eller stivhed i håndled, albuer eller knæ
- betændelse i hinden rundt om hjertet (perikarditis)
- nervebetændelse; symptomerne kan omfatte smerter, svaghed eller lammelse i arme eller ben (Guillain-Barrés syndrom).

- Der er flere oplysninger om symptomer på alle ovenstående bivirkninger i punkt 4 ("Bivirkninger"). Tal med lægen, hvis du har spørgsmål, eller hvis der er noget, du er i tvivl om.

Patientkort

Vigtige oplysninger fra denne indlægsseddel findes også på Patientkortet, som din læge har udleveret. Det er vigtigt, at du altid har Patientkortet på dig, og at du viser det til sundhedspersonalet, hvis du får tegn og symptomer, der kan tyde på immunrelaterede bivirkninger (angivet ovenfor under "Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger"), så der hurtigt kan stilles en diagnose, og du kan få en passende behandling.

Overvågning under din behandling med Tevimbra

Din læge vil tage regelmæssige prøver (leverfunktionstest, nyrefunktionstest, røntgenbilleder) før og under behandlingen.

Din læge vil også tage regelmæssige blodprøver før og under behandlingen med Tevimbra for at overvåge niveauerne af blodsukker og hormoner i din krop. Det skyldes, at Tevimbra kan påvirke niveauerne af blodsukker og hormoner.

Børn og unge

Tevimbra må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Tevimbra

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det gælder også naturlægemidler og håndkøbslægemidler.

Du skal især fortælle det til lægen, hvis du tager lægemidler, som undertrykker immunforsvaret, herunder binyrebarkhormon (kortikosteroider, fx prednison), da disse lægemidler kan påvirke Tevimbras virkning. Når først du er begyndt på behandlingen med Tevimbra, kan det dog være, at lægen giver dig kortikosteroider for at reducere eventuelle bivirkninger.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Du må ikke få Tevimbra, hvis du er gravid, medmindre din læge specifikt udskriver det til dig. Det vides ikke, hvilken indvirkning Tevimbra har hos gravide kvinder, men det er muligt, at det aktive stof, tislelizumab, kan skade fosteret.

- Hvis du er en kvinde og kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du er i behandling med Tevimbra, og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis af Tevimbra.
- Fortæl det til lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Det vides ikke, om Tevimbra går over i modermælken. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammede spædbarn. Fortæl det til din læge, hvis du ammer. Du må ikke amme under behandling med Tevimbra og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis af Tevimbra.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tevimbra påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Mulige bivirkninger ved Tevimbra er træthed og svækkelse. Du må ikke føre motorkøretøj eller bruge maskiner, efter at du har fået Tevimbra, medmindre du er sikker på, at du har det fint.

Tevimbra indeholder natrium

Fortæl det til din læge, hvis du er på en diæt med lavt saltindhold (lavt natriumindhold), før du får Tevimbra. Dette lægemiddel indeholder 1,6 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. ml koncentrat. En enkel infusion med Tevimbra indeholder 32 mg natrium i to 10 ml hætteglas. Dette svarer til 1,6 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Tevimbra

Du vil få Tevimbra på et hospital eller en klinik under opsyn af en erfaren læge.

- Den sædvanlige dosis af Tevimbra er 200 mg givet som en intravenøs infusion (drop i en vene) hver 3. uge.
- Du vil få den første dosis af Tevimbra som en infusion over et tidsrum på 60 minutter. Hvis du tåler den første dosis godt, kan det være, at den næste infusion vil blive givet over et tidsrum på 30 minutter.
- Din læge vil bestemme hvor mange behandlinger, du skal have.

Hvis du glemmer en dosis Tevimbra

- Ring straks til lægen for at aftale en ny tid.
- Det er meget vigtigt, at du ikke springer en dosis af dette lægemiddel over.

Hvis du stopper behandling med Tevimbra

Hvis du stopper behandlingen, kan virkningen af lægemidlet ophøre. Stop ikke behandlingen med Tevimbra, medmindre du har aftalt det med lægen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om ved behandlingen eller anvendelsen af dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger af Tevimbra kan være alvorlige (se listen under ”Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger” i punkt 2 i denne indlægsseddel). Hvis du oplever nogen af disse alvorlige bivirkninger, **skal du straks fortælle det til lægen.**

