

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tevimbra 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 10 mg tislelizumab.

Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

Tislelizumab huwa varjant tal-antikorp monoklonali immunoglobulina G4 (IgG4) umanizzata miksuba minn Fc prodott fiċ-ċelluli ovarji ta' hamster Ċiniż rikombinati.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 1.6 mg sodium u 0.2 mg polisorbato 20 (E432).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)

Soluzzjoni minn ċara għal ħarira opalexxenti, bla kulur għal ħarira fl-isfar.

Is-soluzzjoni għandha pH ta' madwar 6.5 u osmolalità ta' madwar 270 sa 330 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC)

Tevimbra, flimkien ma' kimoterapija li fiha l-platinu bħala trattament neoaġġuvanti, u li mbagħad jitkompla bħala monoterapija bħala trattament aġġuvanti, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'NSCLC li jista' jitneħħa b'riskju għoli ta' rikorrenza (għall-kriterji ta' għażla, ara sezzjoni 5.1).

Tevimbra, flimkien ma' kimoterapija li fiha pemetrexed u platinu, huwa indikat bħala l-ewwel linja ta' trattament għal pazjenti adulti b'NSCLC mhux skwamuż li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni PD-L1 fuq $\geq 50\%$ taċ-ċelluli tat-tumuri li m'għandhomx mutazzjonijiet pożittivi għall-EGFR jew għall-ALK u li għandhom:

- NSCLC avanzat lokalment u mhumiex kandidati għal resezzjoni kirurgika jew għal kimoradjazzjoni msejsa fuq platinu, jew
- NSCLC metastatiku.

Tevimbra, flimkien ma' carboplatin u jew paclitaxel jew nab-paclitaxel, huwa indikat bhala l-ewwel linja ta' trattament għal pazjenti adulti b'NSCLC skwamuż li għandhom:

- NSCLC avanzat lokalment u mhumieks kandidati għal resezzjoni kirurgika jew għal kimoradjazzjoni msejsa fuq platinu, jew
- NSCLC metastatiku.

Tevimbra bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'NSCLC avanzat lokalment jew metastatiku wara li jkunu ngħataw terapija msejsa fuq platinu qabel. Pazjenti b'EFGFR mutanti jew NSCLC pożittiv għal ALK jridu jkunu ngħataw ukoll terapiji speċifiċi qabel ma jingħataw tislelizumab.

Kanċer tal-Pulmun taċ-Ċelloli Żgħar (SCLC)

Tevimbra, flimkien ma' kimoterapija ta' etoposide u platinu, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'SCLC fi stadju estensiv.

Adenokarċinoma ta' ġunzjoni gastrika jew gastroesofagali (G/GEJ)

Tevimbra, flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu u l-fluworopirimidina, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'adenokarċinoma tal-ġunzjoni gastrika jew gastroesofagali (G/GEJ) metastatika jew li ma tistax titneħħa lokalment avanzata li t-tumuri tagħha jesprimu PD-L1 b'punteġġ ta' pożittività fiż-żona tat-tumur (TAP) ta' $\geq 5\%$ (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma taċ-ċelluli skwamożi tal-esofagu (OSCC)

Tevimbra, flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'OSCC mhux resettabbli, lokalment avanzata jew metastatika li t-tumuri tagħha jesprimu PD-L1 b'punteġġ ta' TAP ta' $\geq 5\%$ (ara sezzjoni 5.1).

Tevimbra bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'OSCC avanzata lokalment jew metastatika mhux resettabbli wara li tkun ingħatat kimoterapija msejsa fuq platinu qabel.

Karċinoma nażofaringeali (NPC)

Tevimbra, flimkien ma' gemcitabine u cisplatin, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti adulti b'NPC rikorrenti, li ma tistax titneħħa b'kirurgija kurattiva jew radjoterapija, jew metastatika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Tevimbra għandu jitnieda taht is-superviżjoni ta' tobba bl-esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Ittestjar ta' PD-L1

Jekk tiġi speċifikata fl-indikazzjoni, l-għażla tal-pazjenti għat-trattament b'Tevimbra abbażi tal-espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 għandha tiġi evalwata b'IVD b'marka CE bl-iskop maħsub korrispondenti. Jekk l-IVD b'marka CE ma jkunx disponnibbli, għandu jintuża test validat alternattiv (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4, u 5.1).

Pożoloġija

Monoterapija b'Tevimbra

Id-doża rrakkomandata ta' Tevimbra hi ta' jew 200 mg darba kull 3 ġimgħat jew 400 mg darba kull 6 ġimgħat mogħtija bhala infużjoni fil-vini.

Għal NSCLC li jista' jitneħħa, matul il-fażi ta' trattament aġġuvanti, id-doża rrakkomandata ta' Tevimbra hija ta' 400 mg mogħtija bħala infużjoni fil-vini darba kull 6 ġimghat.

Terapija kombinata b'Tevimbra

Id-doża rakkomandata ta' Tevimbra hija ta' jew 200 mg darba kull 3 ġimghat jew 400 mg darba kull 6 ġimghat mogħtija b'infużjoni fil-vini, flimkien ma' kimoterapija.

Meta Tevimbra u l-kimoterapija jingħataw fl-istess jum, Tevimbra għandu jingħata qabel il-kimoterapija. Għandha ssir referenza għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) għall-prodott tal-kimoterapija għad-dożaġġ kif ukoll għar-rakkomandazzjonijiet dwar l-użu tal-kortikosteroidi bħala premedikazzjoni għall-prevenzjoni ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-kimoterapija.

Tul ta' żmien tat-trattament

Il-pazjenti għandhom jingħataw trattament b'Tevimbra sakemm tibqa' tidher il-marda jew sakemm ma jkunx hemm tossiċità mhux aċċettabbli (ara sezzjoni 5.1).

Għat-trattament neoagġuvanti u aġġuvanti ta' NSCLC li jista' jitneħħa, il-pazjenti għandhom jigu ttrattati b'Tevimbra neoagġuvanti (200 mg kull 3 ġimghat) flimkien ma' kimoterapija għal 3 jew 4 ċikli jew sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda li tipprekludi operazzjoni definittiva jew tossiċità mhux aċċettabbli, segwit minn trattament aġġuvanti b'Tevimbra (400 mg kull 6 ġimghat) bħala monoterapija sa 8 ċikli jew sakemm ikun hemm rikorrenza tal-marda, metastasi, jew tossiċità inaċċettabbli.

Postponiment jew twaqqif għal kollox tad-doża (ara wkoll sezzjoni 4.4)

Mhuwiex irrakkomandat tnaqqis fid-doża mogħtija ta' Tevimbra bħala monoterapija u lanqas meta mogħti flimkien ma' terapija oħra. Tevimbra għandu jitwaqqaf jew jitwaqqaf għal kollox abbażi tas-sigurtà u t-tollerabbiltà hekk kif imfisser f'Tabella 1.

Linji gwida ddettalġati b'risq il-kontroll ta' reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja kif deskritti f'sezzjoni 4.4.

Tabella 1 Tibdil irrakkomandat fit-trattament b'Tevimbra

Reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja	Gravità ¹	Tibdil fit-trattament b'Tevimbra
Pulmonite	Grad 2	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 2 rikorrenti; Grad 3 jew 4.	Waqqaf għal kollox ³
Epatite	ALT jew AST minn >3 sa 8 x ULN jew bilirubina totali minn >1.5 sa 3 x ULN	Ipposponi ^{2,3}
	ALT jew AST ta' >8 x ULN jew bilirubina totali ta' >3 x ULN	Waqqaf għal kollox ³
Raxx	Grad 3	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 4	Waqqaf għal kollox ³
Reazzjonijiet avversi gravi fil-ġilda (SCARs)	SCARs issuspettati, fosthom SJS jew TEN	Ipposponi ^{2,3} F'każ ta' suspett ta' SJS jew TEN, terġax tuża l-medicina sakemm ma jkunux esklużi SJS/TEN u ma ssirx konsultazzjoni ma' speċjalist(i) rilevanti.
	SCARs ikkonfermati, fosthom SJS jew TEN	Waqqaf għal kollox
Kolite	Grad 2 jew 3	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 3 rikorrenti; Grad 4	Waqqaf għal kollox ³
Mijosite/rabdomijolisi	Grad 2 jew 3	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 3 rikorrenti, Grad 4.	Waqqaf għal kollox ³

Ipotiroidiżmu	Grad 2, 3 jew 4	L-ipotiroidiżmu jista' jkun ikkontrollat permezz ta' terapija sostituttiva mingħajr interruzzjoni tat-trattament.
Ipertiroidiżmu	Grad 3 jew 4	Ipposponi ² F'każ ta' Grad 3 jew 4 li ra titjeb għal Grad ≤ 2 u huwa kkontrollat b'terapija antitirojde, kemm-il darba jkun indikat, wiehed jista' jikkunsidra li jkompli b'Tevimbra wara li jkunu tnaqqsu l-kortikosteroidi. Inkella, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox.
Insuffiċjenza adrenali	Grad 2	Ikkunsidra li tipposponi t-trattament sakemm ikun ikkontrollat b'HRT.
	Grad 3 jew 4	Ipposponi ³ F'każ ta' Grad 3 jew 4 li ra titjeb għal Grad ≤ 2 u huwa kkontrollat b'HRT, kemm-il darba jkun indikat, wiehed jista' jikkunsidra li jkompli b'Tevimbra wara li jkunu tnaqqsu l-kortikosteroidi. Inkella, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox. ³
Ipofisite	Grad 2	Ikkunsidra li tipposponi t-trattament sakemm ikun ikkontrollat b'HRT.
	Grad 3 jew 4	Ipposponi ^{2,3} F'każ ta' Grad 3 jew 4 li ra titjeb għal Grad ≤ 2 u huwa kkontrollat b'HRT, kemm-il darba jkun indikat, wiehed jista' jikkunsidra li jkompli b'Tevimbra wara li jkunu tnaqqsu l-kortikosteroidi. Inkella, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox. ³
Dijabete mellitus Tip 1	Dijabete mellitus Tip 1 assoċjata ma' ipergliċemija bi Grad ≥ 3 (glukosju >250 mg/dl jew >13.9 mmol) jew assoċjata ma' ketoacidożi	Ipposponi F'każ ta' Grad 3 jew 4 li ra titjeb għal Grad ≤ 2 b'terapija bl-insulina, kemm-il darba jkun indikat, wiehed jista' jikkunsidra li jkompli b'Tevimbra għaladarba jkun inkiseb kontroll metaboliku. Inkella, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox.
Nefrite b'disfunzjoni renali	Grad 2 (kreatinina minn >1.5 sa $3 \times$ il-linja bażi jew minn >1.5 sa $3 \times$ ULN)	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 3 (kreatinina $>3 \times$ il-linja bażi jew minn >3 sa $6 \times$ ULN) jew Grad 4 (kreatinina $>6 \times$ ULN)	Waqqaf għal kollox ³
Mijokardite	Grad 2, 3 jew 4	Waqqaf għal kollox ³
Tossiċitajiet newroloġiċi	Grad 2	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 3 jew 4	Waqqaf għal kollox ³
Pankreatite	Pankreatite Grad 3 jew amilasi tas-serum Grad 3 jew 4 jew jizziedu l-livelli tal-lipasi ($>2 \times$ ULN)	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 4	Waqqaf għal kollox ³
Reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja	Grad 3	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 3 rikorrenti; Grad 4	Waqqaf għal kollox ³

Reazzjonijiet avversi ohrajn tal-medicina		
Reazzjonijiet b'rabta mal-infuzjoni	Grad 1	Ikkunsidra medikazzjoni minn qabel f'każ ta' profilassi ta' reazzjonijiet sussegwenti mill-infuzjoni. Naqqas ir-rata tal-infuzjoni b'50%.
	Grad 2	Interruzzjoni tal-infuzjoni. Kompli bl-infuzjoni jekk tissolva jew tonqos għal Grad 1, u naqqas ir-rata tal-infuzjoni b'50%.
	Grad 3 jew 4	Waqf għal kollox
ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, HRT = terapija ormonali sostitutiva, SJS = sindrome ta' Stevens-Johnson, TEN = Nekroliżi epidermali tossika, ULN = l-ogħla limitu tan-normal ¹ Il-grad ta' tossiċità huma skont in-National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Verżjoni 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Il-grad ta' ipofisite jaqbel ma' NCI-CTCAE v5.0. ² Kompli fil-każ ta' pazjenti b'rizoluzzjoni shiha jew parzjali (Grad 0 sa 1) wara tnaqqis tal-kortikosteroidi fuq medda ta' mill-inqas xahar. Waqqaf għal kollox jekk ma jkunx hemm rizoluzzjoni shiha jew parzjali fi żmien 12-il ġimgħa wara t-tneġġja tal-kortikosteroidi jew ma jistax jidher naqqas il-prednisone għal ≤ 10 mg/jum (jew ekwivalenti) fi żmien 12-il ġimgħa mit-tneġġja tal-kortikosteroidi. ³ Hija rakkomandata doża inizjali ta' 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis ta' ≤ 10 mg/jum (jew ekwivalenti) fuq medda ta' mill-inqas xahar, hliet fil-każ ta' pulmonite, meta hija rakkomandata doża inizjali ta' 2 sa 4 mg/kg/jum.		

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Tevimbra f'pazjenti taht it-18-il sena ma għewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'każ ta' pazjenti li għandhom ≥ 65 sena (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-kliwi

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'każ ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliwi bejn hafif u moderat. M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar pazjenti b'indeboliment tal-kliwi gravi sabiex wiehed jiġbed xi konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied bejn hafif u moderat. M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi sabiex wiehed jagħmel xi rakkomandazzjonijiet dwar l-ammont ta' doża li għandha tittiehed minn din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Tevimbra għandu jingħata biss ġol-vini. Għandu jingħata bħala infużjoni u m'għandux jingħata bħala injezzjoni mgħaġġla jew bolus waħdanija ġol-vini. Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

L-ewwel infużjoni b'200 mg għandha tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk din tkun ittollerata sew, l-infużjonijiet li jmiss jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta. L-infużjoni għandha tingħata permezz ta' pajp li jagħti għal ġol-vina li jinkludi filtru fil-pajp stess jew miżġud ta' 0.2 jew 0.22 mikron, sterili, mhux piroġeniku, u li miegħu ma jehlux wisq il-proteini.

L-infużjoni ta' doża inizjali ta' Tevimbra 400 mg għandha tingħata fuq 120 minuta (fuq 90 minuta jekk tintuża bħala trattament sussegwenti wara d-doża ta' 200 mg darba kull 3 ġimgħat). Jekk din tkun ittollerata sew, it-tieni infużjoni tista' tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk it-tieni infużjoni tkun ittollerata sew, l-infużjonijiet li jmiss jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta.

Prodotti medicinali oħrajn m'għandhomx jithalltu jew jingħataw fl-istess hin mill-istess pajp tal-infużjoni.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti medicinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Valutazzjoni tal-istatus ta' PD-L1

Meta jiġi vvalutat l-istatus ta' PD-L1 tat-tumur, huwa importanti li tintgħażel metodoloġija validata sew biex jitnaqqsu d-determinazzjonijiet negattivi foloz jew pożittivi foloz.

Il-Kartuna tal-Pazjent

Pazjenti ttrattati b'Tevimbra għandhom jingħataw il-Kartuna tal-Pazjent u għandhom ikunu mġħarrfa dwar ir-riskji minħabba reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja matul it-terapija b'Tevimbra (ara wkoll il-Fuljett ta' Tagħrif).

It-tabib li jippreskrivi l-medicina għandu jiddiskuti mal-pazjent ir-riskji minħabba reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja matul it-terapija b'Tevimbra.

Reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja

Kienu rrapportati reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja, fosthom każijiet fatali, waqt it-trattament b'tislelizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-biċċa l-kbira ta' dawn l-episodji qalbu għall-aħjar wara li twaqqaf għal kollox tislelizumab, ingħataw il-kortikosteroidi u/jew il-kura meħtieġa. Kienu rrapportati wkoll reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja wara li nġhatat l-aħħar doża ta' tislelizumab. Jistgħu jseħħu fl-istess hin reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja u li jaffettwaw aktar minn sistema waħda fil-ġisem.

F'każ ta' suspett ta' reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja, wieħed irid jiżgura li sseħħ evalwazzjoni xierqa li tikkonferma etioloġija jew teskludi etioloġiji alternattivi, fosthom infezzjoni. Skont il-gravità tar-reazzjoni avversa, l-ġhoti ta' tislelizumab għandu jkun pospost u għandhom jingħataw il-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2). Abbażi tal-informazzjoni limitata minn studji kliniċi, l-ġhoti ta' immunosuppressanti sistemiċi oħrajn jista' jiġi kkunsidrat f'każ ta' pazjenti li r-reazzjonijiet avversi tagħhom b'rabta mas-sistema immunitarja ma kenux ikkontrollati bl-ġhoti ta' kortikosteroidi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Malli jsir titjib għal $\text{Grad} \leq 1$, għandhom jibdew jitnaqqsu l-kortikosteroidi u dan il-proċess għandu jieħu mill-inqas xahar.

F'pazjenti b'mard awtoimmuni (AID, *autoimmune disease*) eżistenti minn qabel, *data* minn studji ta' osservazzjoni tissugġerixxi li r-riskju ta' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immunitarja wara terapija b'inibitur ta' punt ta' kontroll immunitarju jista' jiżdied meta mqabbel mar-riskju f'pazjenti mingħajr AID eżistenti minn qabel. Barra minn hekk, l-aggravar tal-AID sottostanti kien frekwenti, iżda fil-biċċa l-kbira kien ħafif u maniġġabbli.

Pulmonite relatata mas-sistema immunitarja

Kienet irrappurtata pulmonite relatata mas-sistema immunitarja, inkluż każijiet fatali, f'pazjenti mogħtija tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minħabba sinjali u sintomi ta' pulmonite.

Pazjenti b'suspett ta' pulmonite għandhom ikunu assessjati permezz ta' immaġnijiet radjografiki u għandu jiġi eskluż kull każ ta' etijoloġiji b'rabta ma' infezzjonijiet jew mard.

Pazjenti b'pulmonite minhabba s-sistema immunitarja għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Epatite relatata mas-sistema immunitarja

Kienet irrappurtata epatite relatata mas-sistema immunitarja, inkluż każijiet fatali, f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' epatite u tibdiliet fil-mod kif jaħdem il-fwied. Għandhom isiru testijiet li jiċċekkjaw il-funzjoni tal-fwied fil-linja bażi u minn żmien għal żmien matul it-trattament.

Pazjenti b'epatite relatata mas-sistema immunitarja għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet fil-ġilda b'rabta mas-sistema immunitarja

Kienet irrappurtata raxx fil-ġilda jew dermatite minhabba s-sistema immunitarja f'pazjenti mogħtija tislelizumab. Il-pazjenti b'suspett ta' reazzjonijiet fil-ġilda għandhom ikunu mmonitorati u għandha tiġi eskluż kull haġa oħra li tista' tikkawża dan. Abbażi ta' kemm huma gravi r-reazzjonijiet avversi fil-ġilda, tislelizumab għandu jiġi pospost jew jitwaqqaf għal kollox kif imfisser f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Kienet irrappurtata każijiet ta' reazzjonijiet avversi gravi fil-ġilda (SCARs) inkluż eritema multiforme (EM), sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) u Nekroliżi epidermali tossika (TEN), xi whud minnhom b'riżultat fatali, f'pazjenti mogħtija tislelizumab (ara sezzjoni 4.8). Għandu jsir moinitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali jew sintomi ta' SCARs (eż. prodromu ta' deni, sintomi jixbhu lill-influwenza, feriti fil-mukożi jew raxx progressiv fil-ġilda) u tiġi eskluża kull haġa oħra li tista' tikkawża dan. F'każ ta' suspett ta' SCAR, tislelizumab għandu jkun pospost u l-pazjent għandu jkun riferut għal kura speċjalizzata li toffri evalwazzjoni u trattament xierqa. Jekk tkun ikkonfermata SCAR tislelizumab għandu jitwaqqaf għal kollox (ara sezzjoni 4.2).

Kolite relatata mas-sistema immunitarja

Kienet irrappurtata kolite relatata mas-sistema immunitarja, ta' spiss assoċjata ma' dijarrea, f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' kolite. Għandhom ikunu esklużi etijoloġiji minhabba infezzjonijiet u mard.

Pazjenti b'kolite relatata mas-sistema immunitarja għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Endokrinopatiji relatata mas-sistema immunitarja

Kienet irrappurtata endokrinopatiji minhabba s-sistema immunitarja, fosthom disturbi fit-tirojde, insuffiċjenza adrenali, ipofisite u dijabete mellitus Tip 1 f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Dawn jafu jirrikjedu trattament skont il-ħtieġa u skont id-disturb endokriniku. Jaf ikun hemm bżonn ta' terapija ormonali sostitutiva (HRT) fit-tul f'każijiet ta' endokrinopatiji relatata mas-sistema immunitarja.

Pazjenti b'endokrinopatiji relatata mas-sistema immunitarja għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi fit-tirojde

Kienet irrappurtata disturbi fit-tirojde, fosthom tirojdite, ipotirojdiżmu u ipertirojdiżmu, f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Il-pazjenti għandhom ikunu osservati (mat-tneġġja tat-trattament, minn żmien għal żmien waqt it-trattament u skont kif indikat abbażi tal-evalwazzjoni klinika) għal xi tibdil fil-funzjoni tat-tirojde u għal xi sinjali u sintomi kliniċi li jindikaw disturbi fit-tirojde. L-ipotirojdiżmu jista' jiġi kkontrollat b'HRT mingħajr interruzzjoni fit-trattament u mingħajr kortikosteroidi. L-ipertirojdiżmu jista' jiġi kkontrollat sintomatikament (ara sezzjoni 4.2).

Insuffiċjenza adrenali

Kienet irrappurtata insuffiċjenza adrenali f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza adrenali. Wieħed għandu jikkunsidra li jagħmel monitoraġġ tal-funzjoni adrenali u tal-livelli ormonali. Il-kortikosteroidi u l-HRT għandhom jingħataw skont kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2).

Ipofisite

Kienet irrappurta ipofisite f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' ipofisite/ipopitwitarizmu. Wieħed għandu jikkunsidra li jagħmel monitoraġġ tal-funzjoni pitwitarja u tal-livelli ormonali. Il-kortikosteroidi u l-HRT għandhom jingħataw skont kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2).

Dijabete mellitus Tip 1

Kienet irrappurtata dijabete mellitus Tip 1, fosthom ketaoċidożi dijabetika, f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba ipergliċemija u sinjali u sintomi oħrajn ta' dijabete. Għandha tingħata l-insulina f'każ ta' dijabete tat-tip 1. F'pazjenti b'ipergliċemija jew ketaoċidożi gravi (Grad ≥ 3), tislelizumab għandu jkun pospost u għandu jingħata trattament anti-ipergliċemiku (ara sezzjoni 4.2). It-trattament b'tislelizumab jista' jissokta meta jsehh kontroll metaboliku.

Nefrite b'disfunzjoni renali relatata mas-sistema immunitarja

Kienet irrappurtata nefrite b'disfunzjoni renali relatata mas-sistema immunitarja f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Il-pazjenti għandhom ikunu osservati minhabba tibdil fil-funzjoni tal-kliwi (kreatinina għolja fis-serum), u għandhom ikunu esklużi kawżi oħra ta' disfunzjoni tal-kliwi.

Pazjenti b'nefrite b'disfunzjoni renali relatata mas-sistema immunitarja għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet avversi oħra b'rabta mas-sistema immunitarja

Kienet irrappurtata reazzjonijiet avversi oħrajn b'rabta mas-sistema immunitarja meqjusa importanti klinikament b'tislelizumab: mijosite, mijokardite, artrite, polimijalġja rewmatika, perikardite, ċistite mhux infettiva, tromboċitopenija immuni, enċefalite, myasthenia gravis, is-sindrome ta' Sjögren u s-sindrome Guillain-Barré (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b'reazzjonijiet avversi oħrajn relatati mas-sistema immunitarja għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Rifjut tal-organu solidu ttrapjantat

Kienet irrappurtata rifjut tal-organu solidu ttrapjantat wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' PD-1. It-trattament b'tislelizumab jista' jżid ir-riskju li l-ġisem ta' min qed jirċievi t-trapjant jirrifjuta l-organu solidu ttrapjantat. F'dawn il-pazjenti għandu jitqies il-benefiċċju tat-trattament b'tislelizumab imqabbel mar-riskju li l-organu jista' jiġi rrifjutat mill-ġisem.

Limfoistjoċitozi emofagoċitika

Limfoistjoċitozi emofagoċitika (HLH) giet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu tislelizumab (ara sezzjoni 4.8). HLH hija sindromu ta' theddida għall-ħajja, ikkaratterizzat minn deni, raxx tal-ġilda, limfadenopatija, epato- u/jew splenomegalija u ċitopenji. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta' HLH. Għal HLH suspettata, tislelizumab għandu jiġi interrott għal hidma dijanjostika u għandha tinbeda l-kura għal HLH. Jekk tiġi kkonfermata HLH, l-ghoti ta' tislelizumab għandu jitwaqqaf.

Reazzjonijiet b'rabta mal-infuzjoni

Kienet irrappurtata reazzjonijiet gravi b'rabta mal-infuzjoni (Grad 3 jew ogħla) f'pazjenti mogħtija tislelizumab (ara sezzjoni 4.8). Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq ġew irrappurtati każijiet ta' anafilassi, inkluz reazzjoni anafilattika u xokk anafilattiku. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet b'rabta mal-infuzjoni.

Ir-reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni għandhom ikunu kkontrollati skont kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti esklużi mill-istudji kliniċi

Pazjenti bi kwalunkwe waħda mill-kundizzjonijiet li ġejjin kienu esklużi mill-istudji kliniċi: status miksib fl-ECOG fil-linja bażi ta' aktar minn 2 jew daqs; metastasi fil-moħħ jew leptomeningeali attiva; mard awtoimmunitarju attiv jew storja ta' mard awtoimmunitarju li jaf jerga' jfiegħ; kull kundizzjoni li tirrikjedi trament sistemiku jew b'kortikosteroidi (>10 mg/jum prednisone jew ekwivalenti) jew immunosuppressanti oħrajn fi żmien 14-il jum qabel l-istudju bit-trament; HIV attiva jew mhux ittrattata; persuni li għandhom epatite B mhux ittrattata jew huma carriers tal-epatite C; storja ta' mard pulmonari interstizzjali; pazjenti mogħtija tilqim haġ fi żmien 14-il jum qabel l-istudju bit-trament; infezzjoni li tirrikjedi terapija sistemika fi żmien 14-il jum qabel it-trament waqt l-istudju bit-trament; storja ta' sensitività eċċessiva gravi jew antikorp monoklonali ieħor. Minhabba n-nuqqas ta' data, tislelizumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti wara li jitqiesu bix-xieraq il-potenzjal tal-benefiċċji/tar-riskji fuq bażi individwali.

Pazjenti fuq dieta b'sodium kkontrollat

Kull ml ta' dan il-prodott mediċinali fih 0.069 mmol (jew 1.6 mg) sodium. Dan il-prodott mediċinali fih 16 mg sodium f'kull kunjett ta' 10 ml ekwivalenti għal 0.8% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Tevimbra għandu jiġi dilwit f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %). Dan għandu jitqies għal pazjenti li jkunu fuq dieta bl-ammont ta' sodium ikkontrollat (ara sezzjoni 6.6).

Polisorbat 20 (E432)

Dan il-prodott mediċinali fih 0.2 mg ta' polisorbat 20 f'kull ml ta' konċentrat, li huwa ekwivalenti għal 4 mg f'żewġ kunjetti ta' 10 ml ta' infużjoni waħda ta' Tevimbra. Il-polisorbati jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Pazjenti b'allergiji magħrufa għandhom jiġu kkunsidrati.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Tislelizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat, li jitneħħa miċ-ċirkulazzjoni permezz ta' kataboliżmu. Madanakollu, ma sarux studji formali dwar l-interazzjoni farmakokinetika. Għadarba l-antikorp monoklonali mhumiex immetabolizzati bl-enzimi taċ-ċitokromu P450 (CYP) jew b'enzimi metabolizzanti ta' mediċini oħrajn, mhux imbassar li l-inibizzjoni jew l-induzzjoni ta' dawn l-enzimi permezz ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin se jaffettwaw il-farmakokinetiċi ta' tislelizumab.

Wieħed għandu jevita li juża kortikosteroidi sistemici jew immunosuppressanti oħrajn fil-linja bażi, qabel it-tnejja ta' tislelizumab, hlief fejn jidhlu dozi baxxi ta' kortikosteroidi sistemici (10 mg/jum prednisone jew ekwivalenti), u dan minhabba l-potenzjal li għandhom li jinterferixxu mal-attività jew l-effikaċja farmakodinamika ta' tislelizumab. Madanakollu, il-kortikosteroidi sistemici u immunosuppressanti oħrajn jistgħu jintużaw wara t-tnejja ta' tislelizumab biex ikunu ttrattati reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja (ara sezzjoni 4.4.). Il-kortikosteroidi jistgħu jintużaw ukoll bħala premediċinali meta tislelizumab jintuża flimkien ma' kimoterapija, bħala profilassi antiemetika u/jew biex itaffu r-reazzjonijiet avversi minhabba l-kimoterapija.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Tislelizumab m'għandux jintuża f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhux qed jużaw kontraċettivi effettivi sakemm il-kundizzjoni klinika tal-mara ma titlobx trament b'tislelizumab. Nisa li jistgħu joħorġu

tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi (metodi li jwasslu għal rata ta' anqas minn 1% tqala) waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara li tingħata l-aħħar doża ta' tislelizumab.

Tqala

M'hemmx data disponibbli dwar l-użu ta' tislelizumab f'nisa tqal. Skont il-mekkanizmu tiegħu ta' azzjoni, tislelizumab jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta mogħti lil mara tqila.

Ma twettqux studji dwar is-sistema riproduttiva tal-annimali b'tislelizumab. Madanakollu, f'murini tqal użati bħala mudelli, deher li l-imblokk tas-sistema ta' sinjali ta' PD-1/PD-L1 ħarbat il-livell ta' tolleranza tal-fetu u li dan wassal biex tiżdied il-possibbiltà li jintlel il-fetu.

Huwa magħruf li IgG4 umani (immunoglobulini) jgħaddu mill-barriera tas-sekonda. Għaldaqstant, tislelizumab, minhabba li hu varjant ta' IgG4, għandu l-potenzjal li jgħaddi mill-omm għall-fetu li qiegħed jiżviluppa. In-nisa għandhom ikunu mgħarrfa dwar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Tislelizumab m'għandux jingħata waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'tislelizumab minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk tislelizumab jigix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effetti tiegħu fuq it-trabi tat-twelid li qed jiġu mreddgħin u fuq il-produzzjoni tal-ħalib ukoll mhumiex magħrufa.

Minhabba li jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi gravi tal-medicina fi trabi mreddgħa minn Tevimbra, in-nisa għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux waqt it-trattament b'Tevimbra u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Tevimbra.

Fertilità

Ma teżisti ebda data klinika dwar l-effetti li jista' jkollu tislelizumab fuq il-fertilità. Ma twettaq ebda studju dwar it-tossiċità ta' tislelizumab fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp. Skont studju dwar it-tossiċità minn doża ripetuta li dam għaddej 3 xhur, ma deher li kien hemm ebda effett fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa f'xadini ċinomiologi meta mogħtija tislelizumab f'doži ta' 3, 10 jew 30 mg/kg kull ġimagħtejn għal 13-il ġimgha (7 doži mogħtija) (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tevimbra għandu effett zġħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. F'uħud mill-pazjenti, kienet irrappurtata l-għeja wara li ngħata tislelizumab (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' tislelizumab bħala monoterapija tissejjes fuq data miġmugħa minn 1952 pazjent b'tipi varji ta' tumuri multipli li rċewew 200 mg tislelizumab kull 3 ġimghat. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 20\%$) kienu anemija (27.7%), żieda fl-aspartat aminotransferasi (24.7%), għeja (24.6%), u żieda fl-alanine aminotransferase (22.0%). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni bi Grad 3/4 ($\geq 2\%$) kienu l-anemija (4.8%), żieda fl-aspartat aminotransferasi (3.7%), pnemonja (3.6%), iponatremija (2.9%), żieda fil-bilirubina fid-dem (2.8%), pressjoni għolja (2.4%), u għeja (2.1%). 1.0% tal-pazjenti kellhom reazzjonijiet avversi li wasslu għall-mewt. Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għall-mewt kienu l-pnemonja (0.61%), il-pulmonite (0.10%), l-epatite (0.10%), tromboċitopenija (0.05%) id-dispnea (0.05%) u n-nuqqas ta' aptit (0.05%). Fost l-1952 pazjent, 40.7% kienu esposti għal tislelizumab għal iktar minn 6 xhur u 24.7% kienu esposti għal iktar minn 12-il xahar.

Is-sigurtà ta' tislelizumab mogħti flimkien ma' kimoterapija tissejjes fuq *data* minn fost 1950 pazjent fost diversi tipi ta' tumuri li rċewew 200 mg tislelizumab kull 3 ġimghat, bl-eċċezzjoni tal-istudju BGB A317-315 fejn il-pazjenti rċewew ukoll tislelizumab f'doża ta' 400 mg darba kull 6 ġimghat bħala trattament awżiljarju wara terapija u kirurġija neoagġuvanti. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 20\%$) kienu newtropsenja (71.6%), anemija (67.2%), tromboċitopenja (48.7%), dardir (43.3%), gheja (40.8%), tnaqqis fl-aptit (40.1%), żieda fl-alanina aminotransferasi (30.6%), żieda fl-aspartate aminotransferase (30.3%), raxx (21.4%) u dijarea (20.3%). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni bi Grad 3/4 ($\geq 2\%$) kienu newtropsenja (45.2%), anemija (14.5%), tromboċitopenja (14.1%), iponatremija (4.6%), ipokalemija (4.5%), gheja (4.2%), pnemmonja (4.0%), limfopenija (3.1%), raxx (2.9%), tnaqqis fl-aptit (2.6%), żieda fl-aspartate aminotransferasi (2.2%), żieda fl-alanina aminotransferasi (2.1%). 1.3% tal-pazjenti kellhom reazzjonijiet avversi li wasslu għall-mewt. Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għall-mewt kienu pnemmonja (0.50%), pulmonite (0.30%), dispnea (0.20%), mijokardite (0.20%), eptatite (0.05%), tromboċitopenija (0.05%), kolite (0.05%), ipokalemija (0.05%), u mijosite (0.05%). Fost l-1950- pazjent, 56.5% kienu esposti għal tislelizumab għal 6 xhur jew aktar, u 31.9% kienu esposti għal 12-il xahar jew aktar.

Tabella bil-lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet mhux mixtieqa rrappurtati fis-sett ta' data migħmugħa dwar pazjenti mogħtija Tevimbra bħala monoterapija (N = 1952) u flimkien mal-kimoterapija (N = 1950) huma pprezentati f'Tabella 2. Il-lista bir-reazzjonijiet avversi qed tingħata skont is-sistema tal-klassifika tal-organi mfassla mill-MedDRA. Fi hdan kull sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi qed jingħataw skont il-frekwenza, mill-ogħla għall-anqas. Il-kategoriji tal-frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa huma mfissra hekk: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari hafna ($< 1/10000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull gabra ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi b'Tevimbra bħala monoterapija (N = 1952) u flimkien ma' kimoterapija (N = 1950)

	Tislelizumab monoterapija N = 1952	Tislelizumab flimkien ma' kimoterapija N = 1950
Reazzjonijiet avversi	Kategorija tal-frekwenza (Gradi kollha)	Kategorija tal-frekwenza (Gradi kollha)
Infazzjonijiet u infestazzjonijiet		
Pnemmonja ¹	Komuni*	Komuni hafna*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Anemija ²	Komuni hafna	Komuni hafna
Tromboċitopenija ³	Komuni hafna*	Komuni hafna
Newtropsenja ⁴	Komuni	Komuni hafna
Limfopenija ⁵	Komuni	Komuni hafna
Limfoistjoċitozi emofagoċitika	Mhux magħruf	Rari
Disturbi fis-sistema immunitarja		
Sindrome ta' Sjögren	#	Mhux komuni
Disturbi endokriniċi		
Ipotirojdiżmu ⁶	Komuni hafna	Komuni hafna
Ipertirojdiżmu ⁷	Komuni	Komuni
Tirojdite ⁸	Komuni	Mhux komuni
Insuffiċjenza adrenali ⁹	Mhux komuni	Mhux komuni
Ipofoisite ¹⁰	Mhux komuni	Mhux komuni

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		
Iperglicemija ¹¹	Komuni	Komuni hafna
Iponatremija ¹²	Komuni	Komuni hafna
Ipokalemija ¹³	Komuni	Komuni hafna*
Dijabete mellitus ¹⁴	Mhux komuni	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża		
Sindrome Guillain-Barre	Rari	Rari
Enċefalite ¹⁵	#	Rari
Myasthenia gravis	#	Rari
Disturbi fl-ghajn		
Uvejite ¹⁶	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb		
Mijokardite ¹⁷	Mhux komuni	Komuni*
Perikardite	Mhux komuni	Rari
Disturbi vaskulari		
Pressjoni għolja ¹⁸	Komuni	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		
Soghla	Komuni hafna	Komuni hafna
Dispnea	Komuni*	Komuni*
Pulmonite ¹⁹	Komuni*	Komuni*
Disturbi gastrointestinali		
Dardir	Komuni hafna	Komuni hafna
Dijarea ²⁰	Komuni hafna	Komuni hafna
Stomatite ²¹	Komuni	Komuni
Pankreatite ²²	Mhux komuni	Komuni
Kolite ²³	Mhux komuni	Komuni*
Marda tas-coeliac	Rari	#
Disturbi epatobiljari		
Epatite ²⁴	Komuni*	Komuni*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Raxx ²⁵	Komuni hafna	Komuni hafna
Ħakk	Komuni hafna	Komuni hafna
Vitiligo ²⁶	Mhux komuni	Mhux komuni
Eritema multiforme	Mhux komuni	Rari
Sindrome ta' Stevens Johnson	Rari	#
Nekroliżi epidermali tossika ²⁷	Mhux magħruf*	Mhux magħruf*
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
Artralġja	Komuni	Komuni hafna
Mijalġja	Komuni	Komuni
Mijosite ²⁸	Mhux komuni	Mhux komuni*
Artrite ²⁹	Mhux komuni	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka		
Nefrite ³⁰	Mhux komuni	Mhux komuni
Ċistite mhux infettiva ³¹	Rari	#
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Gheja ³²	Komuni hafna	Komuni hafna
Deni ³³	Komuni hafna	Komuni hafna
Nuqqas ta' aptit	Komuni hafna*	Komuni hafna
Investigazzjonijiet		
Żieda fl- aspartate aminotransferase	Komuni hafna	Komuni hafna
Żieda fl- alanine aminotransferase	Komuni hafna	Komuni hafna
Żieda fil-bilirubina fid-demmm ³⁴	Komuni hafna	Komuni hafna
Żieda fil-fosfatasi alkalina fid-demmm	Komuni	Komuni
Żieda fil-kreatinina fid-demmm	Komuni	Komuni hafna

Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		
Reazzjoni b'rabta mal-infużjoni ³⁵	Komuni	Komuni
1 Il-pnewmonja tinkludi t-termini ppreferuti (TPi) ta' pnewmonja, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' isfel, infezzjoni batterika fil-passaġġ respiratorju ta' isfel, pnewmonja batterika, pnewmonja fungali, pulmonite minn pneumocystis jirovecii, aspergillozi bronkopulmonari, pnewmonja candida, pnewmonja mikoplażmali, pnewmonja stafilokokkali u pnewmonja virali.		
2 L-anemija tinkludi t-TPi ta' anemija u tnaqqis fl-emoglobina.		
3 It-tromboċitopenija tinkludi t-TPi ta' tromboċitopenija, tnaqqis fl-ghadd ta' pjastrini u tromboċitopenija immuni.		
4 In-newtopenija tinkludi t-TPi ta' newtopenija u tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili.		
5 Il-limfopenija tinkludi t-TPi ta' limfopenija, tnaqqis fl-ghadd ta' limfoċiti u tnaqqis fil-perċnetwali ta' limfoċiti.		
6 L-ipotirojdiżmu jinkludi t-TPi ta' ipotirojdiżmu, zieda fl-antikorp kontra t-tirojde, ipotirojdiżmu medjat mill-immunità, tnaqqis fl-ormoni tat-tirojde, tnaqqis ta' thyroxine hielsa, tnaqqis ta' tri-iodothyronine hielsa, tnaqqis ta' tri-iodothyronine, ipotirojdiżmu primarju, ipotirojdiżmu ċentrali u tnaqqis ta' thyroxine.		
7 L-ipertirojdiżmu jinkludi t-TPi ta', tnaqqis fl-ormonu li jqanqal id-demm fit-tirojde, ipertirojdiżmu, ipotirojdiżmu medjat mill-immunità, zieda fit-thyroxine libera, zieda fit-thyroxine, zieda fit-tri-iodothyronine liberu, u zieda fit-tri-iodothyronine.		
8 It-tirojdite tinkludi t-TPi ta' tirojdite, tirojdite awtoimmunitarja, tirojdite medjata mill-immunità, tirojdite siekta u tirojdite sottoakuta.		
9 L-insuffiċjenza adrenali tinkludi t-Tpi tal-marda ta' Addison, insuffiċjenza adrenali, defiċjenza tal-glukokortikojdi, insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja, insuffiċjenza adrenali primarja, u insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja.		
10 L-ipofisite tinkludi t-TPi ta' ipofisite u ipopitwitarizmu.		
11 L-iperqliċemija tinkludi t-TPi ta' iperqliċemija u zieda fil-glukosju fid-demm.		
12 L-iponatremija tinkludi t-TPi ta' iponatremija u tnaqqis tas-sodium fid-demm.		
13 L-ipokalemija tinkludi t-TPi ta' ipokalemija u tnaqqis tal-potassium fid-demm.		
14 Id-dijabete mellitus tinkludi t-TPi ta' dijabete mellitus, ketoaċidozi dijabetika, ketoaċidozi dijabetika, ketoaċidozi, dijabete mellitus tip 1 u dijabete awtoimmunitarja riegda fl-adulti.		
15 L-enċefalite tinkludi t-TPi ta' enċefalite medjata mis-sistema immunitarja.		
16 L-uvejite tinkludi t-TPi ta' korjoretinite, iridoċiklite, uvejite u iritis.		
17 Il-mijokardite tinkludi t-TPi ta' mijokardite, mijokardite immunomedjata u mijokardite awtoimmunitarja.		
18 Il-pessjoni għolja tinkludi t-TPi ta' pessjoni għolja, zieda tal-pessjoni fid-demm u pessjoni għolja essenzzjali.		
19 Il-pulmonite tinkludi t-TPi ta' pulmonite, mard tal-pulmun immunomedjat, mard tal-pulmun interstizzjali u pulmonite organizzanti.		
20 Id-djarrea tinkludi t-TPi ta' dijarrea u ppurgar ta' spiss.		
21 L-istomatite tinkludi t-TPi ta' stomatite, ulċeri fil-halq, erożjoni tal-mukoża orali u ulċeri aftosi.		
22 Il-pankreatite tinkludi t-TPi ta', zieda fil-amilasi, zieda fil-lipasi, pankreatite u pankreatite akuta.		
23 Il-kolite tinkludi t-TPi ta' kolite awtoimmuni, kolite, kolite ulċerattiva u enterkolite immunomedjata.		
24 L-epatite tinkludi t-TPi ta' epatite, ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina, epatotossiċità, funzjoni epatika anormali, epatite immunomedjata, ħsara fil-fwied, u epatite awtoimmunitarja.		
25 Ir-raxx jinkludi t-TPi ta' raxx, raxx makulopapulari, ekzema, raxx eritematożu, dermatite, dermatozi newtrofilika akuta bid-deni, dermatite awtoimmuni, dermatite allergika, it-tqaxxir tad-dermatite, raxx papulari, urtikarja, eritema, esfoljazzjoni tal-gilda, eruzzjoni tad-droga, raxx makulari, psorjażi, raxx pustulari, dermatite akneiformi, raxx pruritiku, keratozi likenojdi, dermatite fl-id, dermatite immunomedjata, raxx follikulari, eritema nodosum u pemfigojdi.		
26 Il-vitiligo tinkludi t-TPi ta' dipigmentazzjoni tal-gilda lewkoderma, ipopigmentazzjoni tal-gilda, u vitiligo.		
27 Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.		
28 Il-mijosite tinkludi t-TPi ta' mijosite, rabdomijolizi u mijosite immunomedjata.		
29 L-artrite tinkludi t-TPi ta' artite, poliartrite u artrite immunomedjata.		
30 In-nefrite tinkludi t-TPi ta' nefrite, glomerulosklerozi segmentali fokali, glomerulonefrite tal-membrani, disturb renali immunomedjat, nefrite tubulointerstizzjali u nefrite immunomedjata.		
31 Ċistite mhux infettiva tinkludi PTs ta' ċistite mhux infettiva u ċistite medjata mill-immunità. Każijiet ta' ċistite medjata mill-immunità gew irrappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.		
32 L-għeja tinkludi t-TPi ta' għeja, mejt, dekundizzjonament fiziku u letarġija.		
33 Id-deni jinkludi t-TPi ta' zieda fit-temperatura tal-ġisem u deni.		
34 Iż-zieda fil-bilirubina fid-demm tinkludi t-TPi ta' zieda fil-bilirubina fid-demm, zieda fil-konjugazzjoni tal-bilirubina, zieda fil-bilirubina mhux konjugata u iperbilirubinemia.		

³⁵	Ir-reazzjoni b'rabta mal-infużjoni tinkludi t-TPi, reazzjoni anafilattika, tkexxix ta' bard, edema tal-kornea, dermatite allergika, eruzzjoni kkawżata mill-medicina, sensittività eċċessiva għall-medicina, edema tal-wiċċ, nefha ġingivali, sensittività eċċessiva, ostruzzjoni tal-laringi, edema tal-laringi, edema tax-xufftejn, nefha tax-xufftejn, nefha tal-halq, ħakk allergiku, raxx, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx b'ħakk, rinite allergika, nefha fil-wiċċ, edema fl-ilsien, sensittività eċċessiva tat-tip I, urtikarja, reazzjoni relatata mal-infużjoni u reazzjoni ta' sensittività eċċessiva relatata mal-infużjoni,
*	Tinkludi riżultati fatali
#	Mhux irrappurtat f'dan l-issettjar miġbur

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Id-data ta' hawn isfel tirrifletti informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi qawwija tal-medicina għal tislelizumab bħala monoterapija miksuba waqt studji kliniċi. Dettalji dwar reazzjonijiet avversi qawwija minn tislelizumab meta mogħti flimkien ma' kimoterapija jiġu ppreżentati kemm-il darba jkun nnutati differenzi relevanti klinikament imqabbel ma' tislelizumab bħala monoterapija.

Pulmonite relatata mas-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, seħhet pulmonite relatata mas-sistema immunitarja f'5.1% tal-pazjenti, fosthom episodji fi Grad 1 (1.3%), Grad 2 (2.1%), Grad 3 (1.3%), Grad 4 (0.3%) u Grad 5 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħh l-episodju kien ta' 4.1 xhur (medda: 1.0 jum sa 55.0 xahar), u d-dewmien medjan minn meta seħh l-episodju sakemm għadda kien ta' 2.8 xhur (medda: 7.0 jiem sa 33.7 xhur). Tislelizumab twaqqaf għal kollox fi 1.8% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'1.9% tal-pazjenti. Il-pulmonite għaddiet fi 47.0% tal-pazjenti.

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, il-każijiet ta' pulmonite kienu aktar frekwenti f'pazjenti mogħtija diġà radjazzjoni toraċika (8.4%) milli f'pazjenti li ma kienu ngħataw ebda radjazzjoni toraċika qabel (3.6%).

Pnewmonite seħhet f'11.2% tal-pazjenti b'NSCLC ittrattati b'tislelizumab flimkien ma' kimoterapija. F'pazjenti b'NSCLC ittrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, seħhet pnewmonite f'8.3% tal-pazjenti.

Epatite relatata mas-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, seħhet epatite minħabba s-sistema immunitarja f'1.2% tal-pazjenti, fosthom episodji fi Grad 1 (0.1%), Grad 2 (0.2%), Grad 3 (0.6%), u Grad 4 (0.3%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħh l-episodju kien ta' 22.0 jiem (medda: 1.0 jum sa 4.1 xhur), u d-dewmien medjan minn meta seħh l-episodju sakemm għadda kien ta' 1.1 xahar (medda: 6.0+ jiem sa 6.6 xhur). Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.3% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.8% tal-pazjenti b'epatite minħabba s-sistema immunitarja. L-epatite għaddiet f'60.9% tal-pazjenti.

Reazzjonijiet avversi fil-ġilda b'rabta mas-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, seħhew reazzjonijiet avversi fil-ġilda relatati mas-sistema immunitarja fi 12.6% tal-pazjenti, fosthom episodji fi Grad 1 (7.7%), Grad 2 (3.7%), Grad 3 (1.0%) u Grad 4 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħh l-episodju kien ta' 1.5 xhur (medda: 1.0 jum sa 36.1 xhur). Id-dewmien medjan minn meta seħh l-episodju sakemm għadda kien ta' 1.1 xhur (medda: 1.0 jum sa 36.7 xhur). Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.1% tal-pazjenti, u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'1.3% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi fil-ġilda għaddew fi 72.0% tal-pazjenti.

Ġew irrappurtati każijiet ta' SJS u TEN minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, xi wħud b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Kolite relatata mas-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, sehhet kolite relatata mas-sistema immunitarja f'0.6% tal-pazjenti, fosthom episodji fi Grad 2 (0.4%) u Grad 3 (0.2%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehħ l-episodju kien ta' 6.0 xhur (medda: 6.0 jiem sa 26.5 xhur), u d-dewmien medjan minn meta sehħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 28.0 jiem (medda: 9.0 jiem sa 26.7 xhur). Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.1 % tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.4% tal-pazjenti. Il-kolite għaddiet f'81.8% tal-pazjenti.

Mijosite/rabdomijolisi relatata mas-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, sehhet mijosite/rabdomijolisi relatata mas-sistema immunitarja f'0.8% tal-pazjenti, fosthom episodji fi Grad 1 (0.3%), Grad 2 (0.3%), Grad 3 (0.2%) u Grad 4 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehħ l-episodju kien ta' 1.5 xhur (medda: 15.0 jiem sa 39.3 xhur), u d-dewmien medjan minn meta sehħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 1.2 xhur (medda: 5.0 jiem sa 5.2 xhur). Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.2% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.5% tal-pazjenti. Il-mijosite/ir-rabdomijolisi għaddew f'75.0% tal-pazjenti.

Endokrinopatiji relatata mas-sistema immunitarja

Disturbi fit-tirojde

Ipotirojdiżmu:

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, sehħ ipotirojdiżmu minhabba s-sistema immunitarja f'13.8% tal-pazjenti, fosthom episodji fi Grad 1 (6.4%), Grad 2 (7.3%), Grad 3 (0.1%) u Grad 4 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehħ l-episodju kien ta' 4.0 xhur (medda: 1.0 jum sa 29.9 xhur). Id-dewmien medjan minn meta sehħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 2.1 xhur (medda: 2.0 jiem sa 27.0 xahar). Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.1% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.6% tal-pazjenti. L-ipotirojdiżmu għadda fi 36.4% tal-pazjenti.

Ipertirojdiżmu:

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, sehħ ipertirojdiżmu minhabba s-sistema immunitarja f'5.1% tal-pazjenti, fosthom episodji fi Grad 1 (4.4%) u Grad 2 (0.7%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehħ l-episodju kien ta' 2.1 xhur (medda: 6.0 jiem sa 39.4 xahar). Id-dewmien medjan minn meta sehħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 1.4 xhur (medda: 8.0 jiem sa 22.1 xahar). Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.1% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.3 % tal-pazjenti. L-ipertirojdiżmu għadda f'77.0% tal-pazjenti.

Tirojdite:

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, sehhet tirojdite minhabba s-sistema immunitarja f'1.1% tal-pazjenti, fosthom episodji fi Grad 1 (0.5%) u Grad 2 (0.6%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehħ l-episodju kien ta' 2.0 xhur (medda: 14.0-il jum sa 20.7 xhur). Id-dewmien medjan minn meta sehħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 2.0 xhur (medda: 20.0 jiem sa 15.3-il xahar). Tislelizumab ma twaqqaf għal kollox fl-ebda pazjent u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.2% tal-pazjenti. It-tirojde għaddiet f'38.1% tal-pazjenti.

Insufficjenza adrenali

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, sehhet insufficjenza adrenali minhabba s-sistema immunitarja f'0.5% tal-pazjenti, fosthom episodji fi Grad 2 (0.3%), Grad 3 (0.2%) u Grad 4 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm sehħ l-episodju kien ta' 10.3 xhur (medda: 1.4 xhur sa 16.9 xhur). Id-dewmien medjan minn meta sehħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 1.9 xahar (medda:

30.0 jum sa 13.6-il xahar). Tislelizumab ma twaqqafx għal kollox fl-ebda pazjent u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.4% tal-pazjenti. L-insuffiċjenza adrenali għaddiet fi 30.0% tal-pazjenti.

Ipfisite

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, l-ipofizite (Grad 2) seħħet f'0.3% tal-pazjenti.

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sal-bidu tal-avveniment kien ta' 9.0 xhur (medda: 22.0 jiem sa 16.2-il xahar). Id-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 2.3 xhur (avveniment 1 biss irrisolva ruħu). Tislelizumab ma twaqqaf għal kollox f'ebda pazjent u t-trattament b'tislelizumab ma gie interrott f'ebda pazjent. L-ipofizite rrisolviet ruħha f'20.0% tal-pazjenti.

Dijabete mellitus Tip 1

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, seħħet dijabete mellitus tip 1 f'0.6% tal-pazjenti, fosthom episodji fi Grad 1 (0.1%), Grad 2 (0.3%), Grad 3 (0.2%) u Grad 4 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħħ l-episodju kien ta' 6.5 xhur (medda: 1.1 xhur sa 36.1 xahar). Id-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 22.0 jiem (medda: 5.0 jiem sa 3.6 xhur). Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.2% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.2% tal-pazjenti. Id-dijabete mellitus tat-Tip 1 għaddiet fi 8.3% tal-pazjenti.

Nefrite u disfunzjoni renali minhabba s-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, seħħew nefrite u disfunzjoni renali minhabba s-sistema immunitarja f'0.2% tal-pazjenti, fosthom episodji fi Grad 1 (0.1%), Grad 2 (0.1%) u Grad 3 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħħ l-episodju kien ta' 1.5 xhur (medda: 15.0 jiem sa 12.1 xhur). Id-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 9.0 jiem (l-istess għal 2 avvenimenti li rrisolvew ruħhom). Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.1% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.1% tal-pazjenti. In-nefrite b'rabta immunitarja u d-disfunzjoni renali għaddew f'50.0% tal-pazjenti.

Mijokardite relatata mas-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, seħħet mijokardite relatata mas-sistema immunitarja f'0.8% tal-pazjenti, fosthom episodji fi Grad 1 (0.4%), Grad 2 (0.2%), Grad 3 (0.2%) u Grad 4 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħħ l-episodju kien ta' 1.6 xhur (medda: 14.0 jiem sa 33.6 xahar), u d-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 1.2 xhur (medda: 4.0 jiem sa 15.6-il xahar). Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.4% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.4% tal-pazjenti. Il-mijokardite għaddiet f'60.0% tal-pazjenti.

Mijokardite seħħet f'1.2% tal-pazjenti ttrattati b'tislelizumab flimkien ma' kimoterapija, inkluż avvenimenti ta' Grad 5 (0.2%).

Effetti tal-klassi tal-inibitur ta' punt ta' kontroll immuni

Kien hemm każijiet tar-reazzjonijiet avversi li ġejjin irrapportati matul it-trattament b'inibituri oħra ta' punt ta' kontroll immuni li jistgħu jseħħu wkoll matul it-trattament b'tislelizumab: insuffiċjenza pankreatika eżokrinali.

Reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, seħħew reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni fi 3.0% tal-pazjenti, fosthom episodji fi Grad 3 (0.1%). Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.1% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.1% tal-pazjenti.

Fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq ġew irrappurtati każijiet ta' anafilassi, inkluż reazzjoni anafilattika u xokk anafilattiku.

Anormalitajiet fil-laboratorju

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, il-proporzjon ta' pazjenti li għaddew mil-linja bażi għal anormalitajiet fil-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kienet kif ġejja: 0.1% għal żieda fl-emoglobina, 4.4% għal tnaqqis fl-emoglobina, 0.9% għal tnaqqis fil-lewkoċiti, 8.9% għal tnaqqis fil-limfoċiti, 0.2% għal żieda fil-limfoċiti, 2.1% għal tnaqqis fin-newtrofili, 1.3% għal tnaqqis fil-pjastrini, 2.6% għal żieda fl-alanine aminotransferase, 0.3% għal tnaqqis fl-albumina, 2.7% għal żieda fl-alkalina fosfatasi, 4.8% għal żieda fl-aspartate aminotransferase, 2.8% għal żieda fil-bilirubina, 1.9% għal żieda fil-kreatina kinasi, 1.2% għal żieda fil-kreatina, 4.4% għal żieda fil-glukożju u 0.5% għal tnaqqis fil-glukożju, 0.9% għal żieda fil-potassium, 2.9% għal tnaqqis fil-potassium, 0.1% għal żieda fis-sodium, 6.5% għal tnaqqis fis-sodium.

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab flimkien ma' kimoterapija, il-proporzjon ta' pazjenti li għaddew mil-linja bażi għal anormalitajiet fil-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kienet kif ġej: 14.2% għal tnaqqis fl-emoglobina, 23.3% għal tnaqqis fil-lewkoċiti, 17.9% għal tnaqqis fil-limfoċiti, 0.1% għal żieda fil-limfoċiti, 47.2% għal tnaqqis fin-newtrofili, 14.1% għal tnaqqis fil-pjastrini, 3.5% għal żieda fl-alanine aminotransferasi, 0.5% għal tnaqqis fl-albumina, 0.8% għal żieda fl-alkalina fosfatasi, 3.1% għal żieda fl-aspartat aminotransferasi, 2.0% għal żieda fil-bilirubina, 2.3% għal żieda fil-kreatina kinasi, 1.8% għal żieda fil-kreatinina, 0.5% għal tnaqqis fil-glukożju, 1.2% għal żieda fil-glukożju, 1.3% għal żieda fil-potassju, 7.6% għal tnaqqis fil-potassju, 0.3% għal żieda fis-sodju, 11.5% għal tnaqqis fis-sodju.

Immunogeniċità

Mit-3614-il pazjent evalwati għall-antikorpi għall-antidroga (ADA), 21.1% tal-pazjenti ttestjaw pożittiv għall-ADA emergenti mit-trattament, u kienu identifikati antikorpi newtralizzanti (NABs) f'0.9% tal-pazjenti. Analizi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni wriet li l-qagħda tal-ADA kienet kovarjata b'mod sinjifikanti statistikament mat-tneħħija mill-ġisem; madanakollu, jidher li l-preżenza tal-ADA emergenti mit-trattament kontra tislelizumab m'għandha l-ebda impatt relevanti klinikament fuq il-farmakokinetika jew l-effikaċja.

Fost il-pazjenti valutabbli b'ADA li rċiew 200 mg kull 3 ġimgħat bħala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapiji (inkluż 400 mg awżiljarju darba kull 6 ġimgħat f'NSCLC rixettibbli) ir-rati ta' episodji avversi (AEs) li ġejjin kienu osservati fil-popolazzjoni pożittiva għal ADA mqabbla mal-popolazzjoni negattiva għal ADA, rispettivament: AEs ta' Grad >3 52.5% vs 42.1%, episodji avversi serji (SAEs) 39.0% vs 31.8%, AEs li jwasslu biex jitwaqqaf għal kollox it-trattament b'tislelizumab 12.3% vs 11.4% (għal monoterapija); Grad ≥ 3 episodji avversi 80.0% vs 78.6%, SAEs 43.3% vs 41.0%, episodji avversi li jwasslu għal irtirar mit-trattament b'tislelizumab 13.6% vs 13.5% (għal terapija ta' kombinazzjoni).

Pazjenti li żviluppaw ADAs minhabba t-trattament kellhom it-tendenza li jkollhom il-livell ġenerali ta' saħħithom aktar fjakk u wkoll karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi li jistgħu jwasslu biex tithawwad l-interpretazzjoni tal-analizi tas-sigurtà. *Data* disponibbli ma tippermettix konklużjonijiet b'saħħithom meħuda minn mudelli possibbli ta' reazzjonijiet avversi mill-medicina.

Anzjani

Kollox ma' kollox ma deher ebda differenzi b'tislelizumab bħala monoterapija jew flimkien mal-kimoterapija bejn pazjenti li kellhom <65 sena u pazjenti li kellhom bejn 65 u 74 sena. M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar pazjenti li għandhom 75 sena u aktar sabiex wiehed jiġbed xi konklużjonijiet.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b'tislelizumab. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina, u għandu jitnieda minnufih trattament sintomatiku.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati ta' antikorpi mill-medicina, Kodiċi ATC: L01FF09

Mekkanżimu ta' azzjoni

Tislelizumab huwa antikorp monoklonali varjanti tal-immunoglobulina umanizzata G4 (IgG4) kontra PD-1, li jehel mad-dominju ekstrasellulari ta' PD-1 uman. Hu jimblokka għal kollox it-twaħħil kemm ta' PD-L1 u PD-L2, u jinibixxi s-senjalazzjoni negattiva permezz ta' PD-1 u jsaħħah l-attività funzjonali fiċ-ċelluli T waqt provi *in vitro* li jibbażaw fuq iċ-ċelluli.

Effikaċja klinika u sigurtà

Abbażi tal-immudellar u tas-simulazzjoni tar-relazzjonijiet bejn l-esponiment u r-rispons għall-effikaċja u s-sigurtà għal tislelizumab, m'hemmx differenzi klinikament sinifikanti fl-effikaċja jew is-sigurtà bejn id-dożi ta' 200 mg darba kull 3 ġimgħat u ta' 400 mg darba kull 6 ġimgħat.

Kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun

Trattament neoagġuvanti u agġuvanti ta' NSCLC li jista' jitneħħa: BGB-A317-315

BGB-A317-315 kien studju ta' fażi 3 kkontrollat bi placebo, double-blind, randomizzat, biex iqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament neoagġuvanti b'tislelizumab flimkien ma' kimoterapija doublet ibbażata fuq il-platinu segwita minn tislelizumab agġuvanti kontra trattament neoagġuvanti bi placebo flimkien ma' kimoterapija doublet ibbażata fuq il-platinu segwita minn placebo agġuvanti f'pazjenti b'NSCLC ta' Stadju II jew IIIA li jista' jitneħħa.

L-istudju kien jinkludi pazjenti li kellhom NSCLC ta' Stadju II jew IIIA (it-8 AJCC) ikkonfermat istoloġikament b'ECOG PS ta' 0 jew 1 u mingħajr mutazzjonijiet EGFR jew traslokazzjonijiet tal-gene ALK magħrufa u eliġibbiltà kkonfermata għal resezzjoni R0 b'intenzjoni ta' kura. Pazjenti bi Stadju IIIB ma kinux inkluzi fl-istudju.

Il-kriterji ta' għażla li ġejjin jiddefinixxu pazjenti b'riskju għoli ta' rikorrenza li huma inkluzi fl-indikazzjoni terapewtika u jirriflettu l-popolazzjoni tal-pazjenti bi Stadju II – IIIA skont is-sistema ta' stadji tat-8 edizzjoni tal-AJCC:

- Daqs tat-tumur > 4 cm; jew tumuri ta' kwalunkwe daqs flimkien ma' status N1 jew N2;
- Tumuri li jinvalu strutturi toraċiċi (jinvalu direttament il-plewra vixxerali, il-plewra parietali, il-ħajt tas-sider, il-bronku prinċipali, in-nerv freniku, il-plewra medjastinali, il-perikardju parietali);
- Tumuri > 4 cm li jikkawżaw atelettasi ostruttiva li testendi għar-regjun ilarju, tinvolvi parti mill-pulmun jew il-pulmun kollu jew tinvolvi bronku prinċipali irrispettivament mid-distanza mill-karina, jew tinvali l-plewra vixxerali (PL1 jew PL2) għal status N0;
- Tumuri b'nodulu/i separat(i) fl-istess lobu bħall-kanċer primarju tal-pulmun.

B'kollox ġew randomizzati 453 pazjent (1:1) biex jirċievu:

- Fergħa ta' tislelizumab: tislelizumab neoagġuvanti 200 mg f'Jum 1 flimkien ma' cisplatin 75 mg/m² jew carboplatin AUC ta' 5 mg/mL/min u pemetrexed 500 mg/m² jew paclitaxel

175 mg/m² f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 3 sa 4 ċikli. Wara l-operazzjoni, tislelizumab aġġuvanti 400 mg ngħata kull 6 ġimgħat sa 8 ċikli.

- Fergħa tal-plaċebo: plaċebo neoagġuvanti f'Jum 1 flimkien ma' cisplatin 75 mg/m² jew carboplatin AUC ta' 5 mg/mL/min u pemetrexed 500 mg/m² jew paclitaxel 175 mg/m² f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 3 sa 4 ċikli. Wara l-operazzjoni, plaċebo aġġuvanti ngħata kull 6 ġimgħat sa 8 ċikli.

Pazjenti b'istologija mhux skwamuża rċevew pemetrexed, filwaqt li pazjenti b'istologija skwamuża rċevew paclitaxel, fejn l-għażla ta' cisplatin jew carboplatin giet deċiża mill-investigaturi għall-pazjenti kollha. Jekk indikat, il-pazjenti rċevew terapija aġġuvanti b'radjazzjoni wara l-operazzjoni qabel tislelizumab aġġuvanti jew il-plaċebo. L-ghoti ta' tislelizumab u kimoterapija tkompla sakemm tlesta t-trattament, sal-progressjoni tal-marda, AE inaċċettabbli, mewt, jew id-deċiżjoni tal-pazjent u/jew tal-investigatur li jwaqqaf it-trattament tal-istudju.

Il-punti ahħarin primarji doppji kienu sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS, *event-free survival*) permezz ta' reviżjoni ċentrali indipendenti blinded (BICR, *blinded independent central review*) u rata ta' rispons patoloġiku maġġuri (MPR, *major pathological response*) permezz ta' reviżjoni patoloġika indipendenti blinded (BIPR, *blinded independent pathological review*). Il-punti ahħarin sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu rata ta' rispons patoloġiku komplut (pCR, *pathological complete response*) permezz ta' BIPR, u sopravivenza ġenerali (OS, *overall survival*).

Id-demografiji u l-karatteristiċi tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn iż-2 ferġhat tat-trattament. Il-karatteristiċi tal-linja bażi għall-453 pazjent kollha randomizzati kienu: età medjana ta' 62 sena (firxa minn 30 sa 80 sena); 40% tal-pazjenti kellhom ≥ 65 sena; 3.3% tal-pazjenti kellhom ≥ 75 sena; 90.5% tal-pazjenti kienu rġiel; 100% Asjatiċi (kollha rreġistrati fiċ-Ċina), 65.3% kellhom punteġġ ECOG PS ta' 0; 84.5% jpejpu jew kienu jpejpu qabel; 78.1% kellhom dijanjozi ta' istologija skwamuża; 58.5% kellhom marda fi stadju IIIA; 57.8% kellhom espressjoni PD-L1 ta' ≥ 1%.

Kien hemm 84.1% tal-pazjenti fil-ferġha ta' tislelizumab flimkien ma' kimoterapija li fiha l-platinu li kellhom operazzjoni definittiva meta mqabbla ma' 76.2% tal-pazjenti fil-ferġha ta' kimoterapija li fiha l-platinu.

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-MPR, l-EFS, il-pCR u l-OS għal pazjenti li ġew randomizzati għall-ferġha ta' tislelizumab meta mqabbla mal-ferġha tal-plaċebo.

F'analizi interim speċifikata minn qabel tal-EFS (data meta twaqqfet tingabar id-*data* l-21-Aww-2023), l-EFS HR kien 0.56 (95% CI: 0.40, 0.79; valur p fuq naħa waħda ta' 0.0003) u l-perjodi medjani ta' segwitu tal-OS skont il-metodoloġija reversibbli ta' Kaplan-Meier kienu ta' 24.6 xahar fil-ferġha ta' tislelizumab u 22.7 xahar fil-ferġha tal-plaċebo.

Tabella 3, Figura 1 u Figura 2 jiġbru fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja.

F'analizi finali speċifikata minn qabel (data meta twaqqfet tingabar id-*data* s-07-Mar-2025), il-perjodi medjani ta' segwitu tal-OS skont il-metodoloġija reversibbli ta' Kaplan-Meier kienu ta' 43.3 xahar (95% CI: 41.2, 44.6) fil-ferġha ta' tislelizumab u 41.6 xahar (95% CI: 39.9, 43.8) fil-ferġha tal-plaċebo.

Tabella 3 Riżultati tal-effikaċja f'BGB-A317-315¹

	Fergħa ta' tislelizumab (N=226)	Fergħa tal-plaċebo (N=227)
Sopravivenza Mingħajr Avvenimenti		
Avvenimenti, n (%)	72 (31.9)	98 (43.2)
Medjan (xhur) (95% CI)	NR (50.3, NE)	30.6 (16.6, 45.3)
HR (95% CI) ^a	0.58 (0.43, 0.79)	
Rispons Patoloġiku Maġġuri		

n (%)	127 (56.2)	34 (15)
95% CI ^c	(49.5, 62.8)	(10.6, 20.3)
Differenza, % (95% CI) ^d	41.1 (33.2, 49.1)	
valur p ^e	< 0.0001	
Sopravivenza Ġenerali		
Imwiet, n (%)	52 (23.0)	70 (30.8)
Medjan (xhur) (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
HR (95% CI) ^a	0.65 (0.45, 0.93)	
valur p ^b	0.0093	

CI = intervall ta' kunfidenza; HR = proporzjon ta' periklu; NE= ma tistax tittiehed stima; NR = mhux milhuq Pazjenti minghajr operazzjoni jew riżultati patoloġiċi tqiesu bħala daww li ma wrewx rispons.

¹L-analiżi finali speċifikata minn qabel tal-MPR kienet ibbażata fuq id-*data* bid-data meta twaqqfet tingabar l-20-Fra-2023 u l-analiżi finali speċifikata minn qabel tal-EFS u l-OS kienet ibbażata fuq id-*data* bid-data meta twaqqfet tingabar is-07-Mar-2025.

^a Il-proporzjon ta' periklu u s-CIs ta' 95% ġew stmati bl-użu ta' mudell ta' rigressjoni Cox stratifikat skont l-istoloġija, l-istadju tal-marda u l-espressjoni PD-L1 mit-teknoloġija ta' rispons interattiva (IRT, *interactive response technology*).

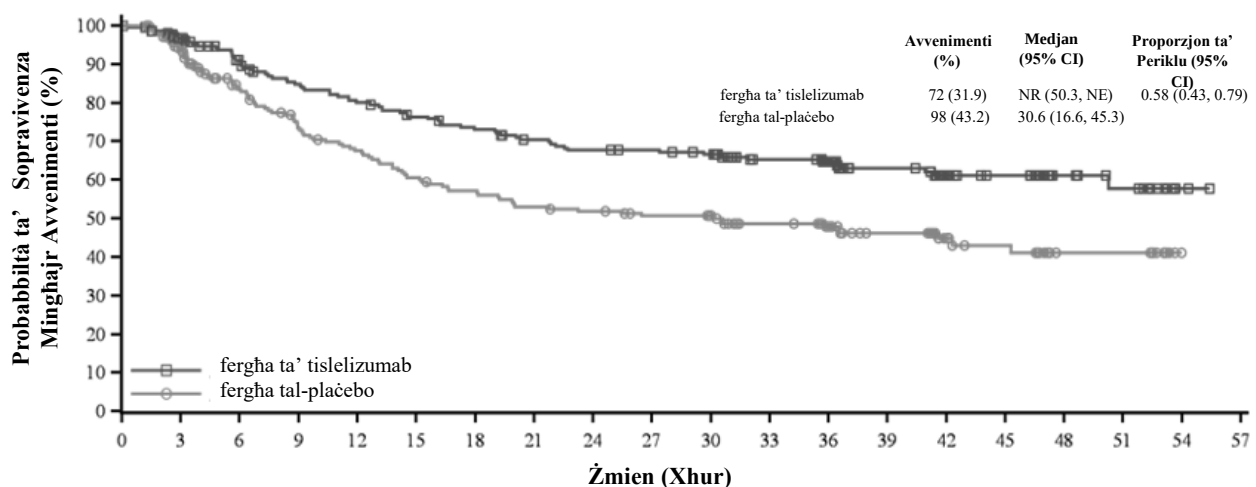
^b Il-valur p ġie kkalkulat bl-użu ta' test log-rank stratifikat skont l-istoloġija, l-istadju tal-marda u l-espressjoni PD-L1 mill-IRT.

^c CI ta' 95% ġie stmat bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson.

^d Id-differenza fir-riskju komuni ta' Mantel-Haenszel ġiet stmata flimkien mas-CIs ta' 95% tagħha mibnija b'approssimazzjoni normali u l-istimatur tal-varjanza ta' Sato stratifikat skont l-istoloġija, l-istadju tal-marda u l-espressjoni ta' PD-L1 mill-IRT.

^e Il-valur-p inkiseb bl-użu tal-metodu Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat skont l-istoloġija, l-istadju tal-marda u l-espressjoni ta' PD-L1 minn IRT.

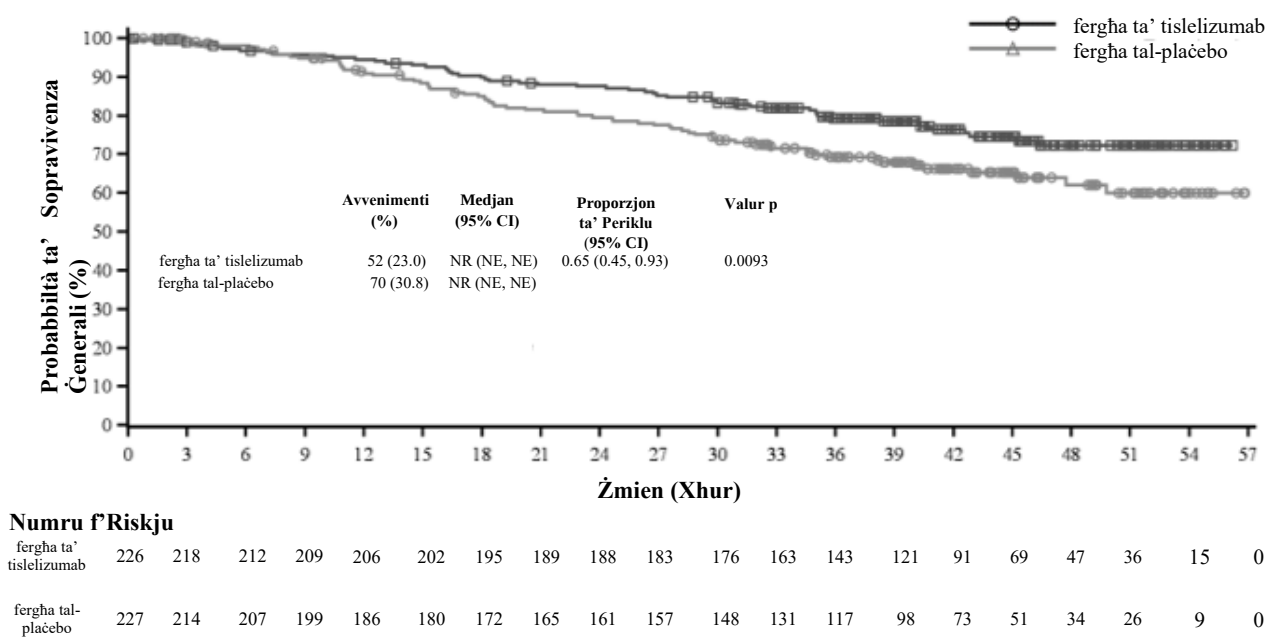
Figura 1 Plott Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Minghajr Avvenimenti f'BGB-A317-315



Numru f'Riskju

fergħa ta' tislelizumab	226	196	176	161	152	143	136	128	123	121	117	101	92	69	49	39	21	17	2	0
fergħa tal-plaċebo	227	187	149	128	117	105	98	91	88	83	79	69	59	47	29	22	11	11	0	0

Figura 2 Plott Kaplan-Meier tas-Sopravivenza Ġenerali f'BGB-A317-315



Twettqet analiżi tas-sottogrupp fl-istudju BGB-A317-315 f'pazjenti li kellhom PD-L1 ta' $\geq 1\%$ (fergha ta' tislelizumab [n=130; 58%] vs. fergha tal-plaċebo [n=132; 58%]) u PD-L1 ta' $< 1\%$ (li teskludi dawk li ma jistgħux jiġu evalwati/indeterminati) (fergha ta' tislelizumab [n=89; 39%] vs. fergha tal-plaċebo [n=84; 37%]). L-EFS HR kien 0.53 (95% CI: 0.35, 0.79) f'pazjenti li kellhom PD-L1 ta' $\geq 1\%$ u 0.70 (95% CI: 0.43, 1.14) f'pazjenti li kellhom PD-L1 ta' $< 1\%$. L-OS HR kien 0.61 (95% CI: 0.38, 0.98) f'pazjenti li kellhom PD-L1 ta' $\geq 1\%$ u 0.91 (95% CI: 0.50, 1.64) f'pazjenti li kellhom PD-L1 ta' $< 1\%$.

L-ewwel linja ta' trattament ta' NSCLC mhux skwamuż: BGB-A317-304

BGB-A-304 kien studju randomizzat, open-label, multiċentru f'fażi III biex jinvestiga l-effikaċja u s-sigurtà ta' tislelizumab meta mogħti flimkien ma' platinu-pemetrexed kontra platinu-pemetrexed waħdu bħala l-ewwel linja ta' trattament għal pazjenti li qatt ma rċevew kimoterapija b'NSCLC mhux skwamuż avvanzat lokalment li ma kinux kandidati għal resezzjoni kirurġika jew għal kimoradjazzjoni bbażata fuq il-platinu, jew NSCLC mhux skwamuż metastatiku.

L-istudju eskluda pazjenti b'metastażi fil-moħħ jew leptomeningeali attiva, magħrufa bħala mutazzjonijiet EGFR jew translokazzjonijiet ALK sensitivi għal terapija b'inibitur fil-mira disponibbli, mard awtoimmuni attiv, jew kwalunkwe kundizzjoni li teħtieġ trattament sistemiku jew b'kortikosteroidi (>10 mg kuljum prednisone jew ekwivalenti) jew immunosuppressanti oħrajn.

Total ta' 334 pazjent ngħazlu għal għarrieda (2:1) biex jingħataw 200 mg tislelizumab flimkien ma' pemetrexed 500 mg/m² u carboplatin AUC 5 mg/mL/min jew cisplatin 75 mg/m² (grupp T+PP, N = 223) jew pemetrexed 500 mg/m² u carboplatin AUC 5 mg/mL/min jew cisplatin 75 mg/m² (grupp PP, N = 111). L-għażla ta' platinu (cisplatin jew carboplatin) kienet fid-diskrezzjoni tal-investigatur.

It-trattament ingħata f'ċiklu ta' 3 ġimgħat. Wara li ngħataw 4, 5 jew 6 ċikli ta' kimoterapija jew tislelizumab flimkien ma' kimoterapija skont id-diskrezzjoni tal-investigatur, il-pazjenti fil-grupp T+PP ingħataw 200 mg tislelizumab flimkien ma' 500 mg/m² pemetrexed mifruxa fuq ċiklu ta' 3 ġimgħat sakemm ma kienx hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli, il-pazjenti fil-grupp PP ingħataw 500 mg/m² pemetrexed waħdu sakemm ma kienx hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli, u dawk bi progressjoni tal-marda kkonfermata mill-Independent Review Committee (IRC) ingħataw l-għażla li jgħaddu biex jibdedu jiehdu tislelizumab bħala monoterapija mifruxa fuq ċiklu ta' 3 ġimgħat.

Ir-randomizzazzjoni tqassmet skont l-espressjoni PD-L1 fiċ-ċelluli tumurali (TC) (<1% kontra 1% sa 49% kontra $\geq 50\%$) u l-istadju tal-marda (IIIB kontra IV), skont kif ikklassifikat mill-American Joint Committee on Cancer (AJCC), is-7a edizzjoni ta' Cancer Staging Manual. L-espressjoni PD-L1 kienet evalwata f'laboratorju ċentrali billi ntuzat il-prova Ventana PD-L1 (SP263) li identifikat tbajjiet minn PD-L1 fuq ċelluli ta' tumuri. L-evalwazzjonijiet tat-tumuri twettqu kull 6 ġimghat għall-ewwel 6 xhur, imbagħad kull 9 ġimghat għat-tieni 6 xhur, u wara kull 12-il ġimgha.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi għall-pazjenti fl-istudju BGB-A317-304 kienu: età medjana ta' 61 sena (firxa: minn 25 sa 75), 29% li kellhom 65 sena jew aktar; 74% irġiel; 100% Asjatiċi (kollha rreġistrati fiċ-Ċina); 23.4% b'ECOG PS ta' 0 u 76.6% b'ECOG PS ta' 1; 18.3% bil-marda fl-istadju IIIB; 26.6% bil-qagħda mhux magħrufa tal-arranġament mill-ġdid ta' ALK u 73.4% bl-arranġament mill-ġdid ta' ALK negattiv; 36.2% qatt ma pejpu; 5.4% b'metastażi fil-moħħ. Il-karatteristiċi tal-età, is-sess, l-ECOG PS, l-istadju, dwar jekk ipejpux jew le, il-punteġġ TC PD-L1 u t-trattamenti kontra l-kanċer mogħtija qabel kienu bbilanċjati bejn il-fergħat ta' trattament.

L-endpoint dwar l-effikaċja primarja kien is-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS) skont RECIST v1.1 mill-IRC fl-analiżi tal-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT). L-endpoints sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu s-sopravivenza totali (OS), ir-rata ta' rispons ogġettiv (ORR) u d-dewmien tar-rispons (DoR) skont l-IRC u skont l-investigatur.

L-istudju lahaq l-endpoint primarju fl-analiżi interim (data meta twaqqfet tingabar id-*data* tat-23-Jan-2020), li juri titjib qawwi statistikament fil-PFS b'T+PP imqabbel ma' PP. Il-proporzjon ta' periklu stratifikat kien ta' 0.65 (95% CI: 0.47, 0.91; $p = 0.0054$) b'PFS medjana ta' 9.7 xhur b'T+PP u ta' 7.6 xhur b'PP. Il-perjodi ta' segwiti tal-OS medjani skont il-metodoloġija reversibbli ta' Kaplan-Meier kienu ta' 9.9 xhur fil-fergħa T+PP u 9.7 xhur fil-fergħa PP.

Ir-riżultati tal-effikaċja tal-analiżi finali (data meta twaqqfet tingabar id-*data* tas-26-Ott-2020) kienu konsistenti ma' daww tal-analiżi interim. Fl-analiżi finali, il-perjodi ta' segwiti tal-OS medjani skont il-metodoloġija reversibbli ta' Kaplan-Meier kienu ta' 18.4 xhur fil-fergħa T+PP u 18.0 xhur fil-fergħa PP.

Fost it-334 pazjent tal-istudju BGB-A317-304, 110 (33%) pazjenti kellhom espressjoni PD-L1 ta' ċelluli tat-tumuri $\geq 50\%$. Minn dawn, 74 pazjent kienu fil-grupp ta' tislelizumab flimkien mal-kimoterapija u 36 pazjent kienu fil-grupp ta' placebo flimkien mal-kimoterapija. Ir-riżultati dwar l-effikaċja tal-pazjenti b'espressjoni PD-L1 taċ-ċelluli tat-tumuri $\geq 50\%$ mill-analiżi finali qed jidhru fit-Tabella 4 u l-kurva Kaplan-Meier għal PFS u l-OS hija pprezentata fil-Figuri 3 u 4, rispettivament.

Tabella 4 Ir-riżultati dwar l-effikaċja f'BGB-A317-304 f'pazjenti b'espressjoni PD-L1 $\geq 50\%$

Endpoint	Tislelizumab + Pemetrexed + Platinu (n = 74)	Pemetrexed + Platinu (n = 36)
PFS		
Avvenimenti, n (%)	33 (44.6)	22 (61.1)
PFS medjana (xhur) (95% CI)	14.6 (11.5, NE)	4.6 (3.5, 9.7)
Proporzjon ta' periklu stratifikat ^a (95% CI)	0.31 (0.18, 0.55)	
OS		
Imwiet, n (%)	24 (32.4)	20 (55.6)
OS medjana (xhur) (95% CI)	NE (NE, NE)	13.1 (5.6, NE)
Proporzjon ta' periklu stratifikat ^a (95% CI)	0.39 (0.22, 0.71)	
L-ahjar rispons totali, n (%) ^b		
ORR ^b , n (%)	52 (70.3)	11 (30.6)
95% CI ^c	(58.5, 80.3)	(16.3, 48.1)
DoR ^b		
DoR median (xhur) (95% CI)	NE (13.2, NE)	8.5 (3.3, NE)

PFS = sopravivenza hielsa minn progressjoni; CI = intervall ta' kunfidenza; OS = sopravivenza globali; ORR = rata ta' rispons ogġettiv; DoR = dewmien tar-rispons; NE = mhux stimabbli. Il-medjani kienu stmati skont il-metodu Kaplan-Meier b'CI's ta' 95% stmati billi ntuża l-metodu Brookmeyer and Crowley.

- Il-proporzjon tal-periklu kien stmat skont il-mudell Cox bil-grupp mogħti pemetrexed + platinu meħud bħala l-grupp ta' referenza u stratifikat skont il-fażi tal-marda (IIIB meta mqabbel ma' IV).
- Il-PFS kienet ibbażata fuq valutazzjoni IRC, u l-ORR/id-DoR kien ibbażat fuq ir-rispons ikkonfermat mill-IRC.
- 95% CI kien ikkalkulat billi ntuża l-metodu Clopper-Pearson.

Figura 3 It-tifsil tal-PFS skont Kaplan Meier f'BGB-A317-304 f'pazjenti b'PD-L1 ≥50%

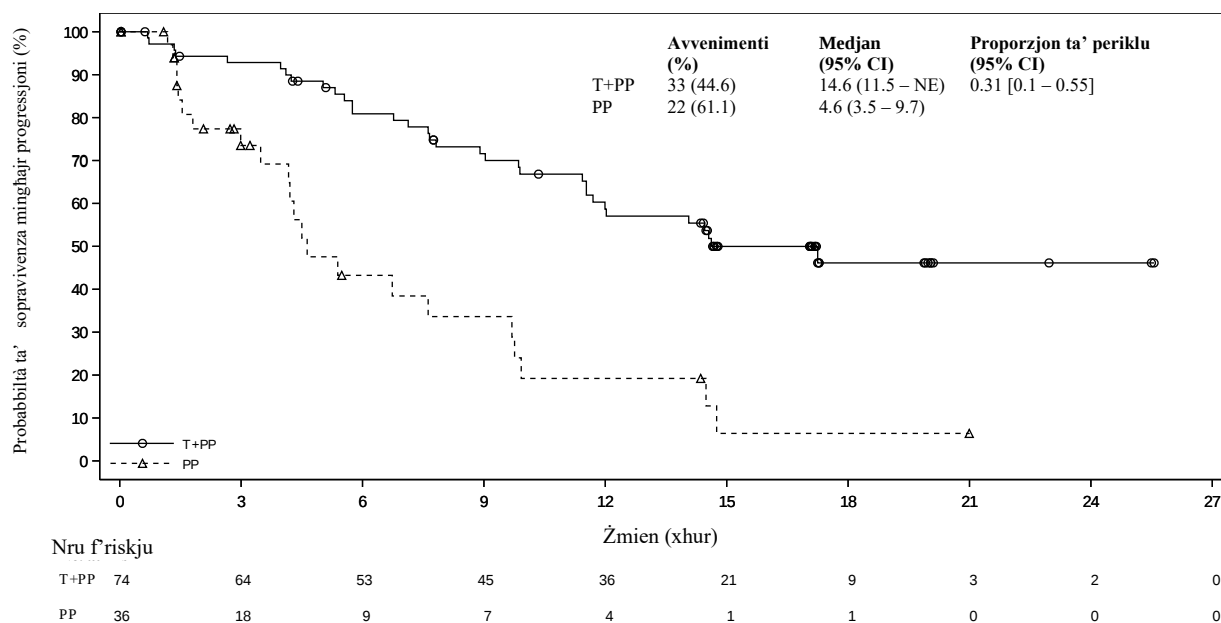
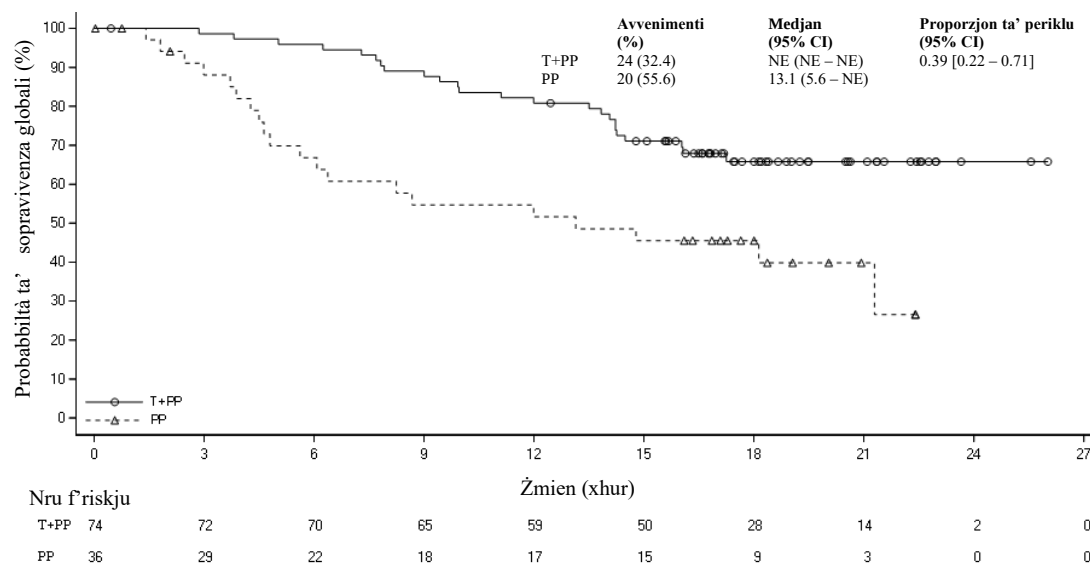


Figura 4 It-tifsil tal-OS skont Kaplan Meier f'BGB-A317-304 f'pazjenti b'PD-L1 ≥50%



L-ewwel linja ta' trattament ta' NSCLC skwamuż: BGB-A317-307

BGB-A-304 kien studju randomizzat, open-label, multicentriku f'fażi III biex iqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' tislelizumab meta mogħti flimkien ma' paclitaxel flimkien ma' carboplatin jew nab-paclitaxel flimkien ma' carboplatin meta mqabbel ma' paclitaxel flimkien ma' carboplatin waħdu bħala l-ewwel linja ta' trattament għal pazjenti li qatt ma rċewew kimoterapija b'NSCLC skwamuż avanzat lokalment li ma kinux kandidati għal resezzjoni kirurgika jew għal kimoradjazzjoni bbażata fuq il-platinu, jew NSCLC skwamuż metastatiku.

L-istudju eskluda pazjenti b' metastazi fil-moħħ jew leptomeningeali attiva, magħrufa bħala mutazzjonijiet EGFR jew translokazzjonijiet ALK sensitivi għal terapija b'inibitur mira disponibbli, mard awtoimmuni attiv, jew kwalunkwe kundizzjoni li teħtieġ trattament sistemiku jew b'kortikosteroidi (>10 mg kuljum prednisone jew ekwivalenti) jew trattamenti immunosuppressivi oħrajn.

Kien randomizzati total ta' 360 pazjent (1:1:1) biex jirċievu tislelizumab 200 mg flimkien ma' paclitaxel 175 mg/m² u carboplatin AUC 5 mg/mL/min (grupp T+PC, N = 120), jew tislelizumab 200 mg flimkien ma' nab-paclitaxel 100 mg/m² u carboplatin AUC 5 mg/mL/min (grupp T+nPC, N = 119), jew paclitaxel 175 mg/m² u carboplatin AUC 5 mg/mL/min (grupp PC, N = 121).

It-trattament ingħata f'ċiklu ta' 3 ġimgħat, sakemm il-pazjent spiċċa ngħata minn 4 sa 6 ċikli ta' kimoterapija jew tislelizumab flimkien ma' kimoterapija skont id-diskrezzjoni tal-investigatur. Pazjenti fil-gruppi T+nPC u T+PC ingħataw tislelizumab sakemm ma kienx hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. Pazjenti fil-grupp PC bi progressjoni tal-marda ngħataw l-għażla li jgħaddu biex jibdwu jiehdu tislelizumab bħala monoterapija mifruxa fuq ċiklu ta' 3 ġimgħat.

Ir-randomizzazzjoni tqassmet skont l-espressjoni PD-L1 fiċ-ċelluli tumurali (TC) (<1% kontra 1% sa 49% kontra ≥50%) u l-grad tat-tumur (IIIB kontra IV), skont kif ikklassifikat mill-American Joint Committee on Cancer (AJCC), is-7a edizzjoni ta' Cancer Staging Manual. L-espressjoni PD-L1 kienet evalwata f'laboratorju ċentrali billi ntuzat il-prova Ventana PD-L1 (SP263) li identifika tbatjiet minn PD-L1 fuq ċelluli ta' tumuri. L-evalwazzjonijiet tat-tumuri twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 6 xhur, imbagħad kull 9 ġimgħat għall-kumplement tal-ewwel sena, u wara kull 12-il ġimgħa sakemm il-marda baqgħet tipprogressa.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi għall-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 62.0 sena (firxa: minn 34 sa 74), 35.3% kellhom 65 sena jew aktar; 91.7% irġiel; 100% Asjatiċi (kollha rreġistrati fiċ-Ċina), 23.6% b'ECOG PS ta' 0 u 76.4% b'ECOG PS ta' 1; 33.9% b'dijanjozi ta' stadju IIIB u 66.1% bi stadju IV fil-linja bażi; 16.4% qatt ma pejpu; 38.3% bil-punteġġ ta' PD-L1 TC ta' <1%, 25.3% bil-punteġġ ta' PD-L1 TC ≥1% u ≤49%, 34.7% bil-punteġġ ta' PD-L1 TC ta' ≥50%. Il-karatteristiċi tal-età, is-sess, l-ECOG PS, l-istadju, dwar jekk ipejpu jew le, il-punteġġ TC ta' PD-L1 u t-trattamenti kontra l-kanċer mogħtija qabel kienu b'bilanċjati bejn il-fergħat ta' trattament.

L-endpoint dwar l-effikaċja primarja kien is-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS) skont RECIST v1.1 mill-IRC waqt l-analiżi ITT li kellha tkun ittestjata sekwenzjalment fil-gruppi T+PC kontra PC u fil-gruppi T+nPC kontra PC. L-endpoints sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu s-sopravivenza totali (OS), ir-rata ta' rispons ogġettiv (ORR) u d-dewmien tar-rispons (DoR) skont l-IRC u skont l-investigatur.

L-istudju lahaq l-endpoint primarju fl-analiżi interim (data meta twaqqfet tingabar id-data tas-06-Diċ-2019), li juri titjib qawwi statistikament fil-PFS b'tislelizumab flimkien ma' paclitaxel u carboplatin (grupp T+PC) u tislelizumab flimkien ma' nab-paclitaxel u carboplatin (grupp T+nPC) imqabbel ma' paclitaxel u carboplatin waħedhom (grupp PC). L-HR stratifikat (il-fergħa T+PC meta mqabbla mal-fergħa PC) kien ta' 0.48 (95% CI: 0.34, 0.69; p <0.0001). L-HR stratifikat (il-fergħa T+nPC meta mqabbla mal-fergħa PC) kien ta' 0.45 (95% CI: 0.32, 0.64; p <0.0001). Il-PFS medjana kienet ta' 7.6 xhur fil-fergħa T+PC, 7.6 xhur fil-fergħa T+nPC u 5.4 xhur fil-fergħa PC. Il-perjodi ta' segwiti tal-OS medjani skont il-metodoloġija reversibbli ta' Kaplan-Meier kienu ta' 8.8 xhur fil-fergħa T+PC, 8.8 xhur fil-fergħa T+nPC, u 8 xhur fil-fergħa PC.

L-analiżi finali (data meta twaqqfet tingabar id-data tat-30-Set-2020) uriet ir-riżultati konsistenti mill-analiżi interim. Fl-analiżi finali, il-perjodi ta' segwiti tal-OS medjani skont il-metodoloġija reversibbli ta' Kaplan-Meier kienu ta' 18.8 xhur fil-fergħa T+PC, 18.9 xhur fil-fergħa T+nPC, u 18.1 xhur fil-fergħa PC.

Ir-riżultati dwar l-effikaċja għall-analiżi finali qed jidhru f'Tabella 5, il-Figura 5 u l-Figura 6.

Tabella 5 Ir-riżutati dwar l-effikaċja f'BGB-A317-307

Endpoint	Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatin (N = 120)	Tislelizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin (N = 119)	Tislelizumab + Carboplatin (N = 121)
PFS			
Avvenimenti, n (%)	80 (66.7)	79 (66.4)	86 (71.1)
PFS medjana (xhur) (95% CI)	7.7 (6.7, 10.4)	9.6 (7.4, 10.8)	5.5 (4.2, 5.6)
Proporzjon tal-periklu stratifikat ^a (95% CI)	0.45 (0.33, 0.62)	0.43 (0.31, 0.60)	-
OS			
Imwiet, n (%)	48 (40.0)	47 (39.5)	52 (43.0)
OS medjana (xhur) (95% CI)	22.8 (19.1, NE)	NE (18.6, NE)	20.2 (16.0, NE)
Proporzjon tal-periklu stratifikat (95% CI)	0.68 (0.45, 1.01)	0.752 (0.50, 1.12)	-
ORR^b			
ORR, n (%)	74 (61.7)	74 (62.2)	45 (37.2)
95% CI	(52.4, 70.4)	(52.8, 70.9)	(28.6, 46.4)
DoR^b			
DoR medjan (xhur) (95% CI)	13.2 (7.85, 18.79)	10.4 (8.34, 17.15)	4.8 (4.04, 5.72)

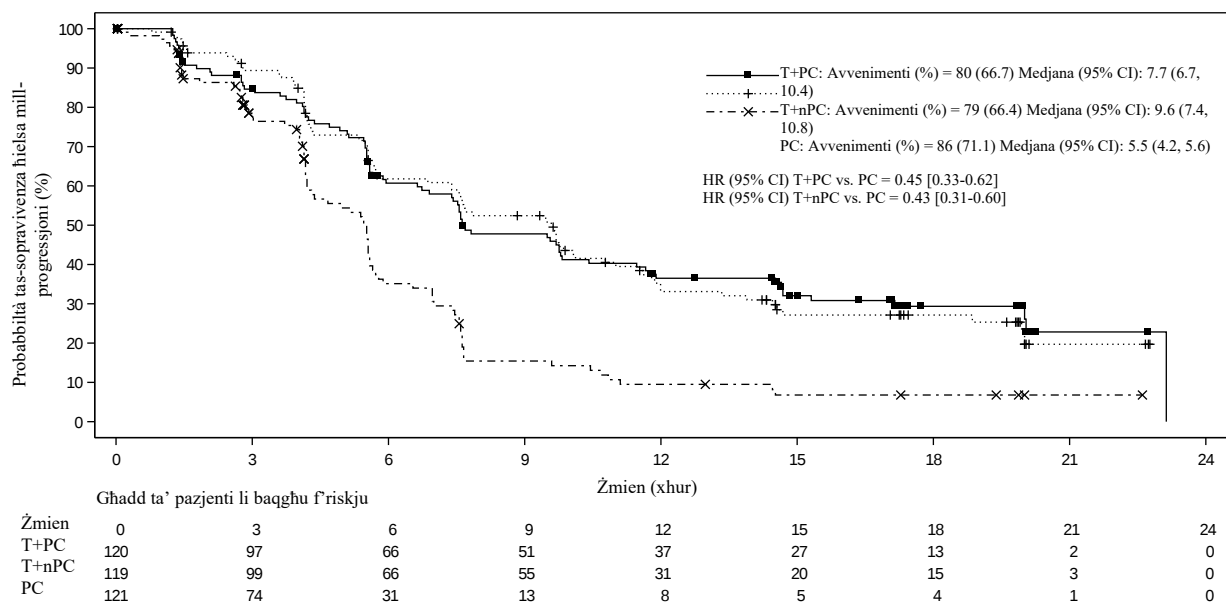
PFS = sopravivenza hielsa minn progressjoni; CI = intervall ta' kunfidenza; OS = sopravivenza globali, ORR = rata ta' rispons ogġettiv; DoR = dewmien tar-rispons; NE = mhux stimabbli.

^a Stratifikazzjoni skont il-fatturi ta' stratifikazzjoni: stadju tal-marda (IIIB kontra IV) u l-espressjoni PD-L1 taċ-ċellula tumurali (TC ta' ≥50% kontra 1% sa 49% tal-punteġġ TC ta' 1%).

^b Il-PFS kienet ibbażata fuq valutazzjoni IRC, u l-ORR/id-DoR kien ibbażat fuq ir-rispons ikkonfermat mill-IRC.

Figura 5 It-tifsil tal-PFS skont Kaplan-Meier f'BGB-A317-307 minn IRC

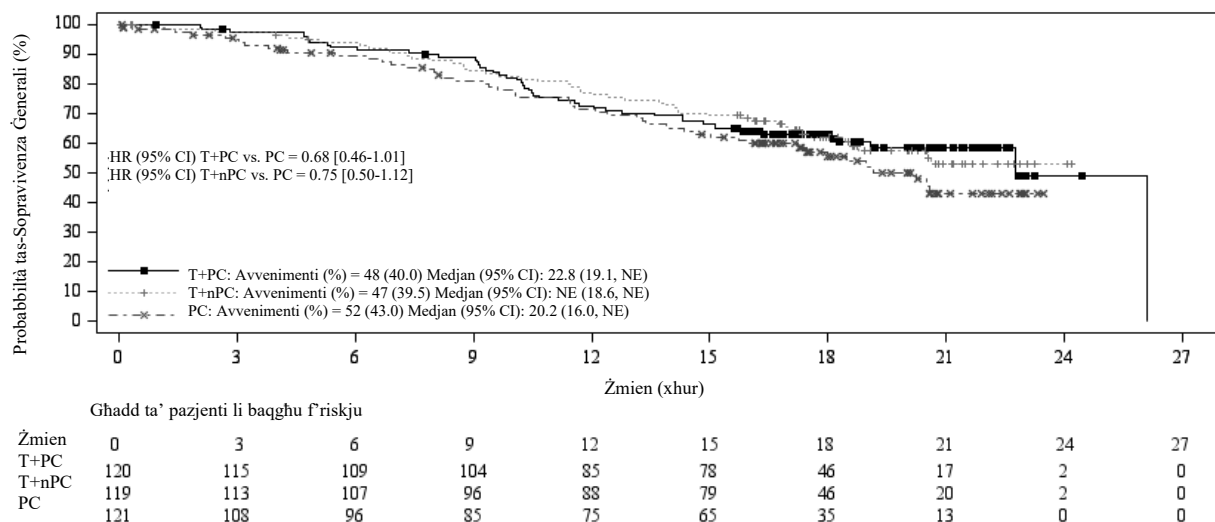
Il-grupp T+PC kontra l-grupp T+nPC kontra l-grupp PC



CI = Intervall ta' kunfidenza; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatin; PC = paclitaxel+carboplatin.

Figura 6 Plot Kaplan-Meier ta' OS f'BGB-A317-307

Il-fergħa T+PC meta mqabbla mal-fergħa T+nPC meta mqabbla mal-fergħa PC



CI = Intervall ta' kunfidenza; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatin; PC = paclitaxel+carboplatin; NE = ma tistax tittiehed stima.

Analizi tas-sottogrupp uriet effett konsistenti mat-trattament bil-PFS fost is-sottogruppi demografiċi u pronjostiċi ewlenin, fosthom l-espressjoni PD-L1 <1%, 1 sa 49% u ≥50% u l-istadji tal-mard IIIB u IV:

- għal T+PC, b'PFS HR ta' 0.57 (95% CI, HR = 0.34, 0.94) għal PD-L1 <1%, 0.40 (95% CI, HR = 0.21, 0.76) għal 1 sa 49% u 0.44 (95% CI, HR = 0.26, 0.75) għal ≥50%
- għal T+nPC, b'PFS HR ta' 0.65 (95% CI, HR = 0.40, 1.06) għal PD-L1 <1%, 0.40 (95% CI, HR = 0.22, 0.74) għal 1 sa 49% u 0.33 (95% CI, HR = 0.18, 0.59) għal ≥50%

NSCLC ittrattat qabel: BGB-A317-303

BGB-A317-303 kien studju randomizzat, open-label, multicentriku f'fażi III biex jinvestiga l-effikaċja u s-sigurtà ta' tislelizumab imqabbel ma' docetaxel f'pazjenti b'NSCLS (skwamuż jew mhux skwamuż) avanzat lokalment jew metastatiku, li raw il-marda tagħhom tipprogrressa jew li ngħataw minn qabel kors li jinvolvi l-platinu.

L-istudju eskluda pazjenti b'mutazzjoni magħrufa ta' EGFR jew b'arrangament mill-ġdid tal-ALK, bi trattament mogħti minn qabel b'inibitur PD-(L)1 jew CTLA-4, mard awtoimmuni attiv, jew kwalunkwe kundizzjoni li teħtieġ trattament sistemiku jew b'kortikosteroidi (>10 mg kuljum prednisone jew ekwivalenti) jew trattamenti immunosuppressivi oħrajn.

Total ta' 805 pazjenti kienu randomizzati b'mod proporzjonali (2:1) biex jingħataw tislelizumab 200 mg fil-vina kull 3 ġimgħat (N = 535) jew docetaxel 75 mg/m² fil-vina kull 3 ġimgħat (N = 270). Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont l-istologija (skwamuż kontra mhux skwamuż), il-linji ta' terapija (it-tieni linja kontra t-tielet), u l-espressjoni PD-L1 fiċ-ċelluli tumurali (TC) (≥25% kontra <25%). L-ghoti ta' docetaxel u tislelizumab kompli sakemm il-marda baqgħet tipprogrressa, skont kif evalwat mill-investigatur għal RECIST v1.1, jew kien hemm tossiċità inaċċettabbli. L-espressjoni PD-L1 kienet evalwata f'laboratorju ċentrali billi ntuzat il-prova Ventana PD-L1 (SP263) li identifikat tbajjiet minn PD-L1 fuq ċelluli ta' tumuri. L-evalwazzjonijiet tumurali twettqu kull 9 ġimgħat għal 52 ġimgħa wara r-randomizzazzjoni u wara komplew kull 12-il ġimgħa. Kienet analizzata l-qagħda tas-sopravivenza kull 3 xhur wara li twaqqaf it-trattament għall-istudju.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi għall-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 61 sena (firxa: minn 28 sa 88), 32.4% kellhom 65 sena jew aktar, 3.2% kellhom 75 sena jew aktar; 77.3% irġiel; 17.0% Kawkażi u 79.9% Asjatiċi; 20.6% b'PS ta' ECOG ta' 0 u 79.4% b'PS ta' ECOG ta' 1; 85.5% b'mard metastatiku; 30.3% qatt ma pejpu; 46.0% b'istologija skwamuża u 54.0% mhux skwamuża; 65.8% bil-

qagħda tal-EGFR tat-tip salvaġġ u 34% bil-qagħda tal-EGFR mhux magħrufa; 46.1% bil-qagħda tal-ALK tat-tip salvaġġ u 53.9% mhux magħrufa; 7.1% b' metastazi tal-moħħ ittrattati minn qabel.

57.0% tal-pazjenti kellhom il-punteġġ TC tal-PD-L1 ta' <25% u 42.5% kellhom il-punteġġ TC tal-PD-L1 ta' ≥25%. Il-pazjenti kollha kienu ngħataw minn qabel terapija b' korsijiet ta' platinu u doublet: 84.7% tal-pazjent ngħataw minn qabel terapija waħda, 15.3% ingħataw żewġ terapiji minn qabel.

Iż-żewġ endpoints tal-effikaċja primarji kienu OS fl-ITT u punteġġ TC tal-PD-L1 ta' ≥25% fis-settijiet tal-analiżi. Endpoints tal-effikaċja addizzjonali kienu jinkludu l-PFS, l-ORR u d-DoR kif evalwati mill-investigatur.

BGB-A317-303 laqat kemm iż-żewġ endpoints koprimarji tal-OS fl-analiżi tal-ITT u PD-L1 ta' ≥25% fis-settijiet tal-analiżi. Waqt l-analiżi interim prespeċifikata (data meta twaqqfet tingabar id-*data* tal-10-Aww-2020), kien osservat titjib statistikament qawwi fl-OS fost il-popolazzjoni b'ITT. Ir-riżultati kienu jxaqilbu lejn il-fergħa ta' tislelizumab (HR = 0.64; 95% CI: 0.53, 0.78; $p < 0.0001$). L-OS medjana kienet ta' 17.2-il xahar għall-fergħa ta' tislelizumab u 11.9-il xahar għall-fergħa ta' docetaxel. Il-perjodi ta' segwiti medjani skont il-metodoloġija riversibbli ta' Kaplan-Meier kienu ta' 19.5 xhur fil-fergħa ta' tislelizumab u 17.0 xhur fil-fergħa ta' docetaxel. Fl-analiżi finali (data meta twaqqfet tingabar id-*data* tal-15 ta' Lulju 2021), ġie osservat titjib statistikament sinifikanti fl-OS fis-sett ta' analiżi PD-L1 ≥25% li jxaqleb favur il-fergħa ta' tislelizumab (HR stratifikat = 0.53; 95% CI: 0.41, 0.70; $p < 0.0001$) b'OS medjana ta' 19.3-il xahar għall-fergħa ta' tislelizumab u 11.5-il xahar għall-fergħa ta' docetaxel. Il-perjodu ta' segwiti medjan skont il-metodoloġija riversibbli ta' Kaplan-Meier fl-analiżi finali kien ta' 31.1 xhur fil-fergħa ta' tislelizumab u 27.9 xhur fil-fergħa ta' docetaxel.

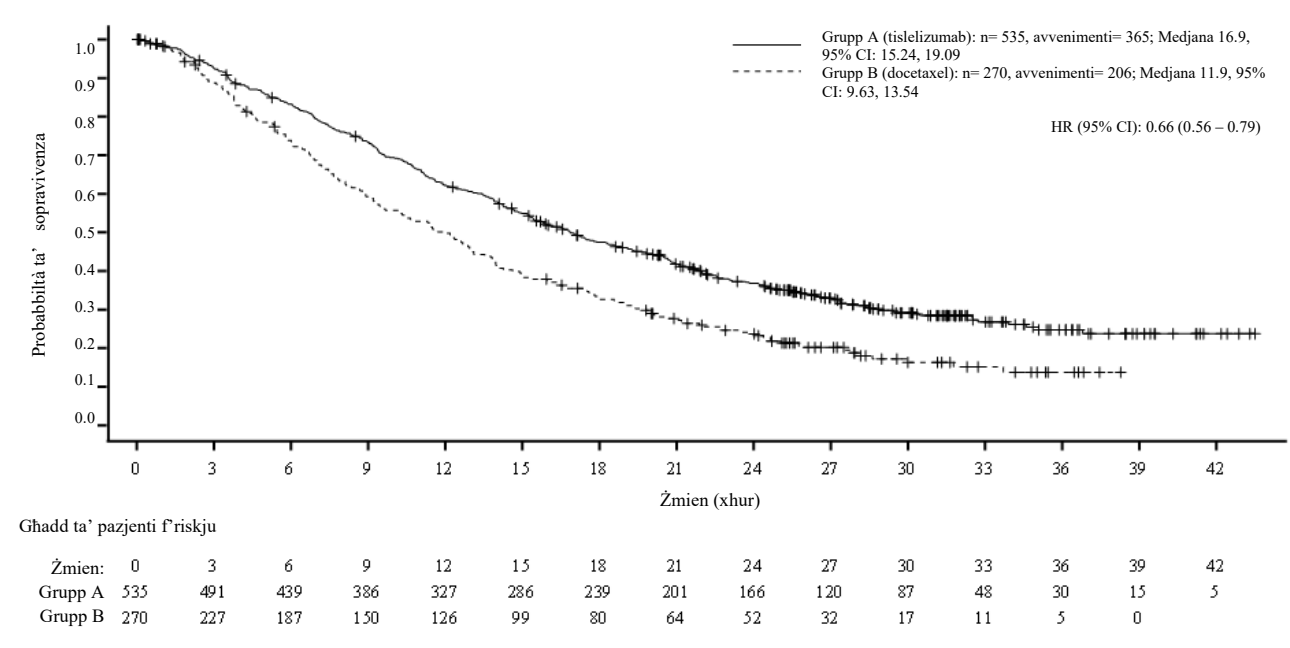
L-analiżi aħħarija (data meta twaqqfet tingabar id-*data* tal-15-Lul-2021) uriet riżultati tal-effikaċja konsistenti fost il-popolazzjoni b'ITT imqabbel mal-analiżi interim.

Tabella 6 u Figura 7 jagħtu fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja għal BGB-A317-303 (sett tal-analiżi ITT) fl-analiżi aħħarija.

Tabella 6 Ir-riżultati dwar l-effikaċja f' BGB-A317-303

Endpoint	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxel (n = 270)
OS		
Imwiet, n (%)	365 (68.2)	206 (76.3)
OS medjana (xhur) (95% CI)	16.9 (15.24, 19.09)	11.9 (9.63, 13.54)
Proporzjon tal-periklu (95% Ci) ^{a, b}	0.66 (0.56, 0.79)	
PFS		
Avvenimenti, n (%)	451 (84.3)	208 (77.0)
PFS medjana (xhur) (95% CI)	4.2 (3.88, 5.52)	2.6 (2.17, 3.78)
Proporzjon tal-periklu ^a (95% CI)	0.63 (0.53, 0.75)	
ORR (%) (95% CI) ^c	20.9 (17.56, 24.63)	3.7 (1.79, 6.71)
DoR ^c		
DoR medjan (xhur) (95% CI)	14.7 (10.55, 21.78)	6.2 (4.11, 8.31)
OS = sopravivenza totali; CI = intervall ta' kunfidenza; PFS = sopravivenza hielsa minn progressjoni; ORR = rata ta' rispons ogġettiv; DoR = dewmien tar-rispons; Il-medjani kienu stmati skont il-metodu Kaplan-Meier b'95% tas-CIs stmati billi ntuża l-metodu Brookmeyer and Crowley.		
^a Il-proporzjon tal-periklu kien stmat skont il-mudell Cox stratifikat bil-grupp mogħti docetaxel meħud bħala l-grupp ta' referenza.		
^b Stratifikati skont il-fatturi ta' stratifikazzjoni: l-istoloġija (skwamuża kontra mhux skwamuża), il-linji ta' terapija (it-tieni linja kontra t-tielet) u l-espressjoni PD-L1 fiċ-ċelluli tumurali (punteġġ tal-PD-L1 ta' ≥25% kontra l-punteġġ ta' <25%).		
^c Ikkonfermat mill-investigatur.		

Figura 7 It-tifsil ta' OS skont Kaplan-Meier f'BGB-A317-303 (Sett ta' Analizi ITT)



Analzi prespeċifikata tas-sottogrupp uriet effett konsistenti tat-trattament OS favur tislelizumab fost is-sottogruppi demografici u pronjostiċi ewlenin.

Tabella 7 taghti fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja tal-OS skont l-espressjoni (<25% TC, ≥25% TC) PD-L1 tat-tumur fl-analizi tas-sottogrupp speċifikat.

Tabella 7 Ir-riżultati dwar l-effikaċja ta' OS f'BGB-A317-303 skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur (<25% TC, ≥25% TC)

	Fergha ta' tislelizumab	Fergha ta' docetaxel
	N = 535	N = 270
Espressjoni PD-L1 f'ċelluli tat-tumur <25%, n	307	152
Avvenimenti, n (%)	223 (72.6)	117 (77.0)
OS medjana (xhur) (95% CI)	15.2 (13.4, 17.6)	12.3 (9.3, 14.3)
Proporzjoni ta' periklu ^a (95% CI)	0.79 (0.64, 0.99)	
Espressjoni PD-L1 f'ċelluli tat-tumur ≥25%, n	227	115
Avvenimenti, n (%)	141 (62.1)	86 (74.8)
OS medjana (xhur) (95% CI)	19.3 (16.5, 22.6)	11.5 (8.2, 13.5)
Proporzjoni ta' periklu ^a (95% CI)	0.54 (0.41, 0.71)	
^a Il-proporzjon ta' periklu u l-95% CI tiegħu ġew stmati minn mudell Cox mhux stratifikat.		

Kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli żgħar

Trattament tal-ewwel linja ta' SCLC ta' stadju estensiv: BGB-A317-312

BGB-A317-312 kien studju randomizzat, double-blind, multiċentriku ta' fażi III biex iqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' tislelizumab flimkien ma' cisplatin jew carboplatin flimkien ma' etoposide meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' cisplatin jew carboplatin flimkien ma' etoposide bħala trattament tal-ewwel linja f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' stadju ES-SC żgħir (ES-SC).

L-istudju inkluda pazjenti b'dijanjożi kkonfermata istoloġikament jew ċitoloġikament ta' ES-SCLC li ma kienu rċevew ebda trattament sistemiku preċedenti għal status tal-prestazzjoni 0 jew 1 tal-ES-SCLC u ECOG.

B'kollox ġew randomizzati 457 pazjent (1:1) biex jirċievu:

- Fergħa tislelizumab + kimoterapija: tislelizumab 200 mg flimkien ma' carboplatin AUC 5 mg/mL/min jew cisplatin 75 mg/m² f'Jum 1 u etoposide 100 mg/m² ġol-vini f'Jiem 1, 2, u 3 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal massimu ta' 4 ċikli.
- Fergħa placebo + kimoterapija: placebo flimkien ma' carboplatin AUC 5 mg/mL/min jew cisplatin 75 mg/m² fl-1 Jum u etoposide 100 mg/m² ġol-vina fil-Jiem 1, 2, u 3 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal massimu ta' 4 ċikli.

L-għażla tal-aġent tal-platinu (cisplatin jew carboplatin) kienet fid-diskrezzjoni tal-investigatur.

Tislelizumab 200 mg monoterapija jew placebo kompliet kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda, telf ta' benefiċċju kliniku, tossiċità inaċċettabbli.

Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata skont l-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG (0 kontra 1), il-kimoterapija magħżula mill-investigatur (carboplatin versus cisplatin), u metastasi fil-moħħ (iva versus le).

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza ġenerali (OS) fis-sett tal-analiżi bl-intenzjoni li tiġi trattata. Il-punti ta' tmiem sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) evalwata mill-investigatur, rata ta' rispons oġġettiv (ORR), u durata tar-rispons (DoR) għal kull RECIST v1.1.

Id-demografiji u l-karatteristiċi tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn iż-żewġ fergħat tat-trattament. Il-karatteristiċi tal-linja bażi għall-457 pazjent randomizzati kollha kienu: età medjana ta' 62 sena (medda: 31 sa 78 sena); 37.2% kellhom ≥65 sena; 81.4% irġiel; 100% Ażjatiċi (kollha rreġistrati fiċ-Ċina), 84.9% b'ECOG PS ta' 1; 1.1% kellhom storja ta' metastasi fil-moħħ; 79% irċewew carboplatin għal kull għażla tal-investigatur; dak iż-żmien 62.6% kienu jpejpu; u 89.3% kellhom il-marda fi Stadju IV skont is-7 Edizzjoni tal-AJCC.

Fiz-żmien tal-analiżi finali speċifikata minn qabel (data tal-qtugħ 19 ta' April 2023), BGB-A317-312 wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS għal pazjenti randomizzati għall-fergħa ta' tislelizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla mal-fergħa tal-placebo flimkien mal-kimoterapija. L-HR stratifikat kien 0.75 (95% CI: 0.61, 0.93; valur p fuq naha waħda ta' 0.004), b'OS medjana ta' 15.5-il xahar fil-fergħa ta' tislelizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' 13.5-il xahar fil-fergħa placebo u kimoterapija.

Analiżi deskrittiva aġġornata (data ta' qtugħ 29 ta' Dicembru 2023) wriet riżultati konsistenti tal-effikaċja mal-analiżi finali. Il-hinijiet medjani ta' segwitu tal-OS bil-metodoloġija Kaplan-Meier inversa kienu 39.8 xahar (95% CI: 36.2 sa 41.4 xahar) fil-fergħa ta' tislelizumab flimkien ma' kimoterapija u 36.4 xahar (95% CI: 35.0 sa 40.9 xhur) fil-fergħa tal-placebo flimkien mal-kimoterapija.

Ir-riżultati tal-effikaċja tal-analiżi aġġornata huma murija fit-Tabella 8 u fil-Figura 8. *Data* għal pazjenti b'metastasi fil-moħħ hija limitata wisq biex ikunu jistgħu jinstiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

Tabella 8 Riżultati tal-effikaċja f'BGB-A317-312 – Analizi aġġornata

	Tislelizumab + Kimoterapija (N = 227)	Plaċebo + Kimoterapija (N = 230)
Sopravivenza Ġenerali		
Imwiet, n (%)	175 (77.1)	195 (84.8)
Medjana (xhur) (95% CI) ^a	15.5 (13.5, 17.1)	13.5 (12.1, 14.9)
Proporzjon ta' Periklu Stratifikat (95% CI) ^b	0.78 (0.63, 0.95)	
Sopravivenza Hielsa mill-Progressjoni		
Episodji, n (%)	178 (78.4)	207 (90.0)

	Tislelizumab + Kimoterapija (N = 227)	Plaċebo + Kimoterapija (N = 230)
Medjan (xhur) (95% CI) ^a	4.7 (4.3, 5.5)	4.3 (4.2, 4.4)
Proporzjon ta' Periklu Stratifikat (95% CI) ^b	0.65 (0.53, 0.80)	
Rata ta' Rispons Ġenerali^c, (%) (95% CI)^d	68.3 (61.8, 74.3)	61.7 (55.1, 68.0)
Durata Medjana tar-Reazzjoni (Xhur)^c (95% CI)^a	4.3 (4.1, 5.6)	3.7 (3.0, 4.1)

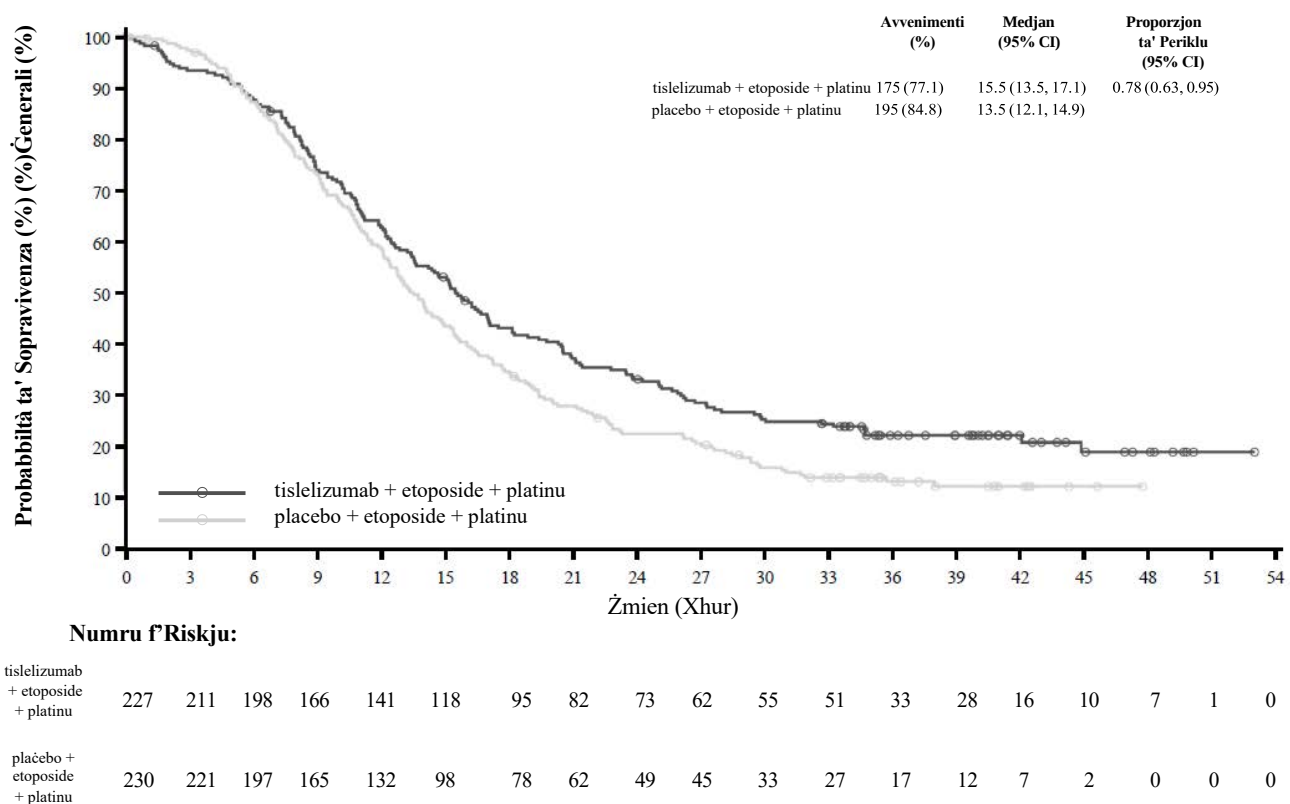
^a Il-medjan kien stmat bl-użu tal-metodu ta' Kaplan-Meier b' CIs ta' 95% stmati bl-użu tal-metodu ta' Brookmeyer u Crowley b'trasformazzjoni ta' log-log.

^b Proporzjon ta' periklu u CI ta' 95% ġew stmati bl-użu ta' mudell ta' rigressjoni Cox stratifikat skont il-prestazzjoni ECOG (1 vs 0) u platinu (Carboplatin vs Cisplatin) bi plaċebo + kimoterapija bħala l-grupp ta' referenza.

^c Risponsi oġġettivi ġew ikkonfermati skont RECIST v1.1.

^d CI ta' 95% ġiet stmata bl-użu tal-metodu ta' Clopper-Pearson.

Figura 8 Plot ta' Kaplan-Meier plot ta' OS f'BGB-A317-312



Adenokarċinoma ta' ġunzjoni gastrika jew gastroesofagali (G/GEJ)

Trattament tal-ewwel linja tal-adenokarċinoma G/GEJ: BGB-A317-305

BGB-A317-305 huwa studju ta' fażi III randomizzat, multiċentriku, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo li jqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' tislelizumab flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq platinu u fluworopirimidina kontra plaċebo flimkien ma' kimoterapija msejsa fuq platinu u fluworopirimidina bħala trattament tal-ewwel linja f'pazjenti b'adenokarċinoma G/GEJ li ma tistax titnehha jew metastatika lokalment avvanzata.

L-istudju kien jinkludi biss pazjenti b'adenokarċinoma istoloġikament ikkonfermata u mingħajr ebda terapija sistemika minn qabel għal mard avvanzat. Il-pazjenti jistgħu jkunu rċewew terapija neoadjuvanti jew adjuvanti minn qabel sakemm din tkun tlestiet u ma jkollhom l-ebda rikorrenza jew progressjoni tal-marda għal mill-inqas 6 xhur.

Il-pazjenti ġew irregistrati irrispettivament mil-livell ta' espressjoni tat-tumur PD-L1 tagħhom, li ġie evalwat prospettivament f'laboratorju ċentrali permezz tal-punteġġ tal-Pozittività fiż-Żona tat-Tumur (TAP), li huwa definit bħala perċentwal totali taż-żona tat-tumur (tumur u kwalunkwe stroma

desmoplastika) koperta minn ċelluli tat-tumur b'kulurazzjoni tal-membrana PD-L1 (kwalunkwe intensità), u ċelluli immuni assoċjati mat-tumur b'kulurazzjoni PD-L1 (kwalunkwe intensità), stmata viżwalment minn patoloġisti li jużaw assaġġ Ventana PD-L1 (SP263).

L-istudju eskluda l-pazjenti li kellhom kanċer taċ-ċelluli skwamużi jew mhux differenzjat jew istoloġiku iehor tat-tip G/GEJ u pazjenti li kellhom tumuri pożittivi għall-HER-2 magħrufa.

Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku (iċ-Ċina [inkluż it-Tajwan] kontra l-Ġappun u l-Korea t'Isfel kontra l-bqija tad-dinja [ROW, inklużi l-Istati Uniti u l-Ewropa]), l-espressjoni PD-L1 (punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 $\geq 5\%$ kontra l-punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 $< 5\%$), preżenza ta' metastazi peritoneali (iva kontra le) u għażla ICC (oxaliplatin flimkien ma' capecitabine kontra cisplatin flimkien ma' 5-FU).

Il-pazjenti ġew randomizzati (1:1) biex jirċievu tislelizumab 200 mg jew placebo kull 3 ġimghat flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu u l-fluworopirimidina f'ċiklu ta' 21 jum. Tislelizumab (jew placebo) inġhata sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. Wara 24 xahar ta' trattament, it-terapija ta' studju tista' titkompla għal aktar minn sentejn jekk l-investigatur ikun ikkunsidra li dan huwa fl-aħjar interess tal-pazjent abbażi ta' valutazzjoni tal-benefiċċju kliniku u r-riskji potenzjali.

Il-kimoterapija kienet tikkonsisti minn:

- oxaliplatin 130 mg/m² IV fil-jum 1 u capecitabine 1 000 mg/m² mill-halq darbtejn kuljum għal 14-il jum wara xulxin, ripetuti kull 3 ġimghat. Oxaliplatin inġhata sa 6 ċikli u capecitabine nġhata bħala terapija ta' manteniment fid-diskrezzjoni tal-investigatur sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

jew

- cisplatin 80 mg/m² IV fl-ewwel jum, u 5-FU 800 mg/m²/jum b'infużjoni IV kontinwa fuq 24 siegħa kuljum fil-jum 1 sa 5, ripetut kull 3 ġimghat. Cisplatin u 5-FU nġhataw sa 6 ċikli.

Il-punti tat-tmiem primarji tal-effikaċja kienu s-sopravivenza globali (OS) fis-Sett tal-Analiżi Pożittiva PD-L1 (punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 $\geq 5\%$) u s-sett tal-analiżi ITT (il-pazjenti kollha randomizzati). Il-punti tat-tmiem sekondarji tal-effikaċja kienu PFS, ORR u DoR, kif evalwati mill-investigatur skont RECIST v1.1, u l-kwalità tal-hajja relatata mas-saħħa (HRQoL).

Bejn wieħed u iehor kull 6 ġimghat matul l-ewwel 48 ġimgha u wara bejn wieħed u iehor kull 9 ġimghat saret valutazzjoni tat-tumur.

Total ta' 997 pazjent ġew randomizzati jew fil-fergħa tislelizumab + kimoterapija (n = 501) jew fil-fergħa placebo + kimoterapija (n = 496). Mid-997 pazjent, 546 (54.8%) kellhom punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 $\geq 5\%$ (tislelizumab + kimoterapija: n = 274; placebo + kimoterapija: n = 272), 931 (93.4%) irċewew trattament b'oxaliplatin + capecitabine (tislelizumab + kimoterapija) : n = 466 placebo + kimoterapija: n = 465).

F'pazjenti li t-tumuri tagħhom esprimew PD-L1 b'punteġġ ta' TAP $\geq 5\%$, il-karatteristiċi fil-linja bażi għall-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 62 sena (medda: 23 sa 84), 39.2% età ta' 65 sena jew aktar; 72.2% irġiel; 23.1% Bojod u 73.8% Azjatiċi; 33.7% b'ECOG PS ta' 0 u 66.3% b'ECOG PS ta' 1. Total ta' 79.9% tal-pazjenti kellhom post ta' tumor primarju fl-istonku; 98.5% tal-pazjenti kellhom mard metastatiku fil-linja bażi; 43.6% u 39.7% u l-pazjenti kellhom metastazi tal-fwied u metastazi peritoneali, rispettivament.

F'analizi *interim* speċifikata minn qabel, BGB-A317-305 wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS għall-pazjenti randomizzati għall-fergħa ta' tislelizumab + kimoterapija meta mqabbla mal-fergħa ta' placebo + kimoterapija f'pazjenti b'punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 $\geq 5\%$. L-HR stratifikat kien 0.74 (95% CI: 0.59 sa 0.94; valur p fuq naħa waħda ta' 0.0056), b'OS medjana ta' 17.2 xhur fil-fergħa tislelizumab + kimoterapija meta mqabbla ma' 12.6-il xahar fil-fergħa placebo + kimoterapija. L-istudju wera wkoll titjib statistikament sinifikanti fil-PFS f'pazjenti b'punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 $\geq 5\%$. L-HR stratifikat kien 0.67 (95% CI: 0.55 sa 0.83; valur p fuq naħa waħda < 0.0001), b'PFS

medjana ta' 7.2 xhur għal tislelizumab + kimoterapija meta mqabbla ma' 5.9 xhur għal placebo + kimoterapija.

F'analizi finali speċifikata minn qabel, BGB-A317-305 wera titjib statistikament sinifikanti għall-pazjenti kollha randomizzati. L-HR stratifikat kien 0.80 (95% CI: 0.70 sa 0.92; valur p fuq naħa waħda ta' 0.0011), b'OS medjana ta' 15.0 xhur fil-fergħa tislelizumab + kimoterapija meta mqabbla ma' 12.9-il xhur fil-fergħa placebo + kimoterapija. Ir-rizultati aġġornati tal-OS f'pazjenti b'punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 $\geq 5\%$ kienu konsistenti mar-rizultati tal-analizi primarja tiegħu.

Ir-rizultati dwar l-effikaċja tal-analizi finali minn pazjenti b'punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 $\geq 5\%$ huma murija fit-Tabella 9 u fil-Figura 9.

Tabella 9 Ir-rizultati dwar l-effikaċja f'pazjenti BGB-A317-305 b'punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 $\geq 5\%$ (analizi finali)

	Tislelizumab + kimoterapija (n = 274)	Plaċebo + kimoterapija (n = 272)
	Pazjenti b'punteġġ ta' PD-L1 ≥ 5%	
Żmien medju ta' segwitu wara l-istudju(xhur) ^a	32.5	32.2
OS		
Mewt, n (%)	192 (70.1)	219 (80.5)
Valur medjan ^b (xhur) (95% CI)	16.4 (13.6, 19.1)	12.8 (12.0, 14.5)
Proporzjon ta' periklu ^c (95% CI)	0.71 (0.58, 0.86)	
valur p ^{c,d}	0.0003 ^e	
PFS		
Progressjoni tal-marda jew mewt, n (%)	189 (69.0)	216 (79.4)
Valur medjan ^b (xhur) (95% CI)	7.2 (5.8, 8.4)	5.9 (5.6, 7.0)
Proporzjon ta' periklu ^c (95% CI)	0.68 (0.56, 0.83)	
ORR (%) (95% CI)	51.5 (45.4, 57.5)	42.6 (36.7, 48.8)

OS = sopravivenza globali; CI = intervall ta' kunfidenza; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; ORR = rata ta' rispons oġġettiv.

^a Iż-żmien medjan ta' segwitu kien stmat bil-metodu Kaplan-Meier invers.

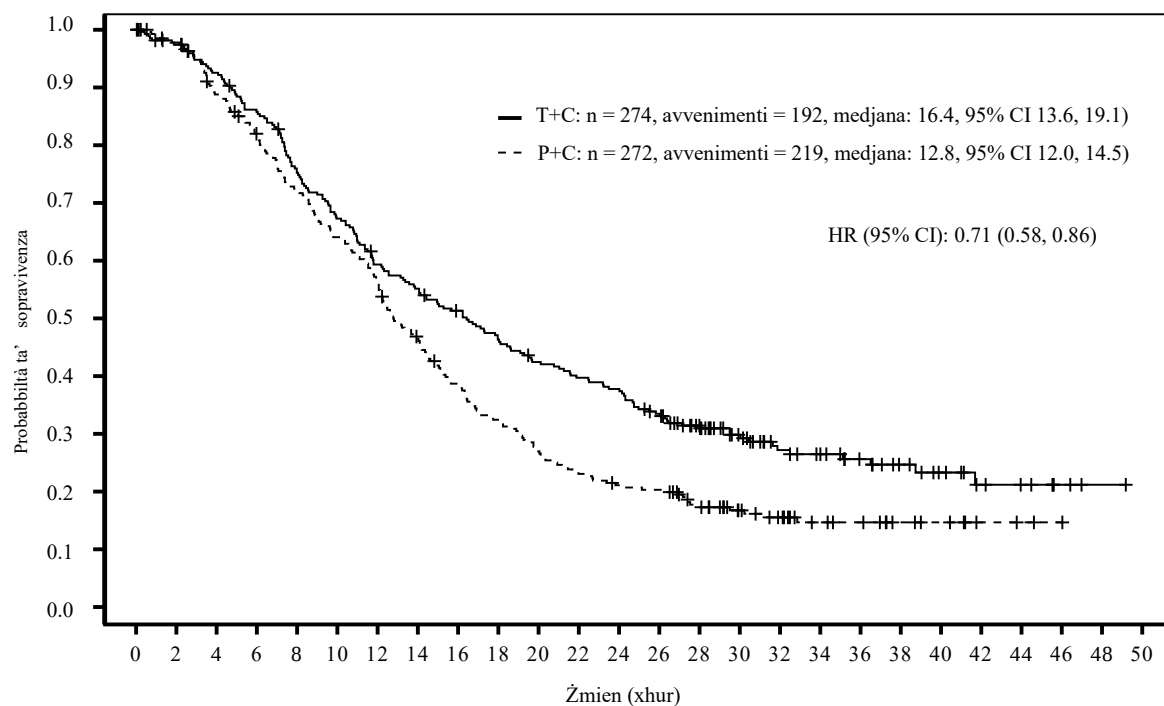
^b Il-valuri medjani ġew stmati bl-użu tal-metodu Kaplan-Meier b' CIs ta' 95% stmati bl-użu tal-metodu ta' Brookmeyer u Crowley.

^c Stratifikat skont ir-reġjuni (l-Asja tal-Lvant kontra l-Istati Uniti, l-Ewropa) u l-metastazi peritoneali.

^d Valur p fuq naħa waħda mit-test stratifikat tal-log-rank.

^e Valur p nominali.

Figura 9 It-tifsil ta' OS skont Kaplan-Meier f'pazjenti BGB-A317-305 b'punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 $\geq 5\%$ (analizi finali)



Numru ta' pazjenti f'riskju

Żmien	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50
T+C	274	263	247	228	199	178	156	145	133	120	109	102	97	84	68	50	38	34	27	19	14	9	7	3	1	0
P+C	272	261	236	215	190	168	148	120	99	83	69	59	53	51	39	29	23	16	14	9	7	3	2	1	0	0

T+C = Tiselizumab + Kimoterapija, P+C = Placebo + Kimoterapija

Kemm il-log rank kif ukoll il-mudell tar-rigressjoni Cox ġew stratifikati skont ir-reġjuni (l-Asja tal-Lvant kontra l-Istati Uniti, l-Ewropa) u l-preżenza ta' metastazi peritoneali.

Karċinoma taċ-ċelluli skwamożi tal-esofagu (OSCC)

Trattament tal-ewwel linja tal-OSCC: BGB-A317-306

BGB-A317-306 huwa studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo, globali, ta' fażi III biex iqabbel l-effikaċja ta' tiselizumab flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu kontra l-placebo flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu f'pazjenti b'OSCC mhux resettabbli, lokalmnet avvanzata, rikorrenti jew metastatika.

Fl-istudju rreġistraw pazjenti li ma kinux konformi ma' kimoradjazzjoni jew kirurgija b'intenzjoni ta' kura. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mil-livell ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur tagħhom. Fejn disponibbli, il-kampjuni tat-tessut tat-tumur arkivali/frisk ġew ittestjati retrospettivament għall-istatus ta' espressjoni ta' PD-L1. L-espressjoni ta' PD-L1 ġiet evalwata permezz tal-punteġġ TAP (pożittività fiż-żona tat-tumur), definit bħala l-perċentwal totali taż-żona tat-tumur (tumur u kwalunkwe stroma desmoplastika) kopert miċ-ċelluli tat-tumur bi tbajja' tal-membrana ta' PD-L1 bi kwalunkwe intensità u ċelluli immuni assoċjati mat-tumur bi tbajja' ta' PD-L1 bi kwalunkwe intensità, kif stmat viżwalment permezz tal-Assaġġ VENTANA PD-L1 (SP263).

Il-pazjenti li rċievew terapija sistemika preċedenti għal marda avvanzata jew metastatika ġew esklużi. Kien meħtieġ intervall mingħajr trattament ta' mill-inqas 6 xhur jekk il-pazjent ikun irċieva terapija neo-aġġuvanti/aġġuvanti preċedenti b'kimoterapija bbażata fuq il-platinu.

L-istudju eskluda pazjenti li kellhom evidenza ta' fistuli jew ostruzzjoni sħiħa tal-esofagu mhux konformi mat-trattament.

Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku (l-Asja [minbarra l-Ġappun] kontra l-Ġappun kontra l-bqija tad-dinja [ROW]), terapija definittiva preċedenti (iva kontra le) u l-għażla mill-investigatur tal-kimoterapija (ICC; platinu ma' fluoropyrimidine jew platinu ma' paclitaxel).

Il-pazjenti ġew randomizzaqti (1:) biex jirċievu jew tislelizumab 200 mg jew placebo kull 3 ġimgħat flimkien mal-għażla mill-investigatur tal-kimoterapija (ICC) f'ċiklu ta' 21 jum. Il-kors doublet ta' kimoterapija kien jikkonsisti minn:

- platinu (cisplatin [60 sa 80 mg/m² IV f'jum 1] jew oxaliplatin [130 mg/m² IV f'jum 1]) u fluoropyrimidine (5-FU [750 sa 800 mg/m² IV f'jiem 1 sa 5] jew capecitabine [1000 mg/m² mill-ħalq darbtejn kuljum f'jiem 1 sa 14]), jew
- platinu (cisplatin [60 sa 80 mg/m² IV f'jum 1 jew 2] jew oxaliplatin [130 mg/m² IV f'jum 1 jew 2]) u paclitaxel (175 mg/m² IV f'jum 1).

Il-pazjenti ġew ittrattati b'tislelizumab flimkien mal-kimoterapija jew placebo flimkien ma' kimoterapija sal-progressjoni tal-marda, kif ivvalutata mill-investigatur skont RECIST verżjoni 1.1 jew tossiċità inaċċettabbli. Wara 24 xahar ta' trattament, it-terapija tal-istudju setgħet titkompla wara sentejn jekk l-investigatur qies li dan kien fl-aħjar interess tal-pazjent abbażi ta' valutazzjoni tal-benefiċċju kliniku u r-riskji potenzjali.

Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 6 ġimgħat għall-ewwel 48 ġimgħa u kull 9 ġimgħat wara dan.

Il-punt tat-tmiem tal-effikaċja primarja kien is-sopravivenza globali (OS) fil-popolazzjoni bl-intenzjoni ta' trattament (ITT). Il-punti tat-tmiem tal-effikaċja sekondarja kienu s-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS), ir-rata ta' rispons ogġettiv (ORR) u t-tul ta' żmien tar-rispons (DoR) kif ivvalutat mill-investigatur skont RECIST v.1.1, l-OS fis-sottogrupp pożittiv għal PD-L1 (punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 ta' ≥10%) u l-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa (HRQoL).

Total ta' 649 pazjent ġew randomizzati biex jirċievu tislelizumab flimkien mal-kimoterapija (N = 326) jew placebo flimkien mal-kimoterapija (N = 323). Mis-649 pazjent, 290 (44.7%) pazjent irċievew platinu + fluoropyrimidine, 358 pazjent kellhom punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 ta' ≥ 5%, 184 pazjent kellhom punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 ta' < 5% u 107 pazjenti kellhom status ta' PD-L1 mhux magħruf.

Fil-pazjenti li t-tumuri tagħhom esprimew PD-L1 b'punteġġ ta' TAP ta' ≥ 5%, il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu: età medjana ta' 63.0 sena (medda: 40 sa 84), 44.7% ta' età ta' 65 sena jew akbar; 84.9% irġiel; 20.9% Bojod u 78.2% Asjatiċi. 87.7% kellhom marda metastatika meta daħlu fl-istudju u 12.3% kellhom marda lokalment avvanzata. Il-pazjenti kollha kellhom konferma istoloġika ta' karċinoma taċ-ċelluli skwamużi. L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien ta' 0 (29.9%) jew 1 (70.1%).

Bħala data ta' punt ta' qtugħ tal-analiżi interim (28 ta' Frar 2022), BGB-A317-306 wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS għall-pazjenti randomizzati kollha. L-HR stratifikat 0.66 (95% CI, 0.54-0.80, valur p minn naħa waħda ta' < 0.0001), b'OS medjana ta' 17.2-il xahar għall-fergħa ta' tislelizumab mal-kimoterapija kontra 10.6 xhur għall-fergħa tal-placebo mal-kimoterapija.

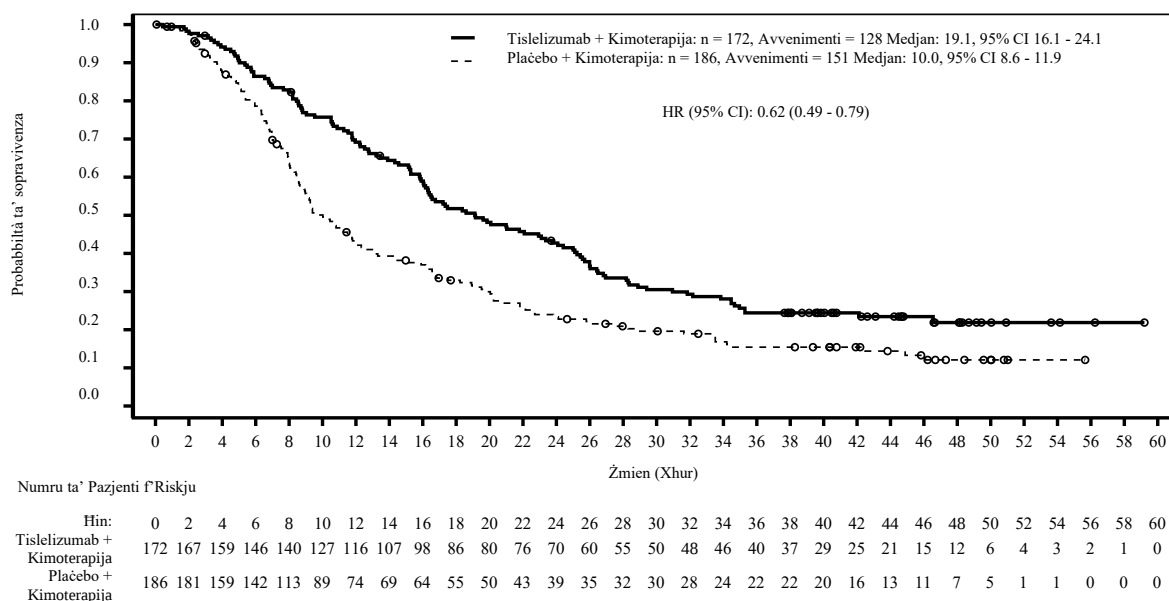
Analiżi aġġornata (segwitu sa 3 snin, data tal-cut-off tad-data tal-24 ta' Novembru 2023) uriet riżultati konsistenti tal-effikaċja mal-analiżi interim. Iż-żminijiet ta' segwitu medjani b'metodoloġija inversa ta' Kaplan-Meier kienu ta' 44.2 xahar fil-fergħa ta' tislelizumab flimkien mal-kimoterapija u 43.8 xhur fil-fergħa tal-placebo flimkien mal-kimoterapija.

Ir-riżultati tal-effikaċja għal pazjenti b'punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 ta' ≥ 5%, wara segwitu ta' 3 snin, jidhru f'Tabella 10 u fil-Figura 10.

Tabella 10 Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti ta' BGB-A317-306 b'punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 ta' $\geq 5\%$ - segwitu ta' 3 snin (cut-off tad-data 24 ta' Novembru 2023)

Punt tat-tmiem	Tislelizumab + kimoterapija (n = 172)	Plaċebo + kimoterapija (n = 186)
OS		
Imwiet, n (%)	128 (74.4)	151 (81.2)
Medjana (xhur) (95% CI)	19.1 (16.1, 24.1)	10.0 (8.6, 11.9)
HR (95% CI) ^a	0.62 (0.49, 0.79)	
valur p ^b	< 0.0001	
PFS		
Avvenimenti, n (%)	119 (69.2)	153 (82.3)
Medjana (xhur) (95% CI)	8.2 (7.0, 9.8)	5.5 (4.3, 6.4)
HR (95% CI) ^a	0.50 (0.39, 0.65)	
valur p ^b	< 0.0001	
ORR, % (95% CI) ^c	64.0 (56.3, 71.1)	36.0 (29.1, 43.4)
OS = sopravivenza globali; CI = intervall ta' kunfidenza; HR = proporzjon ta' periklu; PFS = sopravivenza minghajr progressjoni; ORR = rata ta' rispons oġġettiv		
^a Abbaži ta' mudell ta' rigressjoni Cox stratifikat.		
^b Valur p nominali minn naha wahda minn test log rank stratifikat.		
^c Intervall ta' kunfidenza minn 2 naha ta' Clopper-Person preċiż.		

Figura 10 Plott Kaplan-Meier tal-OS f'pazjenti ta' BGB-A317-306 b'punteġġ ta' TAP ta' PD-L1 ta' $\geq 5\%$ - 3 snin ta' segwitu (cut-off tad-data 24 ta' Novembru 2023)



Il-proporzjon ta' periklu kien ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni Cox stratifikat.

OSCC ittrattata qabel: BGB-A317-302

BGB-A317-302 kien studju randomizzat, ikkontrollat, open-label, globali f'fażi III biex titqabbel l-effikaċja ta' tislelizumab kontra l-kimoterapija f'pazjenti b'OSCC avanzata lokalment jew metastatika mhux resettabbli u rikorrenti li għamlu progress waqt jew wara trattament sistemiku preċedenti. Il-pazjenti ssieħbu irrispettament mil-livell ta' espressjoni PD-L1 tat-tumur tagħhom. Meta disponibbli, il-kampjuni ta' tessuti tumurali arkivjati/friksi kienu ttestjati retrospettivament għall-qagħda tal-espressjoni tal-PD-L1. L-espressjoni PD-L1 kienet evalwata f'laboratorju ċentrali billi

ntużat il-prova Ventana PD-L1 (SP263) li identifikat tbajjiet minn PD-L1 kemm fuq tumuri kif ukoll fuq ċelluli immunitarji assoċjati ma' tumuri.

L-istudju eskluda pazjenti mogħtija minn qabel trattament bl-inibitur anti-PD-1/PD-L1 u invażjoni tat-tumur fl-organi misjuba hdejn il-post fejn hemm il-marda oesofageali (eż. l-aorta jