

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Tislelizumab.

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab (100 mg/10 ml).

Tislelizumab ist ein im Fc-Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G4(IgG4)-Antikörper, der in rekombinanten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 0,069 mmol (oder 1,6 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

Die Lösung hat einen pH-Wert von etwa 6,5 und eine Osmolalität von etwa 270 bis 330 mOsm/kg.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (*Oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC)

Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tevimbra muss von in der Krebstherapie erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tevimbra beträgt 200 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen.

### Dauer der Behandlung

Die Patienten sollten mit Tevimbra bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität behandelt werden.

### Aufschub oder Absetzen der Dosis (siehe auch Abschnitt 4.4)

Es wird keine Dosisreduzierung von Tevimbra als Monotherapie empfohlen. Tevimbra sollte, wie in Tabelle 1 beschrieben, ausgesetzt oder abgesetzt werden.

Detaillierte Handlungsanweisungen für den Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

**Tabelle 1 Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra**

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad<sup>1</sup></b>	<b>Behandlungsmodifikation für Tevimbra</b>
Pneumonitis	Grad 2	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Wiederkehrender Grad 2; Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Hepatitis	ALT oder AST > 3 bis 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 x ULN	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	ALT oder AST > 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 3 x ULN	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Ausschlag	Grad 3	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Schwere kutane Nebenwirkungen ( <i>Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs</i> )	Vermutete SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Aussetzen <sup>2,3</sup> Bei Verdacht auf SJS oder TEN darf die Behandlung nur dann wieder aufgenommen werden, wenn SJS/TEN in Absprache mit dem/den zuständigen Facharzt/Fachärzten ausgeschlossen wurde.
	Bestätigte SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Dauerhaft absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Myositis/Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Hypothyreose	Grad 2, 3 oder 4	Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer Substitutionstherapie behandelt werden.
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	Aussetzen <sup>2</sup> Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad $\leq 2$ verbessert hat und mit einer Thyreostatika-Therapie kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Nebenniereninsuffizienz	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen <sup>3</sup> Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad $\leq 2$ verbessert hat und mit HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgesetzt werden. <sup>3</sup>
Hypophysitis	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen <sup>2,3</sup> Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad $\leq 2$ verbessert hat und mit einer HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgesetzt werden. <sup>3</sup>
Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 1 mit Hyperglykämie Grad $\geq 3$ (Glukose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder mit Ketoazidose assoziiert	Aussetzen Bei Grad 3 oder 4, der sich unter einer Insulintherapie auf einen Grad $\leq 2$ verbessert hat, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra in Betracht gezogen werden, sobald der Stoffwechsel unter Kontrolle ist. Andernfalls sollte die Behandlung abgesetzt werden.
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Grad 2 (Kreatinin > 1,5 bis 3 x Baseline oder > 1,5 bis 3 x ULN)	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Grad 3 (Kreatinin > 3 x Baseline oder > 3 bis 6 x ULN) oder Grad 4 (Kreatinin > 6 x ULN)	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Myokarditis	Grad 2, 3 oder 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Neurologische Toxizitäten	Grad 2	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Pankreatitis	Pankreatitis des Grades 3 oder erhöhte Serumamylase- oder Lipasewerte des Grades 3 oder 4 ( $> 2$ x ULN)	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>

<b>Andere Nebenwirkungen</b>		
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 1	Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nachfolgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusionsgeschwindigkeit um 50 %.
	Grad 2	Unterbrechen Sie die Infusion. Bei vollständigem Abklingen oder Rückgang auf Grad 1 die Infusion wieder fortsetzen und die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % verringern.
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen
<p>ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, HRT = Hormonersatztherapie (<i>hormone replacement therapy</i>), SJS = Stevens-Johnson-Syndrom, TEN = Toxische epidermale Nekrolyse, ULN = Obere Normgrenze (<i>upper limit of normal</i>)</p> <p><sup>1</sup> Die Schweregrade der Toxizität entsprechen den <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Der Grad der Hypophysitis entspricht NCI-CTCAE v5.0.</p> <p><sup>2</sup> Wiederaufnahme bei Patienten mit vollständigem oder teilweise Abklingen (Grad 0 bis 1) nach Ausschleichen des Kortikosteroids über mindestens einen Monat. Dauerhaft absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe kein vollständiges oder teilweises Abklingen erreicht wird oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe nicht auf <math>\leq 10</math> mg/Tag (oder ein Äquivalent) reduziert werden kann.</p> <p><sup>3</sup> Empfohlen wird eine Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder ein Äquivalent, gefolgt von einem stufenweisen Ausschleichen auf <math>\leq 10</math> mg/Tag (oder ein Äquivalent) über mindestens einen Monat, außer bei Pneumonitis, wo eine Anfangsdosis von 2 bis 4 mg/kg/Tag empfohlen wird.</p>		

### Besondere Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tevimbra bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Ältere Patienten*

Für Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Population abzugeben (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Population abzugeben (siehe Abschnitt 5.2).

### Art der Anwendung

Tevimbra ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion verabreicht werden und darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die erste Infusion muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Die Infusion sollte über einen intravenösen Zugang erfolgen, der einen sterilen, pyrogenfreien 0,2- oder 0,22- $\mu$ m-*In-line*- oder *Add-on*-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität enthält.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gemischt oder gemeinsam über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Patientenkarte

Patienten, die mit Tevimbra behandelt werden, müssen zur Information über die Risiken immunvermittelter Nebenwirkungen während der Behandlung mit Tevimbra die Patientenkarte erhalten (siehe auch Packungsbeilage).

Der verschreibende Arzt muss die Risiken immunvermittelter Nebenwirkungen während der Behandlung mit Tevimbra mit dem Patienten besprechen.

#### Immunvermittelte Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Tislelizumab wurden immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten dieser Ereignisse besserten sich nach Absetzen von Tislelizumab, Verabreichung von Kortikosteroiden und/oder unterstützender Behandlung. Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden auch nach der letzten Dosis von Tislelizumab gemeldet. Es können gleichzeitig mehr als ein Körpersystem betreffende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen, einschließlich Infektionen, sichergestellt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte Tislelizumab ausgesetzt und Kortikosteroide verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien kann die Verabreichung anderer systemischer Immunsuppressiva bei Patienten in Betracht gezogen werden, deren immunvermittelte Nebenwirkungen durch die Anwendung von Kortikosteroiden nicht kontrolliert werden können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Nach einer Besserung auf einen Grad  $\leq 1$  sollte ein Ausschleichen der Kortikosteroide eingeleitet und über mindestens einen Monat fortgesetzt werden.

#### Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten, die Tislelizumab erhielten, wurde über immunvermittelte Pneumonitis, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sollten mittels Röntgenbildgebung untersucht und infektiöse oder krankheitsbedingte Ursachen ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis sollten entsprechend der in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über immunvermittelte Hepatitis, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis und Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden. Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden.

Patienten mit immunvermittelter Hepatitis sollten entsprechend den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Immunvermittelte Hautreaktionen

Bei Patienten, die Tislelizumab erhielten, wurde über immunvermittelten Hautausschlag oder Dermatitis berichtet. Die Patienten sollten bei Verdacht auf Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Je nach Schweregrad der unerwünschten Hautreaktionen sollte Tislelizumab, wie in Tabelle 1 (siehe Abschnitt 4.2) empfohlen, ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, sind Fälle von schweren kutanen Nebenwirkungen (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs), einschließlich Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), von denen einige tödlich verliefen, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome von SCARs (z. B. Vorzeichen eines Fiebers, grippeähnliche Symptome, Schleimhautläsionen oder fortschreitender Hautausschlag) überwacht werden, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf SCAR sollte Tislelizumab ausgesetzt und der Patient zur Beurteilung und Behandlung in spezialisierte Betreuung überwiesen werden. Wenn SCAR bestätigt werden, sollte Tislelizumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über eine immunvermittelte Kolitis berichtet, die häufig mit Durchfall einhergeht. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht werden. Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sollten ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Kolitis sollten gemäß den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über immunvermittelte Endokrinopathien, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis und Diabetes mellitus Typ 1 berichtet. Je nach der spezifischen endokrinen Erkrankung kann eine unterstützende Behandlung erforderlich sein. Bei immunvermittelten Endokrinopathien kann eine langfristige Hormonersatztherapie (HRT) erforderlich sein.

Patienten mit immunvermittelten Endokrinopathien sollten gemäß den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Thyreoiditis, Hypothyreose und Hyperthyreose, wurden bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, berichtet. Die Patienten sollten (zu Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und je nach klinischer Bewertung) auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion und auf klinische Anzeichen und Symptome von Schilddrüsenerkrankungen überwacht werden. Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer HRT und ohne Kortikosteroide behandelt werden. Die Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### *Nebenniereninsuffizienz*

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über Nebenniereninsuffizienz berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Die Überwachung der Nebennierenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden. Kortikosteroide und HRT sollten je nach klinischer Indikation verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

### *Hypophysitis*

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über Hypophysitis berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis/eines Hypopituitarismus überwacht werden. Die Überwachung der Hypophysenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden. Kortikosteroide und HRT sollten je nach klinischer Indikation verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

### *Diabetes mellitus Typ 1*

Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, berichtet. Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes sollte Insulin verabreicht werden. Bei Patienten mit schwerer Hyperglykämie oder Ketoazidose ( $\text{Grad} \geq 3$ ) sollte Tislelizumab ausgesetzt werden und es sollte eine antihyperglykämische Behandlung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung mit Tislelizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

### *Immunvermittelte Nephritis mit Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über eine immunvermittelte Nephritis mit Nierenfunktionsstörung berichtet. Die Patienten sollten auf Veränderungen der Nierenfunktion (erhöhtes Serumkreatinin) überwacht werden und andere Ursachen für Nierenfunktionsstörungen sollten ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Nephritis mit Nierenfunktionsstörung sollten gemäß den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### *Andere immunvermittelte Nebenwirkungen*

Bei Tislelizumab wurden weitere klinisch bedeutsame immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Myositis, Myokarditis, Arthritis, Polymyalgia rheumatica, Perikarditis und Guillain-Barré-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit anderen immunvermittelten Nebenwirkungen sollten entsprechend den in Tabelle 1 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### *Abstoßung eines soliden Organtransplantats*

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt wurden, über Abstoßung von soliden Organtransplantaten berichtet. Die Behandlung mit Tislelizumab kann das Risiko einer Abstoßung bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen einer Behandlung mit Tislelizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

### Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen (Grad 3 oder höher) wurden bei Patienten berichtet, die Tislelizumab als Einzelwirkstoff erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen überwacht werden.

Infusionsbedingte Reaktionen sollten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 1 behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).



## Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen: Basiswert des ECOG-Performance-Score größer oder gleich 2; aktive Hirn- oder leptomeningeale Metastasen; aktive Autoimmunerkrankung oder Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, die rezidivieren kann; jede Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) oder anderen Immunsuppressiva innerhalb der letzten 14 Tage vor der Studienbehandlung erforderte; aktive oder unbehandelte HIV-Erkrankung; unbehandelte Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Träger; interstitielle Lungenerkrankung in der Vorgeschichte; Verabreichung eines Lebendimpfstoffs innerhalb der letzten 14 Tage vor der Behandlung im Rahmen der Studie; Infektion, die innerhalb der letzten 14 Tage vor der Behandlung im Rahmen der Studie eine systemische Therapie erforderte; schwere Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Vorgeschichte. In Ermangelung von Daten sollte Tislelizumab in diesen Populationen nur nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens/Risikos auf individueller Basis mit Bedacht angewendet werden.

## Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,069 mmol (oder 1,6 mg) Natrium. Dieses Arzneimittel enthält 16 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Tislelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch katabolischen Abbau aus der Blutzirkulation entfernt wird. Daher wurden keine formellen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) oder andere arzneimittelabbauende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel die Pharmakokinetik von Tislelizumab beeinflusst.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Tislelizumab sollte mit Ausnahme von physiologischen Dosen systemischer Kortikosteroide (10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) aufgrund ihrer potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und Wirksamkeit vermieden werden. Systemische Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Tislelizumab eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Tislelizumab darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tislelizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methoden mit weniger als 1 % Versagensrate).

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Verwendung von Tislelizumab bei schwangeren Frauen vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Tislelizumab den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird.

Mit Tislelizumab wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt. In murinen Schwangerschaftsmodellen hat sich jedoch gezeigt, dass die Blockade des PD-1/PD-L1-Signalwegs die Toleranz gegenüber dem Fötus unterbricht und zu einem erhöhten Fetaltod führt.

Es ist bekannt, dass humane IgG4 (Immunglobuline) die Plazentaschranke passieren können. Daher besteht die Möglichkeit, dass Tislelizumab als IgG4-Variante von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Frauen sollten auf das mögliche Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Tislelizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tislelizumab in die Muttermilch übergeht. Seine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder und auf die Milchproduktion sind ebenfalls unbekannt.

Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern durch Tevimbra sollte Frauen geraten werden, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tevimbra nicht zu stillen.

#### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die möglichen Auswirkungen von Tislelizumab auf die Fertilität vor. Mit Tislelizumab wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt. Auf der Grundlage einer 3-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe traten bei Cynomolgus-Affen keine nennenswerten Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane auf, wenn Tislelizumab in Dosen von 3, 10 oder 30 mg/kg alle 2 Wochen über 13 Wochen (7 Verabreichungen) gegeben wurde (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Tevimbra hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Verabreichung von Tislelizumab über Ermüdung/Fatigue berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Tislelizumab als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 1 534 Patienten mit verschiedenen Tumorarten, die 200 mg Tislelizumab alle 3 Wochen erhalten haben. Die häufigste Nebenwirkung war Anämie (29,2 %). Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3/4 waren Anämie (5,0 %) und Pneumonie (4,2 %). Bei 1,17 % der Patienten traten Nebenwirkungen auf, die zum Tod führten. Die Nebenwirkungen, die zum Tod führten, waren Pneumonie (0,78 %), Hepatitis (0,13 %), Pneumonitis (0,07 %), Dyspnoe (0,07 %), verringerter Appetit (0,07 %) und Thrombozytopenie (0,07 %). Von den 1 534 Patienten war die Dauer der Exposition gegenüber Tislelizumab bei 40,1 % länger als 6 Monate und bei 22,2 % länger als 12 Monate.

## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in dem gepoolten Datensatz für die mit Tevimbra als Monotherapie behandelten Patienten (n = 1 534) gemeldet wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse klassifiziert. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen in abnehmender Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeitskategorien für jede Nebenwirkung sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

**Tabelle 2 Nebenwirkungen von Tevimbra als Monotherapie (N = 1 534)**

Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie (Alle Grade)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Pneumonie <sup>1</sup>	Häufig*
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Anämie <sup>2</sup>	Sehr häufig
Thrombozytopenie <sup>3</sup>	Häufig*
Neutropenie <sup>4</sup>	Häufig
Lymphopenie <sup>5</sup>	Häufig
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Hypothyreose <sup>6</sup>	Sehr häufig
Hyperthyreose <sup>7</sup>	Häufig
Thyreoiditis <sup>8</sup>	Häufig
Nebenniereninsuffizienz <sup>9</sup>	Gelegentlich
Hypophysitis <sup>10</sup>	Selten
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Hyperglykämie <sup>11</sup>	Häufig
Hyponatriämie <sup>12</sup>	Häufig
Hypokaliämie <sup>13</sup>	Häufig
Diabetes mellitus <sup>14</sup>	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Guillain-Barré-Syndrom	Gelegentlich**
<b>Augenerkrankungen</b>	
Uveitis <sup>15</sup>	Gelegentlich
<b>Herzkrankungen</b>	
Myokarditis <sup>16</sup>	Gelegentlich
Perikarditis	Selten
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Hypertonie <sup>17</sup>	Häufig
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Husten	Sehr häufig
Dyspnoe	Häufig*
Pneumonitis <sup>18</sup>	Häufig*
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Übelkeit	Häufig
Diarrhö <sup>19</sup>	Häufig
Stomatitis <sup>20</sup>	Häufig
Pankreatitis <sup>21</sup>	Gelegentlich
Kolitis <sup>22</sup>	Gelegentlich
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Hepatitis <sup>23</sup>	Häufig*

<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Ausschlag <sup>24</sup>	Sehr häufig
Pruritus	Sehr häufig
Schwere Hautreaktionen <sup>25</sup>	Selten
Stevens-Johnson-Syndrom <sup>26</sup>	Nicht bekannt
Toxische epidermale Nekrolyse <sup>26</sup>	Nicht bekannt*
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Arthralgie	Häufig
Myalgie	Häufig
Myositis <sup>27</sup>	Gelegentlich
Arthritis <sup>28</sup>	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Nephritis <sup>29</sup>	Gelegentlich
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Fatigue <sup>30</sup>	Sehr häufig
Verringerter Appetit	Sehr häufig*
<b>Untersuchungen</b>	
Aspartat-Aminotransferase erhöht	Sehr häufig
Alanin-Aminotransferase erhöht	Sehr häufig
Bilirubin im Blut erhöht <sup>31</sup>	Sehr häufig
Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Häufig
Kreatinin im Blut erhöht	Häufig

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Infusionsbedingte Reaktionen <sup>32</sup>	Gelegentlich
1	Pneumonie umfasst die bevorzugten Begriffe ( <i>preferred terms</i> , PTs) Pneumonie, Infektion der unteren Atemwege, bakterielle Infektion der unteren Atemwege, bakterielle Pneumonie, Pilzpneumonie und durch <i>Pneumocystis jirovecii</i> ausgelöste Pneumonie.
2	Anämie umfasst die PTs Anämie and Hämoglobin erniedrigt.
3	Thrombozytopenie umfasst die PTs Thrombozytopenie und erniedrigte Thrombozytenzahl.
4	Neutropenie umfasst die PTs Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl.
5	Lymphopenie umfasst die PTs Lymphopenie, erniedrigte Lymphozytenzahl und erniedrigter Anteil an Lymphozyten.
6	Hypothyreose umfasst die PTs Hypothyreose, Thyroxin frei erniedrigt, Trijodthyronin frei erniedrigt, Trijodthyronin erniedrigt, primäre Hypothyreose und Thyroxin erniedrigt.
7	Hyperthyreose umfasst die PTs Hyperthyreose, Thyreotropin im Blut erniedrigt, freies Trijodthyronin erhöht, Thyroxin frei erhöht, Thyroxin erhöht und Trijodthyronin erhöht.
8	Thyreoiditis umfasst die PTs Thyreoiditis, Immunthyreoiditis und Thyreoiditis subakut.
9	Nebenniereninsuffizienz umfasst die PTs Nebenniereninsuffizienz und Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär.
10	Hypophysitis umfasst den PT Hypopituitarismus.
11	Hyperglykämie umfasst die PTs Hyperglykämie und Glukose im Blut erhöht.
12	Hyponatriämie umfasst die PTs Hyponatriämie und erniedrigtes Natrium im Blut.
13	Hypokaliämie umfasst die PTs Hypokaliämie und erniedrigtes Kalium im Blut.
14	Diabetes mellitus umfasst die PTs Diabetes mellitus, Diabetes mellitus Typ 1 und latenter Autoimmundiabetes beim Erwachsenen.
15	Uveitis umfasst die PTs Uveitis und Iritis.
16	Myokarditis umfasst die PTs Myokarditis, immunvermittelte Myokarditis und Autoimmunmyokarditis.
17	Hypertonie umfasst die PTs Hypertonie, erhöhter Blutdruck und essenzielle Hypertonie.
18	Pneumonitis umfasst die PTs Pneumonitis, immunvermittelte Lungenerkrankung, interstitielle Lungenerkrankung und organisierende Pneumonie.
19	Diarrhö umfasst die PTs Diarrhö und häufige Darmentleerungen.
20	Stomatitis umfasst die PTs Stomatitis, Mundulzeration und aphthöses Ulkus.
21	Pankreatitis umfasst die PTs Amylase erhöht, Lipase erhöht, Pankreatitis und akute Pankreatitis.
22	Kolitis umfasst die PTs Kolitis und immunvermittelte Enterokolitis.
23	Hepatitis umfasst die PTs Hepatitis, Leberfunktion anomal, immunvermittelte Hepatitis, Leberverletzung und autoimmune Hepatitis.
24	Ausschlag umfasst die PTs Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Ekzem, erythematöser Ausschlag, Dermatitis, allergische Dermatitis, papulöser Ausschlag, Urtikaria, Erythem, Exfoliation der Haut, Medikamentenausschlag, makulöser Ausschlag, Psoriasis, pustulöser Ausschlag, akneiforme Dermatitis, Ausschlag mit Juckreiz, lichenoider Keratose, Handekzem, immunvermittelte Dermatitis, follikulärer Ausschlag, akute febrile neutrophile Dermatose, Erythema nodosum und Pemphigoid.
25	Schwere Hautreaktionen umfasst den PT Erythema multiforme.
26	Erfahrung nach Markteinführung.
27	Myositis umfasst die PTs Myositis und immunvermittelte Myositis.
28	Arthritis umfasst die PTs Arthritis und immunvermittelte Arthritis.
29	Nephritis umfasst die PTs Nephritis, fokal segmentale Glomerulosklerose und immunvermittelte Nephritis.
30	Fatigue umfasst die PTs Ermüdung, Asthenie, Unwohlsein und Lethargie.
31	Bilirubin im Blut erhöht umfasst die PTs Bilirubin im Blut erhöht, Bilirubin konjugiert erhöht, Bilirubin im Blut unkonjugiert erhöht und Hyperbilirubinämie.
32	Infusionsbedingte Reaktion umfasst die PTs Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und allergische Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion.
*einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang	
**Die Häufigkeit basiert auf Studien außerhalb des gepoolten Datensatzes für mit Monotherapie behandelte Patienten.	

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachstehenden Daten spiegeln Informationen über signifikante Nebenwirkungen von Tislelizumab als Monotherapie in klinischen Studien wider.

### Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 4,3 % der Patienten eine immunvermittelte Pneumonitis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,3 %), Grad 2 (2,0 %), Grad 3 (1,5 %), Grad 4 (0,3 %) und Grad 5 (0,2 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 3,2 Monate (Spanne: 1,0 Tage bis 16,5 Monate), und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 6,1 Monate (Spanne: 1,0+ Tage bis 22,8+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Bei 1,8 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 1,8 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Pneumonitis klang bei 45,5 % der Patienten ab.

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat Pneumonitis häufiger bei Patienten mit einer vorherigen Thoraxbestrahlung auf (6,3 %) als bei Patienten, die keine vorherige Thoraxbestrahlung erhalten hatten (2,8 %).

### Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 1,7 % der Patienten eine immunvermittelte Hepatitis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,1 %), Grad 2 (0,5 %), Grad 3 (0,9 %), Grad 4 (0,1 %) und Grad 5 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 31,0 Tage (Spanne: 8,0 Tage bis 13,1 Monate), und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 2,0 Monate (Spanne: 1,0+ Tage bis 37,9+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Bei 0,4 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 1,0 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab aufgrund einer immunvermittelten Hepatitis unterbrochen. Hepatitis klang bei 50,0 % der Patienten ab.

### Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut bei 1,8 % der Patienten auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,4 %), Grad 2 (0,8 %), Grad 3 (0,3 %) und Grad 4 (0,3 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 2,5 Monate (Spanne: 7,0 Tage bis 11,6 Monate). Die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen betrug 11,4 Monate (Spanne: 4,0 Tage bis 34,0+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Bei 0,3 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt, und bei 0,5 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Nebenwirkungen der Haut klangen bei 51,9 % der Patienten ab.

In der Überwachung nach Markteinführung wurde über Fälle von SJS und TEN berichtet, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

### Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,7 % der Patienten eine immunvermittelte Kolitis auf, darunter Ereignisse vom Grad 2 (0,6 %) und vom Grad 3 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 6,0 Monate (Spanne: 12,0 Tage bis 14,4 Monate), und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 28,0 Tage (Spanne: 9,0 Tage bis 3,6 Monate). Bei keinem der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,6 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Kolitis klang bei 81,8 % der Patienten ab.

### Immunvermittelte Myositis/Rhabdomyolyse

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten bei 0,9 % der Patienten immunvermittelte Myositis/Rhabdomyolyse auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,2 %), Grad 2 (0,3 %), Grad 3 (0,3 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 1,8 Monate (Spanne: 15,0 Tage bis 17,6 Monate) und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 2,1 Monate (Spanne: 5,0 Tage bis 11,2+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Bei 0,2 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,7 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Myositis/Rhabdomyolyse klang bei 57,1 % der Patienten ab.

### Immunvermittelte Endokrinopathien

#### Schilddrüsenerkrankungen

##### Hypothyreose:

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 7,6 % der Patienten eine Hypothyreose auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (1,4 %), Grad 2 (6,1 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 3,7 Monate (Spanne: 0 Tage bis 16,6 Monate) und die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen betrug 15,2 Monate (Spanne: 12,0 Tage bis 28,6+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Tislelizumab wurde bei keinem Patienten dauerhaft abgesetzt, und die Behandlung mit Tislelizumab wurde bei 0,4 % der Patienten unterbrochen. Hypothyreose klang bei 31,9 % der Patienten ab.

##### Hyperthyreose:

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,6 % der Patienten eine Hyperthyreose auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,1 %) und Grad 2 (0,3 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 31,0 Tage (Spanne: 19,0 Tage bis 14,5 Monate). Die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen betrug 1,4 Monate (Spanne: 22,0 Tage bis 4,0+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei keinem der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Hyperthyreose klang bei 80,0 % der Patienten ab.

##### Thyreoiditis:

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,8 % der Patienten eine Thyreoiditis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,2 %) und vom Grad 2 (0,6 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 2,0 Monate (Spanne: 20,0 Tage bis 20,6 Monate). Die mediane Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen war auf Grundlage der derzeit verfügbaren Daten nicht auswertbar (Spanne: 22,0 Tage bis 23,1+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Tislelizumab wurde bei keinem Patienten dauerhaft abgesetzt und die Behandlung mit Tislelizumab wurde bei 0,1 % der Patienten unterbrochen. Thyreoiditis klang bei 16,7 % der Patienten ab.