Følgende bivirkninger er blevet indberettet ved behandling med Tevimbra alene:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen, hvilket kan være årsag til træthed, vægtøgning, hud- og hårforandringer (hypothyroidisme)
- Hoste
- Udslæt
- Kløe (pruritus)
- Træthed (udmattelse)
- Nedsat appetit
- Svaghed, spontane blødninger eller blå mærker og hyppige infektioner, feber, kulderystelser og ondt i halsen (anæmi)
- Højt niveau af bilirubin i blodet, et nedbrydningsprodukt af røde blodlegemer, som kan forårsage gulfarvning af hud og øjne, hvilket tyder på leverproblemer.
- Forhøjet niveau i blodet af leverenzymerne aspartataminotransferase
- Forhøjet niveau i blodet af leverenzymerne alaninaminotransferase

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Lungebetændelse
- Diarré
- Kvalme
- Spontane blødninger eller blå mærker (trombocytopeni)
- Hyppige infektioner, feber, kulderystelser, ondt i halsen eller sår i munden på grund af infektioner (neutropeni eller lymfopeni)
- Utilpashed (kvalme), opkastning, appetitløshed, smerter i højre side af maven, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, dødsønske, mørkfarvet urin, tendens til at bløde eller få blå mærker lettere end normalt – mulige symptomer på leverproblemer (hepatitis)
- Ledsmerter (arthritis)
- Muskelsmerter (myositis)
- Åndenød, hoste eller brystsmerter – mulige symptomer på lungeproblemer (pneumonitis)
- Træthed, hævelse nederst på halsen, smerter foran i halsen – mulige symptomer på problemer med skjoldbruskkirtlen (thyroiditis)
- Forhøjet blodsukkerniveau, tørst, mundtørhed, hyppigere vandladning, træthed, øget appetit med samtidigt vægttab, forvirring, kvalme, opkastning, frugttagtig ånde, vejrtrækningsbesvær og tør hud eller hudrødme – mulige symptomer på hyperglykæmi
- Træthed, forvirring, muskeltrækninger, kramper (hyponatriæmi)
- Muskelsvaghed, muskelspasmer, unormal hjerterytme (hypokaliæmi)
- Overaktiv skjoldbruskkirtel, som kan forårsage hyperaktivitet, svedtendens, vægttab og tørst (hyperthyreose)
- Vejrtrækningsbesvær (dyspnø)
- Forhøjet blodtryk (hypertension)

- Sår i munden med tandkødsbetændelse (stomatitis)
- Forhøjet niveau af leverenzymet alkalisk fosfatase i blodet
- Højt niveau af enzymet kreatinkinase i blodet
- Højt niveau af kreatinin i blodet

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Forandringer i mængden af urin eller urinens farve, smerter ved vandladning, smerter i nyreregionen – mulige symptomer på nyreproblemer (nefritis)
- Diarré eller hyppigere afføring end normalt, sort, tjærelignende, klistret afføring, blod eller slim i afføringen, kraftige smerter eller ømhed i maveregionen – mulige symptomer på tarmproblemer (colitis)
- Kraftige smerter i den øvre maveregion, kvalme, opkastning, feber, ømhed i maveregionen – mulige symptomer på problemer med bugspytkirtlen (pankreatitis)
- Højt blodsukker, øget appetit eller tørst, hyppigere vandladning end normalt – mulige symptomer på diabetes
- Muskelsmerter, stivhed, svækkelse, brystsmerter eller udtalt træthed – mulige symptomer på muskelproblemer (myositis)
- Brystsmerter, hurtige eller unormale hjerteslag, åndenød i hvile eller ved aktivitet, væskeophobning med hævede ben, ankler og fødder, træthed – mulige symptomer på problemer med hjertemusklens (myokarditis)
- Ledsmærter, stivhed, hævelser eller rødmen, nedsat bevægeområde i leddene – mulige symptomer på ledproblemer (arthritis)
- Røde øje, øjensmerter og hævede øjne – mulige symptomer på problemer, der påvirker regnbuehinden og årehinden (uvea), laget under det hvide i øjet (uveitis)
- Binyrebarkinsufficiens (lidelse, hvor binyrerne ikke producerer nok af visse hormoner)
- Nervebetændelse; symptomerne kan omfatte smerter, svaghed eller lammelse i arme eller ben (Guillain-Barrés syndrom)
- Kulderystelser eller rystelser, kløe eller udslæt, rødmen, åndenød eller hvæsende vejrtrækning, svimmelhed eller feber, som kan forekomme under infusionen eller op til 24 timer efter infusionen – mulige symptomer på en infusionsrelateret reaktion
- Lavt niveau af leukocytter i blodet
- Høje niveauer af hæmoglobin, kalium og natrium i blodet
- Lavt niveau af albumin i blodet

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- Brystsmerter, feber, hoste, hjertebanken - mulige symptomer på problemer, der påvirker hinden rundt om hjertet (perikarditis)
- Hyppige hovedpiner, synsforandringer (enten nedsat syn eller dobbeltsyn), træthed og/eller svækkelse, forvirring, lavt blodtryk, svimmelhed – mulige symptomer på problemer med hypofysen (hypofysitis)
- Kløende eller afskallende hud, hudsår – mulige symptomer på alvorlige hudreaktioner

Brug af Tevimbra skal ophøre, og der skal øjeblikkeligt søges lægehjælp, hvis nogen af følgende symptomer opstår:

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Rødlige ikke-forhøjede, mållignende eller cirkulære pletter på stammen, ofte med centrale vabler, hudafskalning, sår i mund, svælg, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan opstå efter feber og influenzalignende symptomer (SJS eller TEN)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken er ansvarlig for opbevaring af lægemidlet og korrekt bortskaffelse af ikke-anvendt præparat. De følgende oplysninger er henvendt til sundhedspersoner.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Tevimbra indeholder ikke konserveringsmiddel. Kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse er blevet påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. De 24 timer omfatter opbevaring af den fortyndede opløsning i køleskab (2 °C til 8 °C) i maksimalt 20 timer, den tid, det tager for produktet at få stuetemperatur igen (25 °C eller derunder) samt den tid, det tager at gennemføre infusionen inden for 4 timer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering.

Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar. Den fortyndede opløsning må ikke nedfryses.

Eventuelle rester af infusionsvæsken må ikke gemmes til senere brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tevimbra indeholder:

- Aktivt stof: tislelizumab. Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg tislelizumab.
- Hvert hætteglas indeholder 100 mg tislelizumab i 10 ml koncentrat.

Øvrige indholdsstoffer: natriumcitratdihydrat (se punkt 2, "Tevimbra indeholder natrium"), citronsyremonohydrat, L-histidin-hydrochloridmonohydrat, L-histidin, trehalosedihydrat, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Tevimbra koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt) er en klar til let opaliserende, farveløs til let gullig opløsning.

Tevimbra fås i pakninger med 1 hætteglas og i multipakninger med 2 (2 pakninger med 1) hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irland

Tlf. +353 1 566 7660

E-mail: bg.ireland@beigene.com

Fremstiller

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Tevimbra hætteglas er kun til engangsbrug. Hvert hætteglas indeholder 100 mg tislelizumab.

Den fortyndede infusionsvæske, opløsning, skal klargøres af en sundhedsperson vha. en aseptisk teknik.

Klargøring af infusionsvæske, opløsning

- To hætteglas med Tevimbra skal anvendes til hver dosis.
- Tag hætteglassene ud af køleskabet, og pas på ikke at ryste dem.
- Kontrollér hvert hætteglas visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Koncentratet er en klar til let opaliserende, farveløs til let gullig opløsning. Brug ikke et hætteglas, hvis opløsningen er grumset, eller hvis der er synlige partikler eller misfarvning.
- Vend forsigtigt hætteglassene på hovedet uden at ryste dem. Træk opløsningen af de to hætteglas (i alt 200 mg i 20 ml) ind i en sprøjte, og overfør den til en intravenøs infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at klargøre en fortyndet opløsning med en endelig koncentration i intervallet 2 til 5 mg/ml. For at undgå skumdannelse eller overdreven bevægelse i opløsningen, blandes den fortyndede opløsning ved forsigtigt at vende posen på hovedet.

Administration

- Administrer den fortyndede Tevimbra-opløsning via infusion gennem en slange til intravenøs administration med et sterilt, ikke-pyrogen, lavt proteinbindende 0,2 mikron eller 0,22 mikron *in-line*- eller *add-on*-filter med en overflade på ca. 10 cm².
- Den første infusion skal tilføres over en periode på 60 minutter. Hvis dette er veltolereret, kan efterfølgende infusioner administreres over en periode på 30 minutter.
- Andre lægemidler må ikke iblandes eller administreres gennem den samme infusionslange.
- Tevimbra må ikke administreres som en intravenøs stød- eller enkelt bolus-injektion.
- Tevimbra indeholder ikke konserveringsmiddel. Kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse er blevet påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. De 24 timer omfatter opbevaring af den fortyndede opløsning i køleskab (2 °C til 8 °C) i maksimalt 20 timer, den tid, det tager for produktet at få stuetemperatur igen (25 °C og derunder) samt den tid, det tager at gennemføre infusionen inden for 4 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis produktet ikke bruges med det samme, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar.
- Den fortyndede opløsning må ikke nedfryses.
- Eventuelle rester i hætteglasset skal kasseres.
- Den intravenøse slange skal skylles ved afslutning af infusionen.
- Tevimbra-hætteglas er kun til engangsbrug.