

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Tevimbra 100 mg innrennsliþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennsliþykkni, lausn inniheldur 10 mg tislelizumab.

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

Tislelizumab er einstofna mótefni sem er mannaðlagað að immúnóglóbúlín G4 (IgG4) afbrigði þar sem Fc-hluta hefur verið breytt, framleitt í erfðabreyttum eggjastokkafurum kíverskra hamstra.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af innrennsliþykkni, lausn inniheldur 0,069 mmól (eða 1,6 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennsliþykkni, lausn (sæft þykkni)

Tær eða aðeins ópallýsandi, litlaus eða aðeins gulleit lausn.

Sýrustig lausnarinnar er u.þ.b. 6,5 og osmólalstyrkur u.þ.b. 270 til 330 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Flöguþekjukrabbamein í vélinda

Tevimbra einlyfjameðferð er ætluð fullorðnum sjúklingum með óskurðtækt flöguþekjukrabbamein í vélinda sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum, eftir krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í krabbameinsmeðferð á að hefja meðferðina með Tevimbra og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Tevimbra er 200 mg, gefinn með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti.

Meðferðarlengd

Sjúklingar eiga að fá meðferð með Tevimbra þar til sjúkdómur ágerist eða eiturvekanir verða óásættanlegar.

Hlé gert á skömmtun eða meðferð hætt (sjá einnig kafla 4.4)

Ekki er ráðlagt að minnka skammta Tevimbra við einlyfjameðferð. Gera á hlé á meðferð með Tevimbra eða hætta meðferð eins og lýst er í töflu 1.

Nákvæmar leiðbeiningar um aðgerðir vegna ónæmistengdra aukaverkana eru í kafla 4.4.

Tafla 1 Ráðlagðar breytingar á meðferð með Tevimbra

Ónæmistengd aukaverkun	Alvarleiki ¹	Breytingar á meðferð Tevimbra
Millilivelslungnabólga	2. stigs	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	Endurtekin 2. stigs; 3. eða 4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Lifrabólga	ALAT eða ASAT >3 til 8 x ULN eða heildarbilirúbín >1,5 til 3 x ULN	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	ALAT eða ASAT >8 x ULN eða heildarbilirúbín >3 x ULN	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Útbrot	3. stigs	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Alvarlegar aukaverkanir í húð	Grunur um alvarlegar aukaverkanir í húð m.a. SJS eða TEN	Hlé gert á meðferð ^{2,3} Ef grunur er um SJS eða TEN á ekki að hefja meðferð á ný nema SJS/TEN hafi verið útilokað í samráði við viðeigandi sérfræðing.
	Staðfesting á alvarlegum aukaverkunum í húð m.a. SJS eða TEN	Meðferð hætt fyrir fullt og allt
Ristilbólga	2. eða 3. stigs	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	Endurtekin 3. stigs; 4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Vöðvabólga/rákvöðvalýsa	2. eða 3. stigs	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	Endurtekin 3. stigs; 4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Vanvirkni skjaldkirtils	2., 3. eða 4. stigs	Hægt er að ráða bót á vanvirkni skjaldkirtils með uppbótarmeðferð án þess að gera hlé á meðferð.
Ofvirkni skjaldkirtils	3. eða 4. stigs	Hlé gert á meðferð ² Við 3. eða 4. stigs tilvik sem hefur gengið til baka að stigi ≤ 2 og stjórn hefur náðst á með skjaldhamlandi meðferð, má íhuga ef við á áframhaldandi meðferð með Tevimbra þegar notkun barkstera hefur verið minnkuð smátt og smátt. Að öðrum kosti á að hætta meðferð.
Vanstarfsemi nýrnahetta	2. stigs	Íhuga á hlé á meðferð þar til stjórn hefur náðst með hormónauppbótarmeðferð.
	3. eða 4. stigs	Hlé gert á meðferð ³ Við 3. eða 4. stigs tilvik sem hefur gengið til baka að stigi ≤ 2 og stjórn hefur náðst á með hormónauppbótarmeðferð, má íhuga ef við á áframhaldandi meðferð með Tevimbra þegar notkun barkstera hefur verið minnkuð smátt og smátt. Að öðrum kosti á að hætta meðferð. ³

Heiladingulsbólga	2. stigs	Íhuga á hlé á meðferð þar til stjórn hefur náðst með hormónauppbótarmeðferð.
	3. eða 4. stigs	Hlé gert á meðferð ^{2,3} Við 3. eða 4. stigs tilvik sem hefur gengið til baka að stigi ≤ 2 og stjórn hefur náðst á með hormónauppbótarmeðferð, má íhuga ef við á áframhaldandi meðferð með Tevimbra þegar notkun barkstera hefur verið minnkuð smátt og smátt. Að öðrum kosti á að hætta meðferð. ³
Sykursýki af tegund 1	Sykursýki af tegund 1 með ≥ 3 . stigs blóðsykurshækkun (glúkósi >250 mg/dl eða $>13,9$ mmól/l) eða með ketónblóðsýringu	Hlé gert á meðferð Við 3. eða 4. stigs tilvik sem hefur gengið til baka að stigi ≤ 2 með insúlínmeðferð, má íhuga ef við á áframhaldandi meðferð með Tevimbra þegar jafnvægi á efnaskiptum hefur verið náð. Að öðrum kosti á að hætta meðferð.
Nýrnabólga ásamt vanstarfsemi nýrna	2. stigs (kreatínín $>1,5$ til 3 x upphafsgildi eða $>1,5$ til 3 x ULN)	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	3. stigs (kreatínín >3 x upphafsgildi eða >3 til 6 x ULN) eða 4. stigs (kreatínín >6 x ULN)	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Hjartavöðvabólga	2., 3. eða 4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Eiturverkanir á taugar	2. stigs	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	3. eða 4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Brisbólga	3. stigs brisbólga eða 3. eða 4. stigs aukið gildi amýlása eða lípasa í sermi (>2 x ULN)	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir	3. stigs	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	Endurtekin 3 stigs; 4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Aðrar aukaverkanir		
Innrennslistengd viðbrögð	1. stigs	Íhuga forgjafarlyf til að fyrirbyggja innrennslistengd viðbrögð. Hægja á innrennsli um 50%.
	2. stigs	Hlé gert á innrennsli. Hefja innrennsli á ný ef viðbrögðin hafa gengið til baka að 1. stigi og hægja á innrennsli um 50%.
	3. eða 4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt
<p>ALAT = alanín amínótransferasi, ASAT = aspartat amínótransferasi, SJS = Stevens-Johnson heilkenni, TEN = húðþekjudrepslos, ULN = efri mörk eðlilegra gilda</p> <p>¹ Stig eiturvekana er samkvæmt NCICTCAE v4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0). Stig heiladingulsbólgu er samkvæmt NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Meðferð hafin á ný hjá sjúklingum þegar aukaverkun hafði gengið alveg til baka eða að hluta (stig 0 til 1) þegar notkun barkstera hafði verið minnkuð smátt og smátt á a.m.k 1 mánuði. Meðferð hætt fyrir fullt og allt ef aukaverkun hefur ekki gengið alveg til baka eða að hluta innan 12 vikna frá því meðferð með barksterum hófst eða ekki mögulegt að minnka notkun prednisóns í ≤ 10 mg/dag (eða jafngildi þess) innan 12 vikna frá því meðferð með barksterum hófst.</p> <p>³ Ráðlagður upphafsskammtur prednisóns 1 til 2 mg/kg/dag eða jafngildi þess og skammtar síðan minnkaðir í ≤ 10 mg/dag (eða jafngildi þess) á a.m.k. 1 mánuði nema við millivefslungnabólgu þá er ráðlagður upphafsskammtur 2 til 4 mg/kg/dag.</p>		

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tevimbra hjá sjúklingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 4.8).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Upplýsingar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að ráðleggja skammta hjá þessum hóp (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi. Upplýsingar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að ráðleggja skammta hjá þessum hóp (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Tevimbra er eingöngu ætlað til notkunar í bláæð. Það á að gefa með innrennsli og ekki má gefa það hratt eða sem staka inndælingu í bláæð. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Fyrsta innrennslið á að gefa á 60 mínútum. Ef það þolist vel má gefa næstu innrennsli á 30 mínútum. Innrennslið á að gefa í bláæðaslöngu með sæfðri slöngusíu eða viðbættri síu án efna sem geta valdið hita hjá sjúklingi, með litla próteinbindingu 0,2 eða 0,22 míkron.

Ekki má blanda saman við önnur lyf eða gefa samtímis með sömu innrennisslöngu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sjúklingakort

Sjúklingar sem fá meðferð með Tevimbra eiga að fá sjúklingakort til upplýsinga um hættu á ónæmistengdum aukaverkunum meðan á meðferð með Tevimbra stendur (sjá einnig fylgiseðil).

Læknirinn verður að ræða við sjúklinginn um hættu á ónæmistengdum aukaverkunum meðan á meðferð með Tevimbra stendur.

Ónæmistengdar aukaverkanir

Greint hefur verið frá ónæmistengdum aukaverkunum m.a. banvænum tilvikum meðan á meðferð með tislelizumabi stendur (sjá kafla 4.8). Flest þessi tilvik gengu til baka þegar hlé var gert á meðferð með tislelizumabi, við gjöf barkstera og/eða stuðningsmeðferð. Einnig hefur verið greint frá ónæmistengdum aukaverkunum eftir síðasta skammt tislelizumabs. Ónæmistengdar aukaverkanir sem hafa áhrif á fleiri en eitt líffærakerfi geta komið samtímis fram.

Ef grunur er um ónæmistengdar aukaverkanir á að tryggja fullnægjandi mat til staðfestingar á uppruna eða útiloka aðrar orsakir m.a. sýkingar. Það fer eftir alvarleika aukaverkunarinnar hvort fresta eigi gjöf tislelizumabs og gefa barkstera (sjá kafla 4.2). Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum úr klínískum rannsóknum má íhuga gjöf annarra altækra ónæmisbælandi lyfja þegar ekki næst stjórn á ónæmistengdum aukaverkunum með notkun barkstera (sjá kafla 4.2 og 4.8). Þegar aukaverkanir ganga til baka að stigi ≤ 1 á að minnka notkun barkstera smátt og smátt á a.m.k. 1 mánuði.

Ónæmistengd millivefslungnabólga

Greint hefur verið frá ónæmistengdri millivefslungnabólgu m.a. banvænum tilvikum hjá sjúklingum sem fá tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna millivefslungnabólgu. Grunur um millivefslungnabólgu á að meta með myndgreiningu og útiloka á sýkingar og aðrar sjúkdómstengdar orsakir.

Ráða á bót á ónæmistengdri millivefslungnabólgu samkvæmt ráðlögðum breytingum á meðferð í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengd lifrabólga

Greint hefur verið frá ónæmistengdri lifrabólgu m.a. banvænum tilvikum hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna lifrabólgu og breytinga á lifrarstarfsemi. Gera á próf á lifrarstarfsemi við upphaf og reglulega meðan á meðferð stendur.

Ráða á bót á ónæmistengdri lifrabólgu samkvæmt ráðlögðum breytingum á meðferð í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengd húðviðbrögð

Greint hefur verið frá ónæmistengdum húðútbrotum eða húðbólgu hjá sjúklingum sem fá tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum ef grunur er um húðviðbrögð og útiloka aðrar orsakir. Samkvæmt alvarleika aukaverkana á húð á að gera hlé á meðferð með tislelizumabi eða hætta henni fyrir fullt og allt eins og ráðlagt er í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum í húð hjá sjúklingum sem fá tislelizumab m.a. verulegan regnbogaróða, Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna alvarlegra aukaverkana í húð (t.d. undanfaraeinkenni eins og hiti, flensulík einkenni, sár á slímhúð eða stigvaxandi húðútbrot) og útiloka aðrar orsakir. Ef grunur er um alvarlegar aukaverkanir í húð á að gera hlé á meðferð með tislelizumabi og vísa sjúklingi til sérfræðings fyrir mat og meðferð. Við staðfestingu á alvarlegum aukaverkunum í húð á að hætta meðferð með tislelizumabi fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengd ristilbólga

Greint hefur verið frá ónæmistengdri ristilbólgu oft með niðurgangi hjá sjúklingum sem hafa fengið tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna ristilbólgu. Útiloka á sýkingar og aðrar sjúkdómstengdar orsakir.

Ráða á bót á ónæmistengdri ristilbólgu samkvæmt ráðlögðum breytingum á meðferð í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Greint hefur verið frá ónæmistengdum innkirtlakvillum m.a. skjaldkirtilsröskunum, vanstarfsemi nýrnahetta, heiladingulsbólgu og sykursýki af tegund 1 hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab. Stuðningsaðgerðir geta verið nauðsynlegar en það fer eftir viðkomandi innkirtlaröskun. Langtíma hormónauppbótarmeðferð getur verið nauðsynleg þegar um ónæmistengda innkirtlakvilla er að ræða.

Ráða á bót á ónæmistengdum innkirtlakvillum samkvæmt ráðlögðum breytingum á meðferð í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Skjaldkirtilsraskanir

Greint hefur verið frá skjaldkirtilsröskunum m.a. skjaldkirtilsbólgu, vanvirkni skjaldkirtils og ofvirkni skjaldkirtils hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum (í upphafi meðferðar, reglulega meðan á meðferð stendur og eins og við á samkvæmt klínísku mati) með tilliti til breytinga á starfsemi skjaldkirtils og klínískra teikna og einkenna skjaldkirtilsraskana. Ráða má bót á vanvirkni skjaldkirtils með hormónauppbótarmeðferð án þess að gera hlé á meðferð og án barkstera. Ráða má bót á ofvirkni skjaldkirtils með einkennameðferð (sjá kafla 4.2).

Vanstarfsemi nýrnahetta

Greint hefur verið frá vanstarfsemi nýrnahetta hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna vanstarfsemi nýrnahetta. Hafa skal í huga að fylgjast með starfsemi nýrnahetta og athuga hormónagildi. Gefa á barkstera og hormónauppbót eins og við á klínískt (sjá kafla 4.2).

Heiladingulsbólga

Greint hefur verið frá heiladingulsbólgu hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna heiladingulsbólgu/vanstarfsemi heiladinguls. Hafa skal í huga að fylgjast með starfsemi heiladinguls og athuga hormónagildi. Gefa á barkstera og hormónauppbót eins og við á klínískt (sjá kafla 4.2).

Sykursýki af tegund 1

Greint hefur verið frá sykursýki af tegund 1 m.a. ketónblóðsýringu vegna sykursýki hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til blóðsykurshækkunar og annarra teikna og einkenna sykursýki. Gefa á insúlín við sykursýki af tegund I. Hjá sjúklingum með verulega blóðsykurshækkun eða ketónblóðsýringu (stig ≥ 3) á að gera hlé á meðferð með tislelizumabi og gefa blóðsykurslækkandi lyf (sjá kafla 4.2). Meðferð með tislelizumabi má hefja á ný þegar jafnvægi á efnaskiptum hefur verið náð.

Ónæmistengd nýrnabólga ásamt vanstarfsemi nýrna

Greint hefur verið frá ónæmistengdri nýrnabólgu ásamt vanstarfsemi nýrna hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til breytinga á nýrnastarfsemi (hækkað kreatínín í sermi) og útiloka aðrar orsakir vanstarfsemi nýrna.

Ráða á bót á ónæmistengdri nýrnabólgu ásamt vanstarfsemi nýrna samkvæmt ráðlögðum breytingum á meðferð í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir

Greint hefur verið frá öðrum klínískt mikilvægum ónæmistengdum aukaverkunum með tislelizumabi, vöðvabólgu, hjartavöðvabólgu, liðbólgu, fjölvöðvagigt, gollurshússbólgu og Guillain-Barré heilkenni (sjá kafla 4.8).

Ráða á bót á öðrum ónæmistengdum aukaverkunum samkvæmt ráðlögðum breytingum á meðferð í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Höfnun líffæraígræðslu

Greint hefur verið frá höfnun líffæraígræðslu eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu PD-1 hemla. Meðferð með tislelizumabi getur aukið hættu á líffærahöfnun hjá líffæraþegum. Meta á ávinning meðferðar með tislelizumabi á móti hættu á hugsanlegri líffærahöfnun hjá þessum sjúklingum.

Innrennslistengd viðbrögð

Greint hefur verið frá verulegum innrennslistengdum viðbrögðum (3. stig eða hærra) hjá sjúklingum sem fá tislelizumab eitt og sér (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna innrennslistengdra viðbragða.

Ráða á bót á innrennslistengdum viðbrögðum samkvæmt ráðlögðum breytingum á meðferð í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar sem eru útilokaðir frá klínískum rannsóknum

Sjúklingar með eftirfarandi sjúkdóm/ástand voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum: Upphafsstig ECOG færnistig hærra eða jafnt og 2; virk meinvörp í heila eða innanskúms; virkan sjálfsmæmissjúkdóm eða sögu um sjálfsmæmissjúkdóm sem gæti blossað upp; hvaða sjúkdóm sem er sem krefst altækrar meðferðar með barksterum (>10 mg/dag af prednisóni eða jafngildi þess) eða öðrum ónæmisbælandi lyfjum innan 14 daga fyrir rannsóknarmeðferð; virkan eða ómeðhöndlaðan HIV sjúkdóm; ómeðhöndlaðir berar lifrabólguveiru B eða C; sögu um millivefslungnasjúkdóm; gjöf lifandi bóluvefnis innan 14 daga fyrir rannsóknarmeðferð; sýkingu sem krefst altækrar meðferðar innan 14 daga fyrir rannsóknarmeðferð; sögu um verulegt ofnæmi við öðru einstofna mótiefni. Vegna þess að upplýsingar liggja ekki fyrir á að nota tislelizumab með varúð hjá þessum hópum eftir vandlegt mat á hugsanlegum einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu.

Sjúklingar á natríumskertu mataræði

Hver ml af lyfinu inniheldur 0,069 mmól (eða 1,6 mg) af natríum. Lyfið inniheldur 16 mg af natríum í hverju 10 ml hettuglasi sem jafngildir 0,8% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Tislelizumab er mannaðlagað einstofna mótiefni sem er hreinsað úr blóðrás með sundrunarferli. Vegna þessa hafa formlegar rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum ekki verið gerðar. Þar sem einstofna mótiefni umbrotta ekki fyrir tilstilli cytókróm P450 (CYP) ensíma eða annarra lyfjaumbrotsensíma er ekki gert ráð fyrir að hömlun eða virkjun þessara ensíma vegna lyfja sem gefin eru samhliða hafi áhrif á lyfjahlöndun tislelizumabs.

Forðast á notkun altækra barkstera og annarra ónæmisbælandi lyfja í upphafi áður en meðferð með tislelizumabi er hafin þar sem þau geta hugsanlega haft áhrif á lyfhrif og verkun, nema altækra barkstera í lifeðlisfræðilegum skömmtum (10 mg/dag af prednisóni eða jafngildi þess). Þó má nota altæka barkstera og önnur ónæmisbælandi lyf eftir að notkun tislelizumabs er hafin, við meðferð ónæmistengdra aukaverkana (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir

Tislelizumab á ekki að nota hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki öruggar getnaðarvarnir nema meðferð með tislelizumabi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota öruggar getnaðarvarnir (aðferðir sem leiða til þungunar í innan við 1% tilvika) meðan á meðferð stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammt af tislelizumabi.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tislelizumabs á meðgöngu. Samkvæmt verkunarhætti þess getur tislelizumab valdið fósturskaða þegar það er gefið á meðgöngu.

Dýrannsóknir á æxlun hafa ekki verið gerðar með tislelizumabi. Í músameðgöngulíkönunum hefur samt sem áður verið sýnt fram á að blokkun PD-1/PD-L1 boða truflar þol fyrir fósturinu og eykur tíðni fósturláta.

Þekkt er að manna IgG4 (immúnóglóbúlín) fari yfir fylgju. Þar sem tislelizumab er IgG4 afbrigði getur það hugsanlega flust frá móður til fósturs. Upplýsa á konur um hugsanlega hættu fyrir fóstur.

Ekki má nota tislelizumab á meðgöngu nema meðferð með tislelizumabi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort tislelizumab skiljist út í brjóstamjólk. Áhrif þess á börn sem eru á brjósti eru einnig óþekkt.

Vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana Tevimbra á börn sem eru á brjósti á að ráða konum frá brjóstagjöf meðan á meðferð stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammt af Tevimbra.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif tislelizumabs á frjósemi. Rannsóknir á æxlun og þroska hafa ekki verið gerðar með tislelizumabi. Samkvæmt þriggja mánaða rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta voru engin markverð áhrif á æxlunarfæri hjá karl- og kvenkyns krabbaloðþpum þegar tislelizumab var gefið í skömmtunum 3, 10 eða 30 mg/kg á 2 vikna fresti í 13 vikur (7 skammtar) (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tevimbra hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hjá sumum sjúklingum hefur verið greint frá þreytu eftir gjöf tislelizumabs (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi einlyfjameðferðar með tislelizumabi byggist á sameinuðum upplýsingum frá 1.534 sjúklingum og fjölda æxlisgerða, sem fengu 200 mg af tislelizumabi á 3 vikna fresti. Algengasta aukaverkunin var blóðleysi (29,2%). Algengustu 3./4. stigs aukaverkanirnar voru blóðleysi (5,0%) og lungnabólga (4,2%). Aukaverkanir sem leiddu til dauða komu fram hjá 1,17% sjúklinga. Aukaverkanir sem leiddu til dauða voru lungnabólga (0,78%), lifrabólga (0,13%), millivefslungnabólga (0,07%), mæði (0,07%), minnkuð matarlyst (0,07%) og blóðflagnafæð (0,07%). Af þessum 1.534 sjúklingum fengu 40,1% tislelizumab lengur en í 6 mánuði og 22,2% lengur en í 12 mánuði.

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem greint var frá í sameinuðu gagnamengi hjá sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með Tevimbra (n = 1.534) koma fram í töflu 2. Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt líffæraflokkun MedDRA. Innan hvers líffæraflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Skilgreining viðeigandi tíðniflokkunar fyrir hverja aukaverkunin er: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 Aukaverkanir af einlyfjameðferð með Tevimbra (N = 1.534)

Aukaverkanir	Tíðniflokkun (Öll stig)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Lungnabólga ¹	Algengar*
Blóð og eitlar	
Blóðleysi ²	Mjög algengar
Blóðflagnafæð ³	Algengar*
Daufkyrningafæð ⁴	Algengar
Eitilfrumnafæð ⁵	Algengar
Innkirtlar	
Vanvirkni skjaldkirtils ⁶	Mjög algengar
Ofvirkni skjaldkirtils ⁷	Algengar
Skjaldkirtilsbólga ⁸	Algengar
Vanstarfsemi nýrnaheitta ⁹	Sjaldgæfar
Heiladingulsbólga ¹⁰	Mjög sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	
Blóðsykurshækkun ¹¹	Algengar
Blóðnatríumlækkun ¹²	Algengar
Blóðkalíumlækkun ¹³	Algengar
Sykursýki ¹⁴	Sjaldgæfar
Taugakerfi	
Guillain-Barré heilkenni	Sjaldgæfar**
Augu	
Æðahjúpsbólga ¹⁵	Sjaldgæfar
Hjarta	
Hjartavöðvabólga ¹⁶	Sjaldgæfar
Gollurshússbólga	Mjög sjaldgæfar
Æðar	
Háþrýstingur ¹⁷	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Hósti	Mjög algengar
Mæði	Algengar*
Millivefslungnabólga ¹⁸	Algengar*
Meltingarfæri	
Ógleði	Algengar
Niðurgangur ¹⁹	Algengar
Munnbólga ²⁰	Algengar
Brisbólga ²¹	Sjaldgæfar
Ristilbólga ²²	Sjaldgæfar
Lifur og gall	
Lifrabólga ²³	Algengar*
Húð og undirhúð	
Útbrot ²⁴	Mjög algengar
Kláði	Mjög algengar
Veruleg húðviðbrögð ²⁵	Mjög sjaldgæfar
Stevens-Johnson heilkenni ²⁶	Tíðni ekki þekkt
Húðþekjudrepslos ²⁶	Tíðni ekki þekkt*
Stoðkerfi og bandvefur	
Liðverkur	Algengar
Vöðvaverkur	Algengar
Vöðvabólga ²⁷	Sjaldgæfar
Liðbólga ²⁸	Sjaldgæfar

Nýru og þvagfæri	
Nýrnabólga ²⁹	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Þreyta ³⁰	Mjög algengar
Minnkuð matarlyst	Mjög algengar*
Rannsóknaniðurstöður	
Aukinn aspartat amínótransferasi	Mjög algengar
Aukinn alanín amínótransferasi	Mjög algengar
Aukið bilirúbín í blóði ³¹	Mjög algengar
Aukinn alkalískur fosfatasi í blóði	Algengar
Aukið kreatínín í blóði	Algengar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Innrennslistengd viðbrögð ³²	Sjaldgæfar
¹ Lungnabólga felur í sér kjörheitin lungnabólga, sýking í neðri hluta öndunarvegjar, sýking af völdum baktería í neðri hluta öndunarvegjar, bakteríulungnabólga, sveppalungnabólga og lungnabólga af völdum <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	
² Blóðleysi felur í sér kjörheitin blóðleysi og minnkað gildi blóðrauða.	
³ Blóðflagnafæð felur í sér kjörheitin blóðflagnafæð og minnkaður blóðflögufjöldi.	
⁴ Daufkyrningafæð felur í sér kjörheitin daufkyrningafæð og minnkaður fjöldi daufkyrninga.	
⁵ Eitilfrumnafæð felur í sér kjörheitin eitilfrumnafæð, minnkaður fjöldi eitilfrumna og minnkað hlutfall eitilfrumna.	
⁶ Vanvirkni skjaldkirtils felur í sér kjörheitin vanvirkni skjaldkirtils, minnkað gildi óbundins týroxíns, minnkað gildi óbundins tri-iodothyroníns, minnkað gildi tri-iodothyroníns, frumkomin vanvirkni skjaldkirtils og minnkað týroxín.	
⁷ Ofvirkni skjaldkirtils felur í sér kjörheitin ofvirkni skjaldkirtils, minnkað gildi stýrihormóns skjaldkirtils í blóði, aukið gildi óbundins tri-iodothyroníns, aukið gildi óbundins týroxíns, aukið gildi týroxíns og aukið gildi tri-iodothyroníns.	
⁸ Skjaldkirtilsbólga felur í sér kjörheitin skjaldkirtilsbólga, sjálfsnæmisskjaldkirtilsbólga og meðalbráð skjaldkirtilsbólga.	
⁹ Vanstarfsemi nýrnahetta felur í sér kjörheitin vanstarfsemi nýrnahetta og afleidd vanstarfsemi nýrnahetta.	
¹⁰ Heiladingulsbólga felur í sér kjörheitin heiladingulsskerðing.	
¹¹ Blóðsykurshækkun felur í sér kjörheitin blóðsykurshækkun og aukinn sykur í blóði.	
¹² Blóðnatríumlækkun felur í sér kjörheitin blóðnatríumlækkun og minnkað gildi natríums í blóði.	
¹³ Blóðkalíumlækkun felur í sér kjörheitin blóðkalíumlækkun og minnkað gildi kalíums í blóði.	
¹⁴ Sykursýki felur í sér kjörheitin sykursýki, sykursýki af tegund 1 og dulin sjálfsnæmissykursýki hjá fullorðnum.	
¹⁵ Æðahjúpsbólga felur í sér kjörheitin æðahjúpsbólga og lithimnubólga.	
¹⁶ Hjartavöðvabólga felur í sér kjörheitin hjartavöðvabólga, ónæmismiðluð hjartavöðvabólga og sjálfsnæmishjartavöðvabólga.	
¹⁷ Háþrýstingur felur í sér kjörheitin háþrýstingur, aukinn blóðþrýstingur og frumkominn háþrýstingur.	
¹⁸ Millivefslungnabólga felur í sér kjörheitin millivefslungnabólga, ónæmismiðlaður lungnasjúkdómur, millivefslungnasjúkdómur og trefjunarlungnabólga.	
¹⁹ Niðurgangur felur í sér kjörheitin niðurgangur og tíðar hægðir.	
²⁰ Munnbólga felur í sér kjörheitin munnbólga, munnsár og munnangur.	
²¹ Brisbólga felur í sér kjörheitin aukinn amýlasi, aukinn lípasi, brisbólga og bráð brisbólga.	
²² Ristilbólga felur í sér kjörheitin ristilbólga og ónæmismiðluð garnar- og ristilbólga.	
²³ Lifrabólga felur í sér kjörheitin lifrabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi, ónæmismiðluð lifrabólga, lifrarskemmd og sjálfsnæmislifrabólga.	
²⁴ Útbrot felur í sér kjörheitin útbrot, dröfnuörðuútbrot, exem, roðaútbrot, húðbólga, ofnæmishúðbólga, örðuútbrot, ofsakláði, hörundsroði, húðflögnun, lyfjaútbrot, dröfnuútbrot, psoriasis, graftarútbrot, örtulík húðbólga, kláðaútbrot, hornlagsskæningur, húðbólga á höndum, ónæmismiðluð húðbólga, útbrot tengd háarsekkjum, bráður daufkyrningahúðsjúkdómur með hita, þrimlaroði og blóðrusóttarlíki.	
²⁵ Veruleg húðviðbrögð fela í sér kjörheitin regnbogaróði.	
²⁶ Reynsla eftir markaðssetningu.	
²⁷ Vöðvabólga felur í sér kjörheitin vöðvabólga og ónæmismiðluð vöðvabólga.	
²⁸ Liðbólga felur í sér kjörheitin liðbólga og ónæmismiðluð liðbólga.	
²⁹ Nýrnabólga felur í sér kjörheitin nýrnabólga, staðbundið geiraskipt gauklahersli og ónæmismiðluð nýrnabólga.	
³⁰ Þreyta felur í sér kjörheitin þreyta, þróttleysi, lasleiki og svefnhöfði.	
³¹ Aukið bilirúbín í blóði felur í sér kjörheitin aukið bilirúbín í blóði, aukið tengt bilirúbín í blóði, aukið ótengt bilirúbín í blóði og gallrauðadreyri.	

<p>³² Innrennslistengd viðbrögð fela í sér kjörheitin innrennslistengd viðbrögð og innrennslistengd ofnæmisviðbrögð. *fela í sér banvæn tilvik **tíðni er samkvæmt rannsóknum öðrum en við einlyfjameðferð</p>

Lýsing á völdum aukaverkunum

Upplýsingarnar hér á eftir endurspeglar gögn um mikilvægar aukaverkanir tislelizumabs sem einlyfjameðferðar í klínískum rannsóknum.

Ónæmistengd millivefslungnabólga

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab sem einlyfjameðferð kom ónæmistengd millivefslungnabólga fyrir hjá 4,3% sjúklinga og var 1. stigs (0,3%), 2. stigs (2,0%), 3. stigs (1,5%), 4. stigs (0,3%) og 5. stigs (0,2%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 3,2 mánuðir (á bilinu: 1,0 dagur til 16,5 mánuðir) og miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 6,1 mánuður (á bilinu: 1,0+ dagur til 22,8+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik voru yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 1,8% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 1,8% sjúklinga. Millivefslungnabólga gekk til baka hjá 45,5% sjúklinga.

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab sem einlyfjameðferð kom millivefslungnabólga oftast fyrir hjá sjúklingum með sögu um fyrri geislun á brjósthol (6,3%) heldur en hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið geislun á brjósthol (2,8%).

Ónæmistengd lifrabólga

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab sem einlyfjameðferð kom ónæmistengd lifrabólga fyrir hjá 1,7% sjúklinga og var 1. stigs (0,1%), 2. stigs (0,5%), 3. stigs (0,9%), 4. stigs (0,1%) og 5. stigs (0,1%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 31,0 dagar (á bilinu: 8,0 dagar til 13,1 mánuður) og miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 2,0 mánuðir (á bilinu: 1,0+ dagur til 37,9+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik voru yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,4% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 1,0% sjúklinga vegna ónæmistengdrar lifrabólgu. Lifrabólga gekk til baka hjá 50,0% sjúklinga.

Ónæmistengdar aukaverkanir í húð

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab sem einlyfjameðferð komu ónæmistengdar aukaverkanir í húð fyrir hjá 1,8% sjúklinga og voru 1. stigs (0,4%), 2. stigs (0,8%), 3. stigs (0,3%) og 4. stigs (0,3%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 2,5 mánuðir (á bilinu: 7,0 dagar til 11,6 mánuðir). Miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 11,4 mánuðir (á bilinu: 4,0 dagar til 34,0+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik voru yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,3% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,5% sjúklinga. Aukaverkanir í húð gengu til baka hjá 51,9% sjúklinga.

Tilfelli Stevens-Johnson heilkennis og húðþekjudreploss hafa verið tilkynnt eftir markaðssetningu, sum voru banvæn (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ónæmistengd ristilbólga

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab sem einlyfjameðferð kom ónæmistengd ristilbólga fram hjá 0,7% sjúklinga og voru 2. stigs (0,6%) og 3. stigs (0,1%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 6,0 mánuðir (á bilinu: 12,0 dagar til 14,4 mánuðir) og miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 28,0 dagar (á bilinu: 9,0 dagar til 3,6 mánuðir). Meðferð með tislelizumabi var ekki hætt fyrir fullt og allt hjá neinum sjúklingi og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,6% sjúklinga. Ristilbólga gekk til baka hjá 81,8% sjúklinga.

Ónæmistengd vöðvabólga/rákvöðvalýsa

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab sem einlyfjameðferð kom ónæmistengd vöðvabólga/rákvöðvalýsa fyrir hjá 0,9% sjúklinga og var 1. stigs (0,2%), 2. stigs (0,3%), 3. stigs (0,3%) og 4. stigs (0,1%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 1,8 mánuðir (á bilinu: 15,0 dagar til 17,6 mánuðir) og miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 2,1 mánuður (á bilinu: 5,0 dagar til 11,2+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik voru yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,2% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,7% sjúklinga. Vöðvabólga/rákvöðvalýsa gekk til baka hjá 57,1% sjúklinga.

Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Skjaldkirtilsraskanir

Vanvirkni skjaldkirtils:

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab sem einlyfjameðferð kom vanvirkni skjaldkirtils fyrir hjá 7,6% sjúklinga og var 1. stigs (1,4%), 2. stigs (6,1%) og 4. stigs (0,1%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 3,7 mánuðir (á bilinu: 0 dagar til 16,6 mánuðir) og miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 15,2 mánuðir (á bilinu: 12,0 dagar til 28,6+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik voru yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var ekki hætt fyrir fullt og allt hjá neinum sjúklingi og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,4% sjúklinga. Vanvirkni skjaldkirtils gekk til baka hjá 31,9% sjúklinga.

Ofvirkni skjaldkirtils:

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab sem einlyfjameðferð kom ofvirkni skjaldkirtils fyrir hjá 0,6% sjúklinga og var 1. stigs (0,1%) og 2. stigs (0,3%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 31,0 dagar (á bilinu: 19,0 dagar til 14,5 mánuðir). Miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 1,4 mánuðir (á bilinu: 22,0 dagar til 4,0+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik voru yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,1% sjúklinga og ekki var gert hlé á meðferð með tislelizumabi hjá neinum sjúklingi. Ofvirkni skjaldkirtils gekk til baka hjá 80,0% sjúklinga.

Skjaldkirtilsbólga:

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab sem einlyfjameðferð kom skjaldkirtilsbólga fram hjá 0,8% sjúklinga og var 1. stigs (0,2%) og 2. stigs (0,6%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 2,0 mánuðir (á bilinu: 20,0 dagar til 20,6 mánuðir). Samkvæmt fyrirbyggjandi upplýsingum var ekki hægt að meta miðgildi tímans frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð (á bilinu: 22 dagar til 23,1+ mánuður). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik voru yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var ekki hætt fyrir fullt og allt hjá neinum sjúklingi og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,1% sjúklinga. Skjaldkirtilsbólga gekk til baka hjá 16,7% sjúklinga.

Vanstarfsemi nýrnahetta

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab sem einlyfjameðferð kom vanstarfsemi nýrnahetta fyrir hjá 0,3% sjúklinga og var 2. stigs (0,1%), 3. stigs (0,1%) og 4. stigs (0,1%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 3,1 mánuður (á bilinu: 1,3 mánuðir til 11,6 mánuðir). Ekki var hægt að meta miðgildi tímans frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð samkvæmt fyrirliggjandi upplýsingum (á bilinu: 1,0 mánuður til 6,5+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik voru yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var ekki hætt fyrir fullt og allt hjá neinum sjúklingi og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,2% sjúklinga. Vanstarfsemi nýrnahetta gekk til baka hjá 25,0% sjúklinga.

Heiladingulsbólga

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab sem einlyfjameðferð kom heiladingulsbrestur (2. stigs) fyrir hjá 0,1% sjúklinga.

Sykursýki af tegund 1

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab sem einlyfjameðferð kom sykursýki af tegund 1 fyrir hjá 0,4% sjúklinga og var 1. stigs (0,1%) og 3. stigs (0,3%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 2,5 mánuðir (á bilinu: 33,0 dagar til 13,8 mánuðir). Samkvæmt fyrirliggjandi upplýsingum var ekki hægt að meta miðgildi tímans frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð (á bilinu: 4,0 dagar til 19,9+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik voru yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,1% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,1% sjúklinga. Sykursýki af tegund 1 gekk til baka hjá 16,7% sjúklinga.

Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab sem einlyfjameðferð komu ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna fyrir hjá 0,7% sjúklinga og voru 2. stigs (0,3%), 3. stigs (0,2%) 4. stigs (0,1%) og 5. stigs (0,1%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 1,2 mánuðir (á bilinu: 3,0 dagar til 5,8 mánuðir). Miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 1,9 mánuðir (á bilinu: 3,0+ dagar til 16,2+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik voru yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,3% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,2% sjúklinga. Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna gekk til baka hjá 50,0% sjúklinga.

Ónæmistengd hjartavöðvabólga

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab sem einlyfjameðferð kom ónæmistengd hjartavöðvabólga fyrir hjá 0,5% sjúklinga og var 1. stigs (0,1%), 2. stigs (0,1%), 3. stigs (0,2%) og 4. stigs (0,1%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 1,6 mánuðir (á bilinu: 14,0 dagar til 6,1 mánuður) og miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 5,1 mánuður (á bilinu: 4,0 dagar til 7,6 mánuðir). Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,3% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,2% sjúklinga. Hjartavöðvabólga gekk til baka hjá 57,1% sjúklinga.

Innrennslistengd viðbrögð

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab sem einlyfjameðferð komu innrennslistengd viðbrögð fyrir hjá 3,5% sjúklinga m.a. 3. stigs (0,3%) tilvik. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,1% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,5% sjúklinga.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab-einlyfjameðferð var hlutfall sjúklinga þar sem breyting varð á rannsóknaniðurstöðum í 3. eða 4. stigs frá upphafsgildi eftirfarandi: aukið hemóglóbín hjá 0,1%, minnkað hemóglóbín hjá 4,4%, fækkun hvítkorna hjá 0,9%, fækkun eítílfrumna hjá 8,5%, fækkun daufkyrninga hjá 1,7%, fækkun blóðflagna hjá 1,1%, aukinn alanín amínótransferasi hjá 2,0%, minnkað albúmín hjá 0,4%, aukinn alkalískur fosfatas hjá 2,3%, aukinn aspartat amínótransferasi hjá 3,2%, aukið bilirúbín hjá 2,2%, aukinn kreatínín hjá 2,0%, aukið kreatínín hjá 0,9%, aukið kalíum hjá 0,9%, minnkað kalíum hjá 2,2%, aukið natríum hjá 0,1% og minnkað natríum hjá 5,7%.

Mótefnamyndun

Hjá 1.916 sjúklingum þar sem hægt var að mæla mótefni gegn lyfinu við ráðlagðan 200 mg skammt á 3 vikna fresti voru 18,3% sjúklinga jákvæðir fyrir mótefnum gegn lyfinu sem komu fram á meðferðartímanum og hlutleysandi mótefni greindust hjá 0,9% sjúklinga. Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að staða mótefna gegn lyfinu væri tölfræðilega marktæk skýribreyta fyrir úthreinsun, en mótefni gegn tislelizumabi sem komu fram á meðferðartímanum virðast ekki hafa klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf eða verkun.

Á meðal þeirra sjúklinga sem hægt var að meta mótefni gegn lyfinu hjá, kom fram eftirfarandi tíðni aukaverkana hjá þýðinu sem var jákvætt fyrir mótefnum gegn lyfinu samanborið við þýðið sem var neikvætt, talið í sömu röð: aukaverkanir af stigi ≥ 3 50,9% á móti 39,3%, alvarlegar aukaverkanir 37,1% á móti 29,7%, aukaverkanir sem leiddu til að meðferð var hætt 10,8% á móti 10,2%. Sjúklingar sem þróuðu með sér mótefni gegn lyfinu sem komu fram á meðferðartímanum höfðu tilhneigingu til að hafa almennt lakari heilsu og sjúkdómseinkenni í upphafi sem getur truflað túlkun öryggisupplýsinganna. Fyrirliggjandi upplýsingar nægja ekki til að veita örugga niðurstöðu um möguleg mynstur aukaverkana.

Aldraðir

Enginn heildarmunur kom fram á öryggi með tislelizumab-einlyfjameðferð hjá sjúklingum <65 ára og sjúklinginum á aldrinum 65 til 74 ára. Upplýsingar um sjúklinga 75 ára og eldri eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga einhverjar ályktanir hjá þessum hóp.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtun tislelizumabs. Við ofskömmtun á að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi einkennameðferð tafarlaust.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: L01FF09

Verkunarháttur

Tislelizumab er mannaðlagað immúnóglóbúlín G4 (IgG4) afbrigði sem er einstofna mótefni gegn PD-1 sem binst utanfrumuhneppi manna PD-1. Það samkeppnisblokkar bindingu bæði PD-L1 og PD-L2 og blokkar þannig PD-1 miðlað neikvætt boð og eykur virkni T-frumna í *in vitro* greiningum sem byggjast á frumum.

Verkun og öryggi

Flöguþekjukrabbamein í vélinda

BGB-A317-302

BGB-A317-302 var slembuð, opin, alþjóðleg III. stigs samanburðarrannsókn sem bar saman verkun tislelizumabs og krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum með óskurðtækt flöguþekjukrabbamein í vélinda sem hefur tekið sig upp aftur, staðbundið langt gengið, eða með meinvörpum sem ágerðist við eða eftir fyrri altæka meðferð. Sjúklingar voru skráðir án tillits til PD-L1 tjáningar í æxli. Þegar hægt var voru varðveitt sýni úr æxlisvef/ný sýni úr æxlisvef rannsökuð afturvirkir með tilliti til PD-L1 tjáningar. PD-L1 tjáning var metin í miðlægri rannsóknastofu með notkun Ventana PD-L1 (SP263) greiningar á PD-L1 litun bæði í æxli og æxlistengdum ónæmisfrumum.

Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir sem höfðu fengið meðferð með PD-1-blokka og ef æxli hafði dreift sér í líffæri nálægt staðsetningu krabbameins í vélinda (t.d. ósæð eða öndunarveg).

Slembiröðun var lagskipt eftir landsvæðum (Asía [fyrir utan Japan] samanborið við Japan samanborið við Bandaríkin/ESB); ECOG PS (0 og 1) og val krabbameinslyfjameðferðar samkvæmt rannsakanda (paclitaxel samanborið við docetaxel samanborið við irinotecan). Val á krabbameinslyfjameðferð var ákveðið af rannsakanda fyrir slembiröðun.

Sjúklingum var slembiraðað (1:1) og fengu tislelizumab 200 mg á 3 vikna fresti eða krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsakanda (ICC, investigator's choice of chemotherapy) sem var eitthvert eftirfarandi lyfja, öll gefin í bláæð:

- paclitaxel 135 til 175 mg/m² á degi 1 á 3 vikna fresti (einnig í skömmtunum 80 til 100 mg/m² samkvæmt vikulegri áætlun samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum og/eða leiðbeiningum viðkomandi lands fyrir hefðbundna meðferð) eða
- docetaxel 75 mg/m² á degi 1 á 3 vikna fresti eða
- irinotecan 125 mg/m² á degi 1 og 8 á 3 vikna fresti.

Sjúklingum var slembiraðað og fengu meðferð með Tevimbra eða einu af lyfjunum samkvæmt vali rannsakanda þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt mati rannsakanda í samræmi við RECIST útgáfu 1.1 eða eitruverkanir urðu óásættanlegar.

Æxli var metið á 6 vikna fresti fyrstu 6 mánuðina og síðan á 9 vikna fresti.

Aðalverkunarendapunktur var heildarlifun hjá þeim sem til stóð að meðhöndla (ITT). Viðbótar verkunarendapunktur voru heildarlifun hjá PD-L1 jákvæðu greiningarsetti (PD-L1 stig samkvæmt sjónrænu mati á sameinuðum jákvæðum stigum, nú þekkt sem TAP [Tumour Area Positivity score] [PD-L1 stig] ≥10%), hlutlæg svörunartíðni (ORR), lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) og lengd svörunar (DoR), samkvæmt mati rannsakanda í samræmi við RECIST v1.1.

Alls voru 512 sjúklingar skráðir og fengu samkvæmt slembivali tislelizumab (n = 256) eða krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsakanda (n = 256; paclitaxel [n = 85], docetaxel [n = 53] eða irinotecan [n = 118]). Af þessum 512 sjúklingum voru 142 (27,7%) með PD-L1 stig ≥10%, 222 (43,4%) með PD-L1 stig <10%, og hjá 148 (28,9%) var upphafsstaða PD-L1 óþekkt.

Upphafseinkenni þátttakenda í rannsókninni voru: miðgildi aldurs 62 ár (á bilinu: 35 til 86), 37,9% voru 65 ára eða eldri; 84% voru karlar; 19% voru hvítir og 80% voru asískir; 25% voru með ECOG færnistig 0 og 75% voru með ECOG færnistig 1. Niútiú og fimm prósent þátttakenda í rannsókninni voru með sjúkdóm með meinvörpum við upphaf rannsóknarinnar. Allir sjúklingarnir höfðu fengið minnst eina krabbameinslyfjameðferð áður sem var samsett krabbameinslyfjameðferð með plátínulyfi hjá 97% sjúklinga.

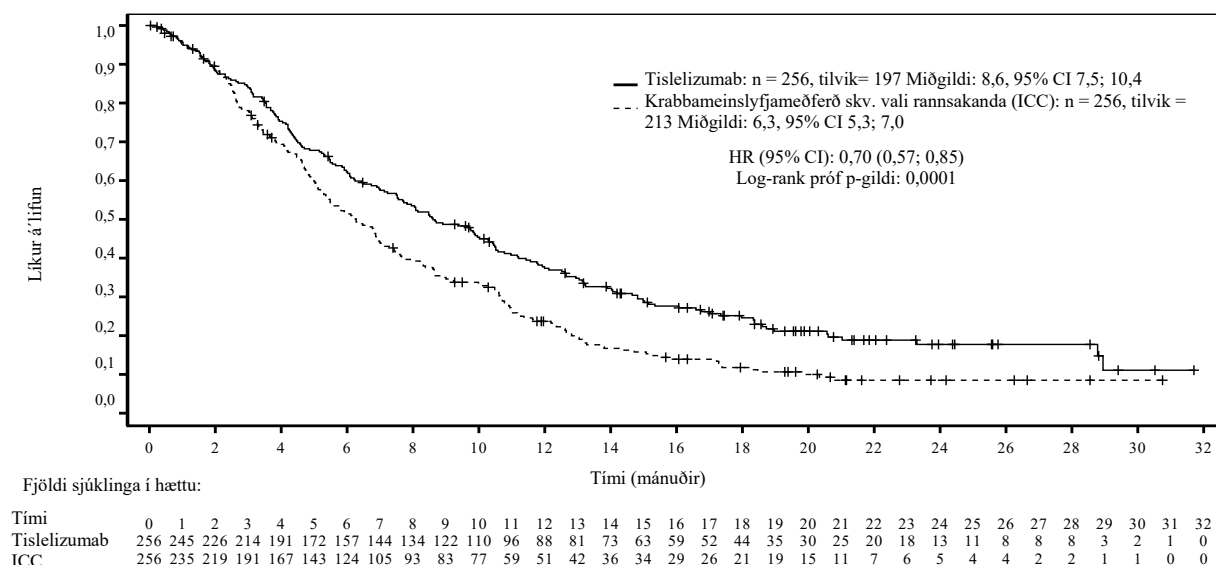
Í BGB-A317-302 var sýnt fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til heildarlifunar hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab samkvæmt slembivali samanborið við hópinn sem fékk krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsakanda. Miðgildi eftirfylgni með öfugri Kaplan-Meier aðferðafræði var 20,8 mánuðir í tislelizumab hópnum og 21,1 mánuður í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsakanda.

Verkunarniðurstöður eru í töflu 3 og á mynd 1.

Tafla 3 Verkunarniðurstöður í BGB-A317-302

Endapunktur	Tevimbra (N = 256)	Krabbameinslyfjameðferð (N = 256)
Heildarlifun		
Dauðsföll, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Miðgildi (mánuðir) ^a (95% CI)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Hættuhlutfall (95% CI) ^b	0,70 (0,57; 0,85)	
p-gildi ^c	p = 0,0001	
PFS samkvæmt mati rannsakanda^d		
Sjúkdómsversnun eða dauðsfall, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Miðgildi (mánuðir) (95% CI)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Hættuhlutfall (95% CI)	0,83 (0,67; 1,01)	
ORR staðfest af rannsakanda^d		
ORR (%) (95% CI)	15,2 (11,1; 20,2)	6,6 (3,9; 10,4)
CR, n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)
PR, n (%)	34 (13,3)	16 (6,3)
SD, n (%)	81 (31,6)	90 (35,2)
Miðgildi svörunarlengdar staðfest af rannsakanda (mánuðir) (95% CI)	10,3 (6,5; 13,2)	6,3 (2,8; 8,5)
CI = öryggisbil; PFS = lifun án versnunar sjúkdóms; ORR = hlutlæg svörunartíðni; CR = full svörun; PR = hlutasvörun; SD = stöðugur sjúkdómur		
^a Metið samkvæmt Kaplan-Meier aðferð.		
^b Samkvæmt Cox aðhvarfslíkani þ.m.t. meðferð sem skýribreyta og lagskipt eftir upphafs ECOG færnistöðu og krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsakanda.		
^c Samkvæmt einhliða log-rank prófi lagskiptu eftir ECOG færnistöðu og krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsakanda.		
^d Samkvæmt sérsniðinni greiningu.		

Mynd 1 Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun í BGB-A317-302 (ITT greiningarþýði)



Verkunar og PD-L1 undirhópar:

Í fyrirframskilgreindri greiningu á heildarlifun hjá PD-L1 jákvæðum undirhóp (PD-L1 stig $\geq 10\%$) var lagskipt hættuhlutfall (HR) fyrir heildarlifun 0,49 (95% CI: 0,33 til 0,74) með 1-hliða lagskiptu log-rank prófi með p-gildi 0,0003. Miðgildi lifunar var 10,0 mánuðir (95% CI: 8,5 til 15,1 mánuðir) hjá tislelizumab hópnum og 5,1 mánuður (95% CI: 3,8 til 8,2 mánuðir) hjá hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsakanda.

Hjá PD-L1 neikvæðum undirhóp (PD-L1 stig $< 10\%$) var lagskipt HR fyrir heildarlifun 0,83 (95% CI: 0,62 til 1,12) með miðgildi heildarlifunar 7,5 mánuðir (95% CI: 5,5 til 8,9 mánuðir) hjá tislelizumab hópnum og 5,8 mánuðir (95% CI: 4,8 til 6,9 mánuðir) hjá hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali rannsakanda.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á tislelizumabi hjá öllum undirhópum barna við meðferð á illkynja æxlum (fyrir utan í miðtaugakerfi blóðmyndandi vef og eitilvef) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörfum tislelizumabs var lýst með þýðisgreiningu með upplýsingum um þéttni frá 2.596 sjúklingum með langt genginn illkynja sjúkdóm sem fengu tislelizumab í skömmtunum 0,5 til 10 mg/kg á 2 vikna fresti, 2,0 og 5,0 mg/kg á 3 vikna fresti og 200 mg á 3 vikna fresti.

Tími þar til 90% jafnvægi er náð er u.þ.b. 84 dagar (12 vikur) eftir 200 mg skammta á 3 vikna fresti og uppsöfnunarhlutfall lyfjahvarfaútsetningar fyrir tislelizumabi við jafnvægi er u.þ.b. 2 falt.

Frásog

Tislelizumab er gefið í bláæð og aðgengi er því tafarlaust og algjört.

Dreifing

Þýðisgreining á lyfjahvörfum bendir til að dreifingarrúmmál við jafnvægi sé 6,42 lítrar sem er dæmigert fyrir einstofna mótiefni með takmarkaða dreifingu.

Umbrot

Gert er ráð fyrir að tislelizumab brotni niður í lítil peptíð með sundrunarferli.

Brotthvarf

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er úthreinsun tislelizumabs 0,153 l/dag með einstaklingsbundnum breytileika sem var 26,3% og margfeldismeðaltal helmingunartíma var u.þ.b. 23,8 dagar með fráviksstuðul 31%.

Línulegt/ólínulegt samband

Við skammta sem eru 0,5 mg/kg til 10 mg/kg á 2 eða 3 vikna fresti (þ.m.t. 200 mg á 3 vikna fresti) eru lyfjahvörf tislelizumabs línuleg og útsetning var í réttu hlutfalli við skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Áhrif ýmissa breyta á lyfjahvörf tislelizumabs voru metin í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Eftirfarandi þættir höfðu engin áhrif sem skipta máli klínískt á útsetningu fyrir tislelizumabi: aldur (á bilinu 18 til 90 ára), þyngd (á bilinu 32 til 130 kg), kyn, kynþáttur (hvítir, asískir og aðrir), vægt eða meðalskert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/mín.), vægt eða meðalskert lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín ≤ 3 föld ULN og hvaða ASAT sem er), og æxlisbyrði.

Skert nýrnastarfsemi

Sérstakar rannsóknir á tislelizumabi hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í þýðisgreiningum á lyfjahvörfum tislelizumabs var enginn munur sem skiptir máli klínískt á úthreinsun tislelizumabs hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (CL_{Cr} 60 til 89 ml/mín., $n = 1.046$) eða meðalskerta nýrnastarfsemi (CL_{Cr} 30 til 59 ml/mín., $n = 320$) og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/mín., $n = 1.223$). Vægt skert og meðalskert nýrnastarfsemi hafði engin áhrif á útsetningu fyrir tislelizumabi (sjá kafla 4.2). Vegna takmarkaðs fjölda sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi ($n = 5$) er ekki hægt að skera úr um áhrif verulega skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf tislelizumabs.

Skert lifrarstarfsemi

Sérstakar rannsóknir á tislelizumabi hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Í þýðisgreiningum á lyfjahvörfum tislelizumabs var enginn munur sem skiptir máli klínískt á úthreinsun tislelizumabs hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (bilirúbín \leq ULN og ASAT $>$ ULN eða bilirúbín $>1,0$ til $1,5$ x ULN og hvaða ASAT sem er, $n = 396$) eða meðalskerta lifrarstarfsemi (bilirúbín $>1,5$ til 3 x ULN og hvaða ASAT sem er; $n = 12$) og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (bilirúbín \leq ULN og ASAT = ULN, $n = 2.182$) (sjá kafla 4.2). Vegna takmarkaðs fjölda sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (bilirúbín >3 x ULN og hvaða ASAT sem er, $n = 2$) eru áhrif verulega skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf tislelizumabs ekki þekkt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá krabbaloðöpum sem fengu skammta í bláæð sem voru 3, 10, 30 eða 60 mg/kg á 2 vikna fresti í 13 vikur (7 skammtar), komu engar greinilegar meðferðartengdar eiturverkanir eða vefjameinafræðilegar breytingar í ljós við skammta sem námu allt að 30 mg/kg á 2 vikna fresti, sem samsvarar 4,3 til 6,6 faldri útsetningu í mönnum við klínískan 200 mg skammt.

Engar rannsóknir á eiturverkunum á þroska og æxlun eða frjósemi hjá dýrum hafa verið gerðar með tislelizumabi.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif tislelizumabs eða eiturverkun á erfðaeefni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumsítrat tvíhýdrat
Sítrónusýru einhýdrat
L-histidínhydróklóríð einhýdrat
L-histidín
Trehalósa tvíhýdrat
Pólýsorbit 20
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár.

Eftir að umbúðir hafa verið rofnar

Strax og umbúðir hafa verið rofnar á að þynna lyfið og gefa með innrennsli tafarlaust (sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Þegar innrennislislausnin hefur verið útbúin

Tevimbra inniheldur ekki rotvarnarefni. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 24 klst. við 2°C til 8°C. Þessar 24 klst. fela í sér geymslu þynntrar lausnar í kæli (2°C til 8°C) í allt að 20 klst., tíma sem þarf til að ná aftur stofuhita (25°C eða minna) og tíma sem þarf til að ljúka innrennslinu innan 4 klst.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax nema aðferð við þynningu útiloki hættu á örverumengun.

Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og -aðstæður meðan á notkun stendur á ábyrgð notanda. Þynnta lausnin má ekki frjósa.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml af Tevimbra þykkni er í glæru glerhettuglasi af tegund 1, með gráum klóróbútýltappa með FluroTec húð og innsiglað með smelluloki.

Tevimbra er í einingapakkingum með 1 hettuglasi og fjölpakkingu með 2 (2 pakkingar með 1) hettuglösum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Heilbrigðisstarfsmaður á að útbúa þynnta lausn fyrir innrennsli að viðhafðri smitgát.

Undirbúningur innrennislislausnar

- Tvö Tevimbra hettuglös eru nauðsynleg fyrir hvern skammt.
- Takið hettuglösin úr kæli og gætið þess að hrista þau ekki.

- Skoðið hvert hettuglas með tilliti til agna og hvort litur sé eðlilegur fyrir gjöf. Þykknið er tært eða lítið eitt ópallýsandi, litlaus eða aðeins gulleit lausn. Ekki má nota hettuglas ef lausnin er skýjuð eða inniheldur sýnilegar agnir eða ef litur er óeðlilegur.
- Hvolfið hettuglösunum gætilega án þess að hrista þau. Dragið lausnina úr hettuglösunum tveimur (alls 200 mg í 20 ml) í sprautu og flytjið í innrennslispoka með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til þess að útbúa þynnta lausn með endanlegum styrk á bilinu 2 til 5 mg/ml. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa pokaum gætilega til þess að koma í veg fyrir froðumyndun eða of mikla hreyfingu í lausninni.

Lyfjagjöf

- Gefið þynntu Tevimbra lausnina með innrennsli með bláæðarslöngu með sæfðri slöngusú eða viðbættri síu án efna sem geta valdið hita hjá sjúklingi, með litla próteinbindingu 0,2 eða 0,22 míkron með u.þ.b. 10 cm² yfirborð.
- Fyrsta innrennslið á að gefa á 60 mínútum. Ef það þolist vel má gefa næstu innrennsli á 30 mínútum.
- Ekki má gefa önnur lyf samtímis með sömu innrennslisslöngu.
- Ekki má gefa Tevimbra hratt eða sem staka inndælingu í bláæð.
- Bláæðaslönguna á að skola í lok innrennslis.
- Fargið öllum lyfjaleifum sem verða eftir í hettuglasinu.
- Tevimbra hettuglös eru einnota.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

BeiGene Ireland Limited
 10 Earlsfort Terrace
 Dublin 2
 D02 T380
 Írland
 Sími. +353 1 566 7660
 Netfang: bg.ireland@beigene.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1758/001-002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Tevimbra í hverju aðildarríki eiga markaðsleyfishafi og heilbrigðisyfirvöld að koma sér saman um innihald og framsetningu sjúklingakortsins varðandi samskiptamiðla, dreifingarfyrikomulag og alla aðra þætti áætlunarinnar.

Markmið sjúklingakortsins er að auka vitund sjúklinga um viðeigandi teikn og einkenni sem gera mögulegt að þekkja/greina hugsanlegar ónæmistengdar aukaverkanir snemma og er áminning um hvenær eigi að leita til læknis. Það er einnig áminning um færa inn samskiptaupplýsingar um lækninn og upplýsir aðra lækna um að sjúklingurinn fái meðferð með Tevimbra. Sjúklingakortið er hannað til þess að sjúklingurinn sé alltaf með það á sér og sýni það öðrum heilbrigðisstarfsmönnum sem kunna að koma að meðhöndlun sjúklingsins.

Markaðsleyfishafi á að tryggja í hverju aðildarríki þar sem Tevimbra er markaðssett að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem gert er ráð fyrir að ávísi og noti Tevimbra hafi aðgang að/verði útvegað sjúklingakortið sem dreift verður af heilbrigðisstarfsmönnum.

Sjúklingakortið á að innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Lýsingu á meginteiknum eða einkennum ónæmistengdra aukaverkana (millivefslungnabólgu, ristilbólgu, lifrabólgu, innkirtlakvilla, ónæmismiðlaðra aukaverkana í húð, nýrnabólgu og annarra ónæmistengdra aukaverkana) og innrennslistengdra viðbragða og mikilvægi þess að upplýsa lækninn sem sér um meðferðina tafarlaust ef einkenni koma fram.
- Mikilvægi þess að reyna ekki upp á eigin spýtur að meðhöndla nein einkenni án þess að leita fyrst ráða hjá heilbrigðisstarfsmanni.
- Mikilvægi þess að hafa sjúklingakortið alltaf meðferðis og sýna það heilbrigðisstarfsmönnum öðrum en lækninum sér um meðferðina í öllum læknisheimsóknum (t.d. á bráðadeild).
- Varúðarupplýsingar til að upplýsa heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðhöndlun sjúklingsins á einhverjum tímapunkti, þar með talið í bráðaaðstæðum, um að sjúklingurinn sé á meðferð með Tevimbra.
- Áminningu um að einnig sé hægt að tilkynna allar þekktar aukaverkanir eða grun um aukaverkanir til lyfjastofnana í hverju landi fyrir sig.
- Samskiptaupplýsingar um læknirinn sem ávísaði Tevimbra.

Sjúklingakortið minnir sjúklinginn á lykileinkenni sem þarf að tilkynna lækninum tafarlaust.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Tevimbra 100 mg innrennslisþykkni, lausn
tislelizumab

2. VIRK EFNI

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: natríumsítrat tvíhýdrat, sítrónusýru einhýdrat, L-histidínhydróklóríð einhýdrat, L-histidín, trehalósa tvíhýdrat, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas
100 mg/10 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1758/001

1 hettuglas

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Tevimbra 100 mg innrennslisþykkni, lausn
tislelizumab

2. VIRK EFNI

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: natríumsítrat tvíhýdrat, sítrónusýru einhýdrat, L-histidínhydróklóríð einhýdrat, L-histidín, trehalósa tvíhýdrat, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

FjölpaKKning: 2 (2 x 1) hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

Einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Tevimbra 100 mg innrennslisþykkni, lausn
tislelizumab

2. VIRK EFNI

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: natríumsítrat tvíhýdrat, sítrónusýru einhýdrat, L-histidínhydróklóríð einhýdrat, L-histidín, trehalósa tvíhýdrat, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas. Hluti fjölpakkningar. Ekki má selja stakar pakkningar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Tevimbra 100 mg sæft þykkni
tislelizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: natríumsítrat tvíhýdrat, sítrónusýru einhýdrat, L-histidínhýdróklóríð einhýdrat, L-histidín, trehalósa tvíhýdrat, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

100 mg/10 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

i.v. eftir þynningu
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

BeiGene Ireland Limited

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1758/001

EU/1/23/1758/002

1 hettuglas

2 (2 x 1) hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tevimbra 100 mg innrennslisþykkni, lausn tislelizumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Mikilvægt er að geyma sjúklingakortið meðan á meðferð stendur.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Tevimbra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tevimbra
3. Hvernig nota á Tevimbra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tevimbra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tevimbra og við hverju það er notað

Tevimbra er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið tislelizumab. Það er einstofna mótefni sem er tegund próteins sem er gert þannig að það þekki og tengist sérstöku marki í líkamanum sem kallast stýrður dauða-1 viðtaki (programmed death-1 receptor (PD-1)) sem er til staðar á yfirborði T- og B-frumna (tegundir hvítra blóðkorna sem eru hluti af ónæmiskerfinu, náttúrulega varnarkerfi líkamans). Þegar PD-1 er virkjaður af krabbameinsfrumum getur það slökkt á virkni T-frumna. Með því að blokka PD-1 kemur Tevimbra í veg fyrir að það slokkni á T-frumunum sem hjálpar ónæmiskerfinu að berjast gegn krabbameininu.

Tevimbra er notað hjá fullorðnum til meðferðar við:

- tegund krabbameins í vélinda sem kallast flöguþekjukrabbamein í vélinda sem hefur dreift sér til annarra staða í líkamanum, krabbameinsmeðferð hefur þegar verið gefin og ekki er hægt að fjarlægja krabbameinið með skurðaðgerð.

Ef þú ert með spurningar um hvernig Tevimbra verkar eða hvers vegna þér hefur verið ávísað lyfinu skaltu ræða við lækninn.

2. Áður en byrjað er að nota Tevimbra

Ekki má gefa þér Tevimbra

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tislelizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ráðfærðu þig við lækninn ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en þér er gefið Tevimbra ef þú ert með eða hefur verið með:

- sjálfsnæmissjúkdóm (þegar varnarkerfi líkamans ræðst á eðlilegar frumur)
- lifrabólgu eða önnur lifrarástand
- nýrnabólgu
- lungnabólgu eða bólgu í lungum (millivefslungnabólga)

- ristilbólgu
- alvarleg útbrot
- vandamál í sambandi við kirtla sem framleiða hormóna (m.a. nýrnahettur, heiladingull og skjaldkirtill)
- sykursýki af tegund 1
- líffæraígræðslu
- innrennslistengd viðbrögð

Ef eitthvað af ofangreindu á við eða ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn áður en þú færð Tevimbra.

Vertu á varðbergi gagnvart alvarlegum aukaverkunum

Tevimbra getur valdið alvarlegum aukaverkunum, sem geta stundum verið lífshættulegar og leitt til dauða. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð einhverja þessara alvarlegu aukaverkana meðan á meðferð með Tevimbra stendur:

- lifrabólga eða önnur lifrarvandamál
- nýrnabólga
- bólga í lungum (millivefslungnabólga)
- ristilbólga
- veruleg húðviðbrögð (m.a. Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos): Einkennin geta m.a. verið hiti, flensulík einkenni, útbrot, kláði, blöðrumyndun á húð eða sár í munnnum eða öðru röku yfirborði
- vandamál í sambandi við kirtla sem framleiða hormóna (einkum nýrnahettur, heiladingull eða skjaldkirtill): Einkennin geta m.a. verið hraður hjartsláttur, mikil þreyta, þyngdaraukning eða þyngdartap, sundl eða yfirlið, hárlos, kuldatilfinning, hægðatregða, þrálátur höfuðverkur eða óvenjulegur höfuðverkur
- sykursýki af tegund 1
- innrennslistengd viðbrögð
- vöðvabólga
- hjartavöðvabólga
- liðbólga
- bólgusjúkdómur sem veldur vöðvaverk og stífleika í vöðvum, sérstaklega í öxlum og mjöðmum (fjöl-vöðvagigt): Einkennin geta verið verkur í öxlum, hálsi, upphandleggjum, rasskinnum, mjöðmum eða lærum, stífleiki á þessum svæðum, verkur eða stífleiki í úlnliðum, olnbogum eða hnjám
- bólga í himnunni sem umlykur hjartað (gollurshússbólga)
- bólga í taugum: Einkennin geta verið verkur, slappleiki og lömum í útlimum (Guillain-Barré heilkenni)

- Frekari upplýsingar um einkennin hér fyrir ofan eru í kafla 4 („Hugsanlegar aukaverkanir“). Leitaðu til læknisins ef þú ert með spurningar eða hefur áhyggjur.

Sjúklingakort

Lykilupplýsingar sem eru í þessum fylgiseðli er einnig að finna á sjúklingakortinu sem þú hefur fengið hjá læknum. Mikilvægt er að þú hafir sjúklingakortið alltaf meðferðis og sýnir heilbrigðisstarfsmanni ef vísbendingar og einkenni sem geta bent til ónæmistengdra aukaverkana koma fram (taldar upp hér á undan í kaflanum „Vertu á varðbergi gagnvart alvarlegum aukaverkunum“), til þess að hægt sé að greina þær strax og veita viðeigandi meðferð.

Eftirlit meðan á meðferð með Tevimbra stendur

Læknirinn lætur gera próf reglulega (próf fyrir lifrarstarfsemi, nýrnastarfsemi, myndgreiningar) fyrir meðferð og meðan á henni stendur.

Læknirinn lætur einnig taka blóðprufur reglulega fyrir og meðan á meðferð með Tevimbra stendur til þess að fylgjast með blóðsykri og gildum hormóna í líkamanum. Það er vegna þess að Tevimbra getur haft áhrif á gildi blóðsykurs og gildi hormóna.

Börn og unglingar

Tevimbra á ekki að nota hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Tevimbra

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta gildir einnig um náttúruyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Þú skalt sérstaklega láta lækninn vita ef þú notar lyf sem bæla ónæmiskerfið m.a. stera (eins og prednisón) þar sem þessi lyf geta truflað áhrif Tevimbra. En eftir að meðferð með Tevimbra er hafin er hugsanlegt að læknirinn gefi þér stera til þess að draga úr aukaverkunum sem þú getur fengið.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki skal gefa þér Tevimbra ef þú ert þunguð nema læknirinn hafi sérstaklega ávísað því handa þér. Áhrif Tevimbra á meðgöngu eru ekki þekkt en hugsanlegt er að virka efnið tislelizumab geti skaðað fóstrið.

- Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Tevimbra stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammt af Tevimbra.
- Við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skaltu ræða við lækninn.

Ekki er þekkt hvort Tevimbra berst í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti. Ef þú ert með barn á brjósti skaltu láta lækninn vita. Þú átt ekki að vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Tevimbra stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammt af Tevimbra.

Akstur og notkun véla

Tevimbra hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þreytu- eða máttleysistilfinning eru hugsanlegar aukaverkanir Tevimbra. Þú skalt hvorki aka né nota vélar þegar þú hefur fengið Tevimbra nema þú sért viss um að þér líði vel.

Tevimbra inniheldur natríum

Láttu lækninn vita ef þú ert á saltskertu mataræði áður en þér er gefið Tevimbra. Lyfið inniheldur 1,6 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum ml af þykkni. Stakt innrennsli af Tevimbra inniheldur 32 mg af natríum í tveimur 10 ml hettuglösum. Þetta jafngildir 1,6% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Tevimbra

Tevimbra verður gefið á sjúkrahúsi eða læknastofu undir eftirliti reynds læknis.

- Venjulegur skammtur af Tevimbra er 200 mg sem er gefinn með innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð) á 3 vikna fresti.
- Fyrsti skammtur af Tevimbra verður gefinn með innrennsli á 60 mínútum. Ef þú þolir fyrsta skammtinn vel gæti næsta innrennsli verið gefið á 30 mínútum.
- Læknirinn ákveður hversu margar meðferðir þú færð.

Ef skammtur af Tevimbra fellur niður

- Hringdu tafarlaust í lækninn til þess að fá nýjan tíma.
- Það er mjög mikilvægt að skammtur af lyfinu falli ekki niður.

Ef meðferð með Tevimbra er hætt

Ef þú hættir meðferðinni geta áhrif lyfsins stöðvast. Ekki hætta meðferð með Tevimbra án þess að ræða það við lækninn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um meðferðina eða notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir af Tevimbra geta verið alvarlegar (sjá upptalningu í kafla 2 í fylgiseðlinum undir „Vertu á varðbergi gagnvart alvarlegum aukaverkunum“). Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara alvarlegu aukaverkana, **skaltu tafarlaust láta lækinn vita.**

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við meðferð með Tevimbra einu og sér:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Vanvirkur skjaldkirtill sem getur valdið þreytu, þyngdaraukningu, breytingum á húð og hári
- Hósti
- Útbrot
- Kláði
- Þreyta
- Minnkuð matarlyst
- Slappleiki, blæðing eða mar án þekkrar ástæðu og tíðar sýkingar, hiti, kuldahrollur og hálsærindi (blóðleysi)
- Hátt gildi bilirúbíns í blóði, niðurbrotsefni rauðra blóðkorna, sem getur valdið því að húðin og augnhvítan verður gulleit, sem er vísbinding um lifrabilun
- Aukið gildi lifrarensímsins aspartat amínótransferasa í blóði
- Aukið gildi lifrarensímsins alanín amínótransferasa í blóði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Lungnabólga
- Niðurgangur
- Ógleði
- Blæðing eða mar án þekkrar ástæðu (blóðflagnafæð)
- Tíðar sýkingar, hiti, kuldahrollur, hálsærindi eða munnsár vegna sýkinga (daufkyrningafæð eða eitilfrumnafæð)
- Ógleði, uppköst, lystarleysi, verkur hægra megin í kvið, gulnun húðar eða augnhvítu, svefnhöfði, dökkt þvag, blæðing eða mar kemur fram af minna tilefni en venjulega – hugsanlega einkenni lifrarástandamála (lifrabólga)
- Liðverkur
- Vöðvaverkir
- Mæði, hósti eða brjóstverkur – hugsanlega einkenni lungnavandamála (millivefslungnabólga)
- Þreyta, þrútnun neðst á hálsi, verkur framan á hálsi - hugsanlega einkenni skjaldkirtilsvandamála (skjaldkirtilsbólga)
- Hækkaður blóðsykur, þorsti, munnþurrkur, meiri þvaglátapörf en venjulega, þreyta, aukin matarlyst ásamt þyngdartapi, ringlun, ógleði, uppköst, ávaxtalykt af andardrætti, öndunarerfiðleikar og þurr eða tjóð húð - hugsanlega einkenni blóðsykurshækkunar
- Þreyta, ringlun, vöðvakippir, krampar (blóðnatríumlækkun)
- Vöðvaslappleiki, vöðvakrampar, óeðlilegur hjartsláttur (blóðkalíumlækkun)
- Ofvirkur skjaldkirtill sem getur valdið ofvirkni, aukinni svitamyndun, þyngdartapi og þorsta
- Öndunarerfiðleikar (mæði)
- Hækkaður blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Munnsár eða sár með bólgu í tannholdi (munnbólga)
- Aukið gildi lifrarensímsins alanín amínótransferasa í blóði
- Hátt gildi ensímsins kreatínínasa
- Hátt gildi kreatíníns

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Breytingar á magni eða lit þvags, verkur við þvaglát, verkur á nýrnasvæði – hugsanlega einkenni nýrnnavandamála (nýrnabólga)

- Niðurgangur eða meiri hægðapörf en venjulega, svartar tjörulíkar, límkenndar hægðir, blóð eða slím í hægðum, verulegur verkur eða eymsli í kvið – hugsanlega einkenni þarmavandamála (ristilbólga)
- Verulegur verkur ofarlega í kvið, ógleði, uppköst, hiti, eymsli í kvið – hugsanlega einkenni brisvandamála (brislbólga)
- Hár blóðsykur, meiri svengdar- eða þorstatilfinning en venjulega, tíðari þvaglát en venjulega - hugsanlega einkenni sykursýki
- Vöðvaverkur, stífleiki, slappleiki, brjóstverkur eða veruleg þreyta – hugsanlega einkenni vöðvavandamála (vöðvabólga)
- Brjóstverkur, hraður eða óeðlilegur hjartsláttur, mæði í hvíld eða við hreyfingu, vökvasöfnun með þrútnum fótleggjum, ökkjum og fótum, þreyta - hugsanlega einkenni hjartavöðvavandamála (hjartavöðvabólga)
- Liðverkur, stífleiki, þroti eða roði, minnkað hreyfisvið liða – hugsanlega einkenni liðvandamála (liðbólga)
- Roði í augum, augnverkur og þroti - hugsanlega einkenni vandamála sem hafa áhrif á æðahjúp, lagið undir hvítu augans (æðahjúpsbólga)
- Vanstarfsemi nýrnaheita (truflun sem veldur því að nýrnaheittarnar framleiða ekki nóg af ákveðnum hormónum)
- Bólga í taugum: Einkennin geta verið verkur, slappleiki og lömum í útlimum (Guillain-Barré heilkenni)
- Kuldahrollur eða skjálfti, kláði eða útbrot, andlitsroði, mæði eða mäs, sundl eða hiti sem getur komið fram meðan á innrennsli stendur eða í allt að 24 klst. eftir innrennsli – hugsanlega einkenni innrennslistengdra viðbragða
- Lág gildi hvítkorna í blóði
- Há gildi hemóglóbíns, kalíums og natríums í blóði
- Lág gildi albúmíns

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Brjóstverkur, hiti, hósti, hjartsláttarónot - hugsanlega einkenni vandamála sem hafa áhrif á himnuna umhverfis hjartað (gollurshússbólga)
- Tíður höfuðverkur, sjónbreytingar (sjónskerðing eða tvísýni), þreyta og/eða slappleiki, ringlun, blóðþrýstingslækkun, sundl - hugsanlega einkenni vandamála í heiladingli (heiladingulsbólga)
- Kláði eða húðflögnun, sár í húð - hugsanlega einkenni verulegra húðviðbragða

Hætta skal notkun Tevimbra og læknishjálpar leitað tafarlaust ef vart verður við einhver af eftirfarandi einkennum:

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Rauðleitir, ekki upphleyptir, skotskífulaga eða hringlaga flekkir á búknum, oft með blöðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Hiti og flensulík einkenni geta verið undanfari þessara alvarlegu húðútbrot (Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tevimbra

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur bera ábyrgð á að geyma lyfið og farga öllum lyfjaleifum á réttan hátt. Eftirfarandi upplýsingar eru ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miða á hettuglasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

Tevimbra inniheldur ekki rotvarnarefni. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 24 klst. við 2°C til 8°C. Þessar 24 klst. fela í sér geymslu þynntrar lausnar í kæli (2°C til 8°C) í allt að 20 klst., tímann sem þarf til að ná stofuhita (25°C eða minna) og tíma sem þarf til að ljúka innrennsli innan 4 klst.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax, nema aðferð við þynningu útiloki hættu á örverumengun.

Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og -aðstæður á ábyrgð notanda. Þynnta lausnin má ekki frjósa.

Ekki á að geyma ónotaðan hluta innrennslislausnarinnar til að nota síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tevimbra inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tislelizumab. Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 10 mg af tislelizumabi.
- Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af tislelizumabi í 10 ml af þykkni.

Önnur innihaldsefni eru natríumsítrat tvíhýdrat (sjá kafla 2, „Tevimbra inniheldur natríum“), sítrónusýru einhýdrat, L-histidín-hýdróklóríð einhýdrat, L-histidín, trehalósa tvíhýdrat, pólýsorbit 20 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Tevimbra og pakkningastærðir

Tevimbra innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni) er tær eða aðeins ópallýsandi, litlaus eða aðeins gulleit lausn.

Tevimbra er fáanlegt í pakkningum með 1 hettuglasi og í fjölpakkningum með 2 (2 pakkningar með 1) hettuglösum.

Markaðsleyfishafi

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Írland

Sími +353 1 566 7660

Netfang: bg.ireland@beigene.com

Framleiðandi

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spánn

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Tevimbra hettuglós eru einnota. Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af tislelizumabi.

Heilbrigðisstarfsmaður á að útbúa þynnta lausn fyrir innrennsli að viðhafðri smitgát.

Undirbúningur innrennslislausnar

- Tvö Tevimbra hettuglós eru nauðsynleg fyrir hvern skammt.
- Takið hettuglösina úr kæli og gætið þess að hrista þau ekki.
- Skoðið hvert hettuglas með tilliti til agna og hvort litur sé eðlilegur fyrir gjöf. Þykknið er tært eða lítið eitt ópallýsandi, litlaus eða aðeins gulleit lausn. Ekki má nota hettuglas ef lausnin er skýjuð eða inniheldur sýnilegar agnir eða ef litur er óeðlilegur.
- Hvolfið hettuglösunum gætilega án þess að hrista þau. Dragið lausnina úr hettuglösunum tveimur (alls 200 mg í 20 ml) í sprautu og flytjið í innrennslispoka með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til þess að útbúa þynnta lausn með endanlegum styrk á bilinu 2 til 5 mg/ml. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa pokanum gætilega til þess að koma í veg fyrir froðumyndun eða of mikla hreyfingu í lausninni.

Lyfjagjöf

- Gefið þynntu Tevimbra lausnina með innrennsli með bláæðarslöngu með sæfðri slöngusíu eða viðbættri síu án efna sem geta valdið hita hjá sjúklingi, með litla próteinbindingu 0,2 eða 0,22 mikron með u.þ.b. 10 cm² yfirborð.
- Fyrsta innrennslið á að gefa á 60 mínútum. Ef það þolist vel má gefa næstu innrennsli á 30 mínútum.
- Ekki má gefa önnur lyf samtímis með sömu innrennslisslöngu.
- Ekki má gefa Tevimbra hratt eða sem staka inndælingu í bláæð.
- Tevimbra inniheldur ekki rotvarnarefni. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 24 klst. við 2°C til 8°C. Þessar 24 klst. fela í sér geymslu þynntar lausnar í kæli (2°C til 8°C) í allt að 20 klst., tíma sem þarf til að ná aftur stofuhita (25°C eða minna) og tíma sem þarf til að ljúka innrennslinu innan 4 klst. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax nema aðferð við þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og -aðstæður meðan á notkun stendur á ábyrgð notanda.
- Þynnta lausnin má ekki frjósa.
- Fargið öllum lyfjaleifum sem verða eftir í hettuglasinu.
- Bláæðaslönguna á að skola í lok innrennslis.
- Tevimbra hettuglós eru einnota.