#### Nebenniereninsuffizienz

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,3 % der Patienten eine Nebenniereninsuffizienz auf, darunter Ereignisse vom Grad 2 (0,1 %), Grad 3 (0,1 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 3,1 Monate (Spanne: 1,3 Monate bis 11,6 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen der Erkrankung war auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten nicht auswertbar (Spanne: 1,0 Monate bis 6,5+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Tislelizumab wurde bei keinem Patienten dauerhaft abgesetzt und die Behandlung mit Tislelizumab wurde bei 0,2 % der Patienten unterbrochen. Nebenniereninsuffizienz klang bei 25,0 % der Patienten ab.

#### *Hypophysitis*

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat Hypopituitarismus (Grad 2) bei 0,1 % der Patienten auf.

#### *Diabetes mellitus Typ 1*

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,4 % der Patienten Diabetes mellitus Typ 1 auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,1 %) und Grad 3 (0,3 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 2,5 Monate (Spanne: 33,0 Tage bis 13,8 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen war auf Grundlage der derzeit verfügbaren Daten nicht auswertbar (Spanne: 4,0 Tage bis 19,9+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,1 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Diabetes mellitus Typ 1 klang bei 16,7 % der Patienten ab.

#### *Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten bei 0,7 % der Patienten immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung auf, darunter Ereignisse vom Grad 2 (0,3 %), Grad 3 (0,2 %), Grad 4 (0,1 %) und Grad 5 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 1,2 Monate (Spanne: 3,0 Tage bis 5,8 Monate). Die mediane Dauer vom Beginn bis zum Abklingen betrug 1,9 Monate (Spanne: 3,0+ Tage bis 16,2+ Monate). + kennzeichnet eine zensierte Beobachtung mit laufenden Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse. Bei 0,3 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,2 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung klang bei 50,0 % der Patienten ab.

#### *Immunvermittelte Myokarditis*

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, trat bei 0,5 % der Patienten eine immunvermittelte Myokarditis auf, darunter Ereignisse vom Grad 1 (0,1 %), Grad 2 (0,1 %), Grad 3 (0,2 %) und Grad 4 (0,1 %).

Die mediane Zeit zwischen der ersten Dosis und dem Auftreten des Ereignisses betrug 1,6 Monate (Spanne: 14,0 Tage bis 6,1 Monate), und die mittlere Dauer vom Auftreten bis zum Abklingen des Ereignisses betrug 5,1 Monate (Spanne: 4,0 Tage bis 7,6 Monate). Bei 0,3 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,2 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen. Myokarditis klang bei 57,1 % der Patienten ab.

#### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Bei Patienten, die mit Tislelizumab als Monotherapie behandelt wurden, traten bei 3,5 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen auf, darunter Ereignisse vom Grad 3 (0,3 %). Bei 0,1 % der Patienten wurde Tislelizumab dauerhaft abgesetzt und bei 0,5 % der Patienten wurde die Behandlung mit Tislelizumab unterbrochen.



### Laborauffälligkeiten

Bei Patienten, die mit Tislelizumab-Monotherapie behandelt wurden, war der Anteil derer, bei denen eine Veränderung vom Ausgangswert hin zu einer Laborwertabweichung vom Grade 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 0,1 % für erhöhtes Hämoglobin, 4,4 % für erniedrigtes Hämoglobin, 0,9 % für erniedrigte Leukozyten, 8,5 % für erniedrigte Lymphozyten, 1,7 % für erniedrigte Neutrophile, 1,1 % für erniedrigte Thrombozyten, 2,0 % für erhöhte Alanin-Aminotransferase, 0,4 % für erniedrigtes Albumin, 2,3 % für erhöhte alkalische Phosphatase, 3,2 % für erhöhte Aspartat-Aminotransferase, 2,2 % für erhöhtes Bilirubin, 2,0 % für erhöhte Kreatinkinase, 0,9 % für erhöhtes Kreatinin, 0,9 % für erhöhtes Kalium, 2,2 % für erniedrigtes Kalium, 0,1 % für erhöhtes Natrium, 5,7 % für erniedrigtes Natrium.

### Immunogenität

Von 1 916 Patienten, die mit der empfohlenen Dosis von 200 mg einmal alle drei Wochen behandelt wurden und die hinsichtlich Anti-Drug-Antikörper (ADA) auswertbar waren, wurden 18,3 % der Patienten positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Bei 0,9 % der Patienten wurden neutralisierende Antikörper (*neutralising antibodies*, NAbs) nachgewiesen. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass der ADA-Status eine statistisch signifikante Kovariate für die Clearance war; das Vorhandensein therapiebedingter ADA gegen Tislelizumab scheint jedoch keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder Wirksamkeit zu haben.

Bei den ADA-auswertbaren Patienten wurden in der ADA-positiven Population im Vergleich zur ADA-negativen Population die folgenden Raten an Nebenwirkungen beobachtet: Grad  $\geq 3$  Nebenwirkungen 50,9 % gegenüber 39,3 %, schwerwiegende Nebenwirkungen 37,1 % gegenüber 29,7 %, Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führten, 10,8 % gegenüber 10,2 %. Patienten, die therapiebedingte ADAs entwickelten, wiesen bei Studienbeginn tendenziell einen schlechteren Gesundheitszustand und schwerere Krankheitsmerkmale auf, was die Interpretation der Sicherheitsanalyse erschweren kann. Die verfügbaren Daten lassen keine eindeutigen Schlüsse auf mögliche Nebenwirkungsmuster zu.

### Ältere Patienten

Insgesamt wurden unter Tislelizumab-Monotherapie keine Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit zwischen Patienten im Alter von < 65 Jahren und Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren festgestellt. Die Daten für Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen für diese Gruppe zu ziehen.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Informationen über eine Überdosierung mit Tislelizumab vor. Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, und es sollte unverzüglich eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FF09

#### Wirkmechanismus

Tislelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G4(IgG4)-Antikörper gegen PD-1, der an die extrazelluläre Domäne des humanen PD-1 bindet. Er blockiert kompetitiv die Bindung von PD-L1 und PD-L2, hemmt die PD-1-vermittelte negative Signalübertragung und steigert die funktionelle Aktivität von T-Zellen in zellbasierten *In-vitro*-Tests.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (OSCC)

###### BGB-A317-302

BGB-A317-302 war eine randomisierte, kontrollierte, offene, globale Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Tislelizumab versus Chemotherapie bei Patienten mit nicht resezierbarem, rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem OSCC, bei denen die Krankheit während oder nach einer vorherigen systemischen Behandlung fortgeschritten war. Die Patienten wurden unabhängig vom PD-L1-Expressionslevel im Tumor in die Studie aufgenommen. Sofern verfügbar, wurden die entnommenen archivierten/frischen Tumorgewebeproben retrospektiv auf den PD-L1-Expressionsstatus untersucht. Die PD-L1-Expression wurde in einem Zentrallabor mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay untersucht, der PD-L1-Färbung sowohl auf Tumor- als auch auf tumorassoziierten Immunzellen identifiziert.

Die Studie schloss Patienten mit vorheriger Behandlung mit einem Anti-PD-1-Inhibitor und mit Tumorinvasion in die dem Ösophagus benachbarten Organe (z. B. Aorta oder Atemwege) aus.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Asien [ohne Japan], Japan bzw. USA/EU), ECOG-PS (0 bzw. 1) und Chemotherapieoption (Paclitaxel, Docetaxel bzw. Irinotecan) nach Wahl des Prüfarztes (*investigator's choice of chemotherapy*, ICC). Die Wahl der ICC wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung festgelegt.

Die Patienten wurden randomisiert (1:1) zu Tislelizumab 200 mg alle 3 Wochen oder eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (ICC), die aus den folgenden Medikamenten ausgewählt wurde und die alle intravenös verabreicht wurden:

- Paclitaxel 135 bis 175 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, verabreicht alle 3 Wochen (auch in Dosen von 80 bis 100 mg/m<sup>2</sup> nach einem wöchentlichen Schema gemäß den lokalen und/oder länderspezifischen Leitlinien für die Standardbehandlung), oder
- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, verabreicht alle 3 Wochen, oder
- Irinotecan 125 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 8, verabreicht alle 3 Wochen.

Die Patienten wurden mit Tevimbra oder einer der ICC behandelt, bis ein Progress der Erkrankung nach der Beurteilung des Prüfarztes gemäß RECIST Version 1.1 oder eine inakzeptable Toxizität auftrat.

Die Tumoruntersuchungen wurden in den ersten 6 Monaten alle 6 Wochen und danach alle 9 Wochen durchgeführt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) in der *Intent-to-treat* (ITT)-Population. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren OS im PD-L1-Positiv-Analyseset (PD-L1-Score des visuell geschätzten *Combined Positive Score*, jetzt bekannt als *Tumour Area Positivity* [TAP] Score [PD-L1-Score]  $\geq 10$  %), Objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR), progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS) und Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR), wie vom Prüfarzt nach RECIST v1.1 beurteilt.

Insgesamt wurden 512 Patienten eingeschlossen und zu Tislelizumab (n = 256) oder ICC (n = 256; Paclitaxel [n = 85], Docetaxel [n = 53] oder Irinotecan [n = 118]) randomisiert. Von den 512 Patienten hatten 142 (27,7 %) einen PD-L1-Score  $\geq 10$  %, 222 (43,4 %) hatten einen PD-L1-Score  $< 10$  % und 148 (28,9 %) hatten einen unbekanntem Baseline-PD-L1-Status.

Die Ausgangsmerkmale der Studienpopulation waren: medianes Alter 62 Jahre (Spanne: 35 bis 86), 37,9 % 65 Jahre oder älter; 84 % männlich; 19 % Weiße und 80 % Asiaten; 25 % mit einem ECOG-PS von 0 und 75 % mit einem ECOG-PS von 1. Fünfundneunzig Prozent der Studienpopulation hatten zum Studienbeginn eine metastasierte Erkrankung. Alle Patienten hatten mindestens eine vorangegangene Chemotherapie zur Krebsbehandlung erhalten, wobei es sich bei 97 % der Patienten um eine platinbasierte Kombinationschemotherapie handelte.

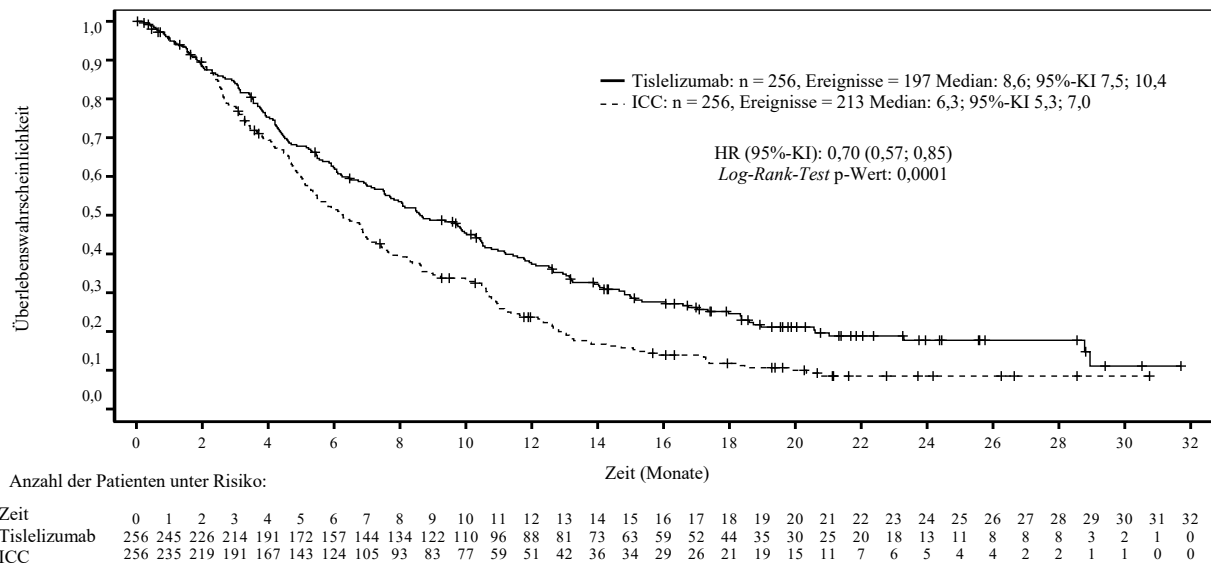
BGB-A317-302 zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für Patienten, die in den Tislelizumab-Arm randomisiert wurden, im Vergleich zum ICC-Arm. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode betrug 20,8 Monate im Tislelizumab-Arm und 21,1 Monate im ICC-Arm.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 3 und Abbildung 1 dargestellt.

**Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse der BGB-A317-302**

Endpunkt	Tevimbra (N = 256)	Chemotherapie (N = 256)
<b>OS</b>		
Todesfälle, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Median, (Monate) <sup>a</sup> (95%-KI)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Hazard Ratio (95%-KI) <sup>b</sup>	0,70 (0,57; 0,85)	
p-Wert <sup>c</sup>	p = 0,0001	
<b>PFS beurteilt durch den Prüfarzt<sup>d</sup></b>		
Krankheitsprogression oder Tod, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Median, (Monate) (95%-KI)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,83 (0,67; 1,01)	
<b>ORR mit Bestätigung durch den Prüfarzt<sup>d</sup></b>		
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)
Mediane Dauer des Ansprechens mit Bestätigung durch den Prüfarzt (Monate) (95%-KI)	10,3 (6,5; 13,2)	6,3 (2,8; 8,5)
OS = Gesamtüberleben ( <i>overall survival</i> ); KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben ( <i>progression-free survival</i> ); ORR = Objektive Ansprechrate ( <i>objective response rate</i> ); CR = vollständiges Ansprechen ( <i>complete response</i> ); PR = partielles Ansprechen ( <i>partial response</i> ); SD = stabile Erkrankung ( <i>stable disease</i> )		
<sup>a</sup> Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode.		
<sup>b</sup> Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, das die Behandlung als Kovariate einschließt und nach Baseline-ECOG-Status und Wahl der Chemotherapie durch den Prüfarzt stratifiziert ist.		
<sup>c</sup> Basierend auf einem einseitigen <i>Log-Rank-Test</i> , stratifiziert nach ECOG-Performance-Status und der Wahl der Chemotherapie durch den Prüfarzt.		
<sup>d</sup> Basierend auf Ad-hoc-Analyse.		

**Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve des OS der BGB-A317-302 (ITT-Analyseset)**



#### Wirksamkeit und PD-L1-Subgruppen:

In einer präspezifizierte Analyse des OS in der PD-L1-positiven Subgruppe (PD-L1-Score  $\geq 10\%$ ) betrug die stratifizierte *Hazard Ratio* (HR) für OS 0,49 (95%-KI: 0,33 bis 0,74), mit einem p-Wert von 0,0003 basierend auf dem 1-seitigen stratifizierten *Log-Rank-Test*. Die mediane Überlebenszeit betrug 10,0 Monate (95%-KI: 8,5 bis 15,1 Monate) bzw. 5,1 Monate (95%-KI: 3,8 bis 8,2 Monate) für den Tislelizumab- bzw. den ICC-Arm.

In der PD-L1-negativen Subgruppe (PD-L1-Score  $< 10\%$ ) betrug die stratifizierte HR für OS 0,83 (95%-KI: 0,62 bis 1,12), mit einem medianen Gesamtüberleben von 7,5 Monaten (95%-KI: 5,5 bis 8,9 Monate) bzw. 5,8 Monaten (95%-KI: 4,8 bis 6,9 Monate) für den Tislelizumab- bzw. den ICC-Arm.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tislelizumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung maligner Neoplasien (mit Ausnahme des Zentralnervensystems, des hämatopoetischen und lymphoiden Gewebes) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik (PK) von Tislelizumab wurde anhand einer Populations-PK-Analyse mit Konzentrationsdaten von 2 596 Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen charakterisiert, die Tislelizumab-Dosen von 0,5 bis 10 mg/kg alle 2 Wochen, 2,0 und 5,0 mg/kg alle 3 Wochen und 200 mg alle 3 Wochen erhielten.

Die Zeit bis zum Erreichen von 90 % des *Steady-State*-Spiegels beträgt nach einer 200-mg-Dosis alle 3 Wochen etwa 84 Tage (12 Wochen), und der *Steady-State*-Kumulationsquotient der Tislelizumab-PK-Exposition ist etwa das 2-Fache.

#### Resorption

Tislelizumab wird intravenös verabreicht und ist daher sofort und vollständig bioverfügbar.

## Verteilung

Eine Populations-PK-Analyse zeigt, dass das Verteilungsvolumen im *Steady-State* 6,42 l beträgt, was typisch für monoklonale Antikörper mit begrenzter Verteilung ist.

## Biotransformation

Es wird erwartet, dass Tislelizumab über katabole Wege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

## Elimination

Auf der Grundlage einer Populations-PK-Analyse betrug die Clearance von Tislelizumab 0,153 l/Tag mit einer interindividuellen Variabilität von 26,3 %, und das geometrische Mittel der terminalen Halbwertszeit betrug etwa 23,8 Tage mit einem Variationskoeffizienten (*coefficient variation, CV*) von 31 %.

## Linearität/Nicht-Linearität

Bei den Dosierungsschemata von 0,5 mg/kg bis 10 mg/kg einmal alle 2 oder 3 Wochen (einschließlich 200 mg einmal alle 3 Wochen) wurde beobachtet, dass die PK von Tislelizumab linear verläuft und die Exposition dosisproportional ist.

## Besondere Patientengruppen

Die Auswirkungen verschiedener Kovariaten auf die PK von Tislelizumab wurden in Populations-PK-Analysen untersucht. Die folgenden Faktoren hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Tislelizumab-Exposition: Alter (Spanne 18 bis 90 Jahre), Gewicht (Spanne 32 bis 130 kg), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit (Weiße, Asiaten und andere), leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $[Cl_{Kr}] \geq 30$  ml/min), leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin  $\leq 3$ -mal ULN und jegliche AST) und Tumorlast.

### *Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

Es wurden keine speziellen Studien mit Tislelizumab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. In den Populations-PK-Analysen von Tislelizumab wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Clearance von Tislelizumab zwischen Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ( $Cl_{Kr}$  60 bis 89 ml/min, n = 1 046) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ( $Cl_{Kr}$  30 bis 59 ml/min, n = 320) und Patienten mit normaler Nierenfunktion ( $Cl_{Kr} \geq 90$  ml/min, n = 1 223) festgestellt. Leichte und mittelschwere Nierenfunktionsstörungen hatten keine Auswirkungen auf die Exposition mit Tislelizumab (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (n = 5) ist die Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tislelizumab nicht eindeutig nachgewiesen.

### *Patienten mit Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine speziellen Studien mit Tislelizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. In den Populations-PK-Analysen von Tislelizumab wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Clearance von Tislelizumab zwischen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin  $\leq$  ULN und AST  $>$  ULN oder Bilirubin  $>$  1,0 bis 1,5 x ULN und beliebige AST, n = 396) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin  $>$  1,5 bis 3 x ULN und beliebige AST; n = 12) und Patienten mit normaler Leberfunktion (Bilirubin  $\leq$  ULN und AST = ULN, n = 2 182) festgestellt (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin  $>$  3 x ULN und jegliche AST, n = 2) ist die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tislelizumab nicht bekannt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen mit intravenöser Verabreichung mit Dosen von 3, 10, 30 oder 60 mg/kg alle 2 Wochen über 13 Wochen (7 Verabreichungen) wurden bei Dosen bis zu 30 mg/kg alle 2 Wochen keine offensichtliche behandlungsbedingte Toxizität und keine histopathologischen Veränderungen beobachtet, was dem 4,3- bis 6,6-Fachen der Exposition beim Menschen mit der klinischen Dosis von 200 mg entspricht.

Mit Tislelizumab wurden keine Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität oder zur Fertilität bei Tieren durchgeführt.

Es wurden keine Studien zur Untersuchung des karzinogenen oder genotoxischen Potenzials von Tislelizumab durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumcitrat (Ph.Eur.)  
Citronensäure-Monohydrat  
Histidinhydrochlorid-Monohydrat  
Histidin  
Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.)  
Polysorbat 20  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Nicht angebrochene Durchstechflasche

3 Jahre.

#### Nach Anbruch

Nach erstmaligem Öffnen muss das Arzneimittel verdünnt und sofort infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6 für Anweisungen zum Verdünnen des Arzneimittels vor der Verabreichung).

#### Nach der Herstellung der Infusionslösung

Tevimbra enthält kein Konservierungsmittel. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Die 24 Stunden umfassen die gekühlte Lagerung (2 °C bis 8 °C) der verdünnten Lösung für nicht mehr als 20 Stunden, die Zeit, die für die Rückkehr zur Raumtemperatur (25 °C oder darunter) erforderlich ist, und die Zeit für die Durchführung der Infusion innerhalb von 4 Stunden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Tevimbra Konzentrat befinden sich in einer klaren Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit einem grauen Chlorbutyl-Stopfen mit FluroTec-Beschichtung und einer Verschlusskappe mit Flip-off-Scheibe.

Tevimbra ist in Einzelpackungen mit 1 Durchstechflasche und in Mehrfachpackungen mit 2 (2 Packungen à 1) Durchstechflaschen erhältlich.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die verdünnte Infusionslösung muss von einer medizinischen Fachkraft unter Anwendung aseptischer Techniken hergestellt werden.

### Herstellung der Infusionslösung

- Für jede Dosis werden zwei Durchstechflaschen mit Tevimbra benötigt.
- Nehmen Sie die Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank und achten Sie darauf, sie nicht zu schütteln.
- Untersuchen Sie jede Durchstechflasche vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Wenn die Lösung trübe ist, oder wenn sichtbare Partikel oder Verfärbungen zu beobachten sind, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.
- Drehen Sie die Durchstechflaschen vorsichtig um, ohne sie zu schütteln. Entnehmen Sie die Lösung aus den beiden Durchstechflaschen (insgesamt 200 mg in 20 ml) mit einer Spritze und füllen Sie sie in einen intravenösen Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 2 bis 5 mg/ml herzustellen. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen, um Schaumbildung oder übermäßige Scherung der Lösung zu vermeiden.

### Verabreichung

- Verabreichen Sie die verdünnte Lösung von Tevimbra als Infusion über einen intravenösen Zugang mit einem sterilen, pyrogenfreien 0,2-µm- oder 0,22-µm-*Inline*- oder *Add-on*-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität und mit einer Oberfläche von etwa 10 cm<sup>2</sup>.
- Die erste Infusion muss über 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über 30 Minuten verabreicht werden.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

- Tevimbra darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden.
- Die intravenöse Leitung muss am Ende der Infusion gespült werden.
- Verwerfen Sie den in der Durchstechflasche verbliebenen nicht verwendeten Rest.
- Durchstechflaschen mit Tevimbra sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

#### Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

BeiGene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irland  
Tel.: +353 1 566 7660  
E-Mail: [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/23/1758/001-002

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift der Hersteller, (die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind)

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### **• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Tevimbra in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Inhalt und Format der Patientenkarte, einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Die Patientenkarte zielt darauf ab, das Bewusstsein der Patienten für die Anzeichen und Symptome zu erhöhen, die für die frühzeitige Erkennung/Identifizierung möglicher immunvermittelter Nebenwirkungen relevant sind, und sie darüber zu informieren, wann sie einen Arzt aufsuchen sollten. Sie enthält auch Aufforderungen zur Eingabe der Kontaktdaten des Arztes und zur Benachrichtigung anderer Ärzte, dass der Patient mit Tevimbra behandelt wird. Die Patientenkarte ist so konzipiert, dass der Patient sie stets bei sich trägt und sie allen medizinischen Fachkräften, die ihm helfen können, vorlegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Tevimbra vermarktet wird, alle medizinischen Fachkräfte und Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie Tevimbra verschreiben und anwenden, Zugang zu der über die medizinischen Fachkräfte verbreitete Patientenkarte haben bzw. diese erhalten.

Die Patientenkarte muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen) und infusionsbedingten Reaktionen sowie der Wichtigkeit einer sofortigen Benachrichtigung des behandelnden Arztes, wenn Symptome auftreten.
- Hinweis auf die Wichtigkeit, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Konsultation ihrer medizinischen Fachkraft selbst zu behandeln.
- Hinweis auf die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer bei sich zu tragen und sie bei allen Arztbesuchen bei anderen medizinischen Fachkräften (z. B. bei Notfällen) vorzulegen.
- Warnhinweis, die das medizinische Fachpersonal, das den Patienten behandelt, jederzeit, auch in Notfällen, darüber informiert, dass der Patient mit Tevimbra behandelt wird.
- Erinnerung, dass alle bekannten oder vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) auch den örtlichen Aufsichtsbehörden gemeldet werden können.
- Die Kontaktdaten des Tevimbra-verschreibenden Arztes.

Die Patientenkarte erinnert die Patienten an die wichtigsten Symptome, die dem Arzt sofort gemeldet werden müssen.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Tislelizumab

#### 2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab (100 mg/10 ml).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche  
100 mg/10 ml

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.  
Einmalige Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/23/1758/001

1 Durchstechflasche

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON VON MEHRFACHPACKUNGEN (EINSCHLISSLICH BLUE-BOX)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Tislelizumab

#### 2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab (100 mg/10 ml).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Mehrfachpackung: 2 (2 x 1) Durchstechflaschen

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.  
Einmalige Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) Durchstechflaschen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ZWISCHENKARTON VON MEHRFACHPACKUNGEN (OHNE BLUE-BOX)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Tislelizumab

#### 2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab (100 mg/10 ml).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.  
Einmalige Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

BeiGene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) Durchstechflaschen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tevimbra 100 mg steriles Konzentrat  
Tislelizumab

**2. WIRKSTOFF**

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Tislelizumab (100 mg/10 ml).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält außerdem: Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

100 mg/10 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

i.v. nach Verdünnung  
Einmalige Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

BeiGene Ireland Limited

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/23/1758/001

EU/1/23/1758/002

1 Durchstechflasche

2 (2 x 1) Durchstechflaschen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Tislelizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Es ist wichtig, dass Sie die Patientenkarte während der Behandlung bei sich tragen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tevimbra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tevimbra beachten?
3. Wie wird Tevimbra angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tevimbra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Tevimbra und wofür wird es angewendet?

Tevimbra ist ein Krebsmedikament, das den Wirkstoff Tislelizumab enthält. Dabei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper. Dies ist eine Art von Protein, das ein bestimmtes Ziel im Körper, den sogenannten „*Programmed-Death-1-Rezeptor*“ (PD-1), erkennen und daran binden soll. Dieser Rezeptor befindet sich auf der Oberfläche von T- und B-Zellen (Arten von weißen Blutkörperchen, die Teil des Immunsystems, der natürlichen Abwehr des Körpers, sind). Wenn PD-1 durch Krebszellen aktiviert wird, kann es die Aktivität der T-Zellen ausschalten. Durch die Blockierung von PD-1 verhindert Tevimbra, dass es die T-Zellen ausschaltet. Dies hilft Ihrem Immunsystem bei der Bekämpfung des Krebses.

Tevimbra wird bei Erwachsenen eingesetzt zur Behandlung von:

- einer bestimmten Art von Speiseröhrenkrebs, dem sogenannten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Speiseröhre), der in andere Teile des Körpers gestreut hat, bereits mit einer Krebstherapie behandelt wurde und nicht durch eine Operation entfernt werden kann.

Wenn Sie Fragen dazu haben, wie Tevimbra wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tevimbra beachten?

##### Tevimbra darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen Tislelizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Tevimbra bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie Folgendes haben oder hatten:

- Autoimmunerkrankung (eine Erkrankung, bei der das körpereigene Abwehrsystem normale Zellen angreift)
- Entzündung der Leber (Hepatitis) oder andere Lebererkrankungen
- Entzündung der Niere (Nephritis)
- Lungenentzündung (Pneumonie) oder Entzündung des Lungengewebes aufgrund nicht-infektiöser Ursachen (Pneumonitis)
- Entzündung des Dickdarms (Kolitis)
- Schweren Ausschlag
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen (einschließlich Nebenniere, Hirnanhangdrüse und Schilddrüse)
- Diabetes mellitus Typ 1
- Solides Organtransplantat
- Infusionsbedingte Reaktion

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Tevimbra bei Ihnen angewendet wird.

### Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen

Tevimbra kann schwerwiegende Nebenwirkungen haben, die manchmal lebensbedrohlich werden und zum Tod führen können. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn während der Behandlung mit Tevimbra eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt:

- Entzündung der Leber (Hepatitis) und andere Leberprobleme
- Entzündung der Niere (Nephritis)
- Entzündung der Lunge (Pneumonitis)
- Entzündung des Dickdarms (Kolitis)
- Schwere Hautreaktionen (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)): Zu den Symptomen können Fieber, grippeähnliche Symptome, Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung auf der Haut oder Geschwüre im Mund oder auf anderen Schleimhäuten gehören
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen (insbesondere der Nebenniere, der Hirnanhangdrüse oder der Schilddrüse): Zu den Symptomen können schneller Herzschlag, extreme Müdigkeit, Gewichtszunahme oder -abnahme, Schwindelgefühl oder Ohnmacht, Haarausfall, Kältegefühl, Verstopfung, nicht abklingende oder ungewöhnliche Kopfschmerzen gehören
- Diabetes mellitus Typ 1
- Infusionsbedingte Reaktion
- Entzündung der Muskeln (Myositis)
- Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis)
- Entzündung der Gelenke (Arthritis)
- Entzündliche Erkrankung, die zu Muskelschmerzen und Steifigkeit, insbesondere in den Schultern und Hüften, führt (Polymyalgia rheumatica): Symptome können Schmerzen in den Schultern, im Nacken, in den Oberarmen, im Gesäß, in den Hüften oder in den Oberschenkeln, Steifigkeit in den betroffenen Bereichen, Schmerzen oder Steifigkeit in den Handgelenken, Ellbogen oder Knien sein.
- Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis)
- Entzündung der Nerven: Symptome können Schmerzen, Schwäche und Lähmung in den Gliedmaßen sein (Guillain-Barré-Syndrom).

- Weitere Informationen zu den Symptomen der oben genannten Erkrankungen finden Sie in Abschnitt 4 („Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen oder Bedenken haben.



### **Patientenkarte**

Die wichtigsten Informationen aus dieser Packungsbeilage finden Sie auch in der Patientenkarte, die Sie von Ihrem Arzt erhalten haben. Es ist wichtig, dass Sie die Patientenkarte stets bei sich tragen und sie bei Anzeichen und Symptomen, die auf immunvermittelte Nebenwirkungen (siehe oben unter „Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen“) hinweisen, einer medizinischen Fachkraft vorlegen, damit eine schnelle Diagnose und eine angemessene Behandlung erfolgen können.

### **Überwachung während Ihrer Behandlung mit Tevimbra**

Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung regelmäßige Untersuchungen durchführen (Leberfunktionstests, Nierenfunktionstests, Röntgenuntersuchungen).

Ihr Arzt wird außerdem vor und während der Behandlung mit Tevimbra regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen, um den Blutzucker- und Hormonspiegel in Ihrem Körper zu überwachen. Dies ist notwendig, weil der Blutzucker- und Hormonspiegel durch Tevimbra beeinflusst werden kann.

### **Kinder und Jugendliche**

Tevimbra darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

### **Anwendung von Tevimbra zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies gilt auch für pflanzliche Arzneimittel und Arzneimittel, die ohne Rezept erhältlich sind.

Informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Ihr Immunsystem unterdrücken, einschließlich Kortikosteroide (wie Prednison), da diese Arzneimittel die Wirkung von Tevimbra beeinträchtigen können. Sobald Sie jedoch mit der Behandlung mit Tevimbra begonnen haben, kann Ihr Arzt Ihnen Kortikosteroide verabreichen, um mögliche Nebenwirkungen zu verringern.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Tevimbra darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, Ihr Arzt verschreibt es Ihnen ausdrücklich. Die Auswirkungen von Tevimbra bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt, aber es ist möglich, dass der Wirkstoff Tislelizumab ein ungeborenes Kind schädigen kann.

- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der Behandlung mit Tevimbra und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Tevimbra eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, informieren Sie Ihren Arzt.

Es ist nicht bekannt, ob Tevimbra in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn Sie stillen, informieren Sie Ihren Arzt. Sie dürfen während der Anwendung von Tevimbra und mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Tevimbra nicht stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Tevimbra hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Müdigkeit oder Schwächegefühl sind mögliche Nebenwirkungen von Tevimbra. Führen Sie nach der Verabreichung von Tevimbra kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nicht sicher sind, dass es Ihnen gut geht.

### **Tevimbra enthält Natrium**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine natriumarme (salzarme) Diät einhalten müssen, bevor Sie Tevimbra erhalten. Dieses Arzneimittel enthält 1,6 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro ml Konzentrat. Eine einzelne Infusion von Tevimbra enthält 32 mg Natrium in zwei 10-ml-Durchstechflaschen. Dies entspricht 1,6 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

### **3. Wie wird Tevimbra angewendet?**

Tevimbra wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer ambulanten Praxis unter der Aufsicht eines erfahrenen Arztes verabreicht.

- Die übliche Dosis von Tevimbra, die alle 3 Wochen als intravenöse Infusion (Venentropf) verabreicht wird, beträgt 200 mg.
- Die erste Dosis von Tevimbra wird Ihnen als Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Wenn Sie die erste Dosis gut vertragen, kann die nächste Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben werden.
- Ihr Arzt wird entscheiden, wie viele Behandlungen Sie benötigen.

### **Wenn Sie eine Dosis von Tevimbra versäumen**

- Rufen Sie Ihren Arzt sofort an, um einen neuen Termin zu vereinbaren.
- Es ist sehr wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels auslassen.

### **Wenn Sie die Anwendung von Tevimbra abbrechen**

Mit dem Abbruch der Behandlung kann die Wirkung des Arzneimittels enden. Brechen Sie die Behandlung mit Tevimbra nicht ab, es sei denn, Sie haben dies mit Ihrem Arzt besprochen.

Wenn Sie weitere Fragen zu Ihrer Behandlung oder zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige der Nebenwirkungen von Tevimbra können schwerwiegend sein (siehe Auflistung unter „Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen“ in Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage). Wenn bei Ihnen eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt, **informieren Sie sofort Ihren Arzt**.

### **Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei alleiniger Verabreichung von Tevimbra berichtet:**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schilddrüsenunterfunktion, was zu Müdigkeit, Gewichtszunahme, Haut- und Haarveränderungen führen kann (Hypothyreose)
- Husten
- Ausschlag
- Juckreiz (Pruritus)
- Müdigkeit (Fatigue)
- Verringerter Appetit
- Schwäche, spontane Blutungen oder Blutergüsse und häufige Infektionen, Fieber, Schüttelfrost und Halsschmerzen (Anämie)

- Hoher Bilirubinspiegel im Blut, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen, der zu einer Gelbfärbung der Haut und Augen führen kann, was auf Leberprobleme hinweist
- Erhöhter Blutspiegel des Leberenzym Aspartat-Aminotransferase
- Erhöhter Blutspiegel des Leberenzym Alanin-Aminotransferase

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Lungenentzündung
- Durchfall
- Übelkeit
- Spontane Blutungen oder Blutergüsse (Thrombozytopenie)
- Häufige Infektionen, Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen oder Mundgeschwüre aufgrund von Infektionen (Neutropenie oder Lymphopenie)
- Übelkeit (Nausea), Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schmerzen auf der rechten Bauchseite, Gelbfärbung der Haut oder des weißen Teils des Augapfels, Benommenheit, dunkel gefärbter Urin, Blutungen oder blaue Flecken, die leichter als normal auftreten – mögliche Symptome für Leberprobleme (Hepatitis)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Kurzatmigkeit, Husten oder Brustkorbschmerz – mögliche Symptome von Lungenproblemen (Pneumonitis)
- Ermüdung, Schwellung im unteren Halsbereich, Schmerzen im vorderen Halsbereich – mögliche Symptome von Schilddrüsenproblemen (Thyreoiditis)
- Erhöhter Blutzuckerwert, Durst, Mundtrockenheit, häufigerer Harndrang, Müdigkeit, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, fruchtig riechender Atem, Atemnot und trockene oder gerötete Haut – mögliche Symptome einer Hyperglykämie
- Müdigkeit, Verwirrtheit, Muskelzuckungen, Krämpfe (Hyponatriämie)
- Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Herzrhythmusstörungen (Hypokaliämie)
- Schilddrüsenüberfunktion, die Hyperaktivität, Schwitzen, Gewichtsverlust und Durst verursachen kann (Hyperthyreose)
- Atemnot (Dyspnoe)
- Erhöhter Blutdruck (Hypertonie)
- Wunden oder Geschwüre im Mund mit Entzündung des Zahnfleisches (Stomatitis)
- Erhöhter Blutspiegel des Leberenzym alkalische Phosphatase
- Hoher Blutspiegel des Enzym Kreatinkinase
- Hoher Blutspiegel von Kreatinin

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Veränderungen in der Menge oder Farbe des Urins, Schmerzen beim Wasserlassen, Schmerzen in der Nierengegend – mögliche Symptome von Nierenproblemen (Nephritis)
- Durchfall oder häufigerer Stuhlgang als normal, schwarzer, teeriger, klebriger Stuhl, Blut oder Schleim im Stuhl, starke Schmerzen oder druckempfindlicher Bauch – mögliche Symptome von Darmproblemen (Kolitis)
- Starke Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, druckempfindlicher Bauch – mögliche Symptome von Problemen der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Hoher Blutzucker, mehr Hunger- oder Durstgefühl als normal, häufigeres Wasserlassen als normal – mögliche Symptome von Diabetes mellitus
- Muskelschmerzen, Steifigkeit, Schwäche, Brustkorbschmerz oder starke Müdigkeit – mögliche Symptome von Muskelproblemen (Myositis)
- Brustkorbschmerz, schneller oder abnormaler Herzschlag, Kurzatmigkeit in Ruhe oder bei Aktivität, Flüssigkeitsansammlung mit Schwellung der Beine, Knöchel und Füße, Müdigkeit – mögliche Symptome von Herzmuskelproblemen (Myokarditis)
- Gelenkschmerzen, Steifigkeit, Schwellungen oder Rötungen, eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke – mögliche Symptome von Gelenkproblemen (Arthritis)
- Augenrötung, Augenschmerzen und Schwellungen – mögliche Symptome von Problemen, die die mittlere Augenhaut, die Schicht unter der weißen Lederhaut des Augapfels, betreffen (Uveitis)

- Nebenniereninsuffizienz (Erkrankung, bei der die Nebennieren nicht genügend von bestimmten Hormonen produzieren)
- Entzündung der Nerven: Symptome können Schmerzen, Schwäche und Lähmung in den Gliedmaßen sein (Guillain-Barré-Syndrom)
- Schüttelfrost oder Zittern, Juckreiz oder Ausschlag, Hautrötung mit Hitzegefühl, Kurzatmigkeit oder pfeifendes Atemgeräusch (Giemen), Schwindelgefühl oder Fieber, die während der Infusion oder bis zu 24 Stunden nach der Infusion auftreten können – mögliche Symptome einer infusionsbedingten Reaktion
- Niedriger Leukozytenwert
- Hohe Werte von Hämoglobin, Kalium und Natrium
- Niedriger Albuminwert

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Brustkorbschmerz, Fieber, Husten, Herzrasen – mögliche Symptome von Problemen, die den Herzbeutel betreffen (Perikarditis)
- Häufige Kopfschmerzen, Sehstörungen (entweder Sehschwäche oder Doppelsehen), Ermüdung und/oder Schwäche, Verwirrtheit, erniedrigter Blutdruck, Schwindelgefühl – mögliche Symptome von Problemen der Hirnanhangdrüse (Hypophysitis)
- Juckende oder sich schälende Haut, Hautwunden – mögliche Symptome für schwere Hautreaktionen

**Die Anwendung von Tevimbra sollte abgebrochen und sofort ein Arzt aufgesucht werden, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:**

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Rötliche, nicht erhabene, Zielscheiben-ähnliche oder kreisförmige Flecken auf dem Rumpf, oft mit zentralen Blasen, Schälern der Haut, Geschwüre in Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen. Diesen schweren Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (SJS oder TEN)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Tevimbra aufzubewahren?**

Ihr Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal ist für die Aufbewahrung dieses Arzneimittels und die ordnungsgemäße Entsorgung des nicht verwendeten Produkts verantwortlich. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Tevimbra enthält kein Konservierungsmittel. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Die 24 Stunden umfassen die gekühlte Lagerung (2 °C bis 8 °C) der verdünnten Lösung für nicht mehr als 20 Stunden, die Zeit, die für die Rückkehr zur Raumtemperatur (25 °C oder darunter) erforderlich ist, und die Zeit für die Durchführung der Infusion innerhalb von 4 Stunden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden.

Bewahren Sie keine nicht verwendeten Reste der Infusionslösung zur späteren Verwendung auf. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Tevimbra enthält**

- Der Wirkstoff ist Tislelizumab. Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Tislelizumab.
- Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Tislelizumab in 10 ml Konzentrat.

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumcitrat (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 2, „Tevimbra enthält Natrium“), Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Tevimbra aussieht und Inhalt der Packung**

Tevimbra Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

Tevimbra ist in Einzelpackungen mit 1 Durchstechflasche und in Mehrfachpackungen mit 2 (2 Packungen à 1) Durchstechflaschen erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer:**

BeiGene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irland  
Tel.: +353 1 566 7660  
E-Mail: [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

### **Hersteller:**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Deutschland

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

### **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Tevimbra Durchstechflaschen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Tislelizumab.

Die verdünnte Infusionslösung muss von einer medizinischen Fachkraft unter Anwendung aseptischer Techniken hergestellt werden.

#### **Herstellung der Infusionslösung**

- Für jede Dosis werden zwei Durchstechflaschen mit Tevimbra benötigt.
- Nehmen Sie die Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank und achten Sie darauf, sie nicht zu schütteln.
- Untersuchen Sie jede Durchstechflasche vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Wenn die Lösung trübe ist oder wenn sichtbare Partikel oder Verfärbungen zu beobachten sind, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.
- Drehen Sie die Durchstechflaschen vorsichtig um, ohne sie zu schütteln. Entnehmen Sie die Lösung aus den beiden Durchstechflaschen (insgesamt 200 mg in 20 ml) mit einer Spritze und füllen Sie sie in einen intravenösen Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 2 bis 5 mg/ml herzustellen. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen, um Schaumbildung oder übermäßige Scherung der Lösung zu vermeiden.

#### **Verabreichung**

- Verabreichen Sie die verdünnte Tevimbra-Lösung als Infusion über einen intravenösen Zugang mit einem sterilen, pyrogenfreien 0,2- $\mu$ m- oder 0,22- $\mu$ m-*Inline*- oder *Add-on*-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität und mit einer Oberfläche von etwa 10 cm<sup>2</sup>.
- Die erste Infusion muss über 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über 30 Minuten verabreicht werden.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.
- Tevimbra darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden.
- Tevimbra enthält kein Konservierungsmittel. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Die 24 Stunden umfassen die gekühlte Lagerung (2 °C bis 8 °C) der verdünnten Lösung für nicht mehr als 20 Stunden, die Zeit, die für die Rückkehr zur Raumtemperatur (25 °C und darunter) erforderlich ist, und die Zeit für die Durchführung der Infusion innerhalb von 4 Stunden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.
- Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden.
- Verwerfen Sie den in der Durchstechflasche verbliebenen nicht verwendeten Rest.
- Die intravenöse Leitung muss am Ende der Infusion gespült werden.
- Tevimbra Durchstechflaschen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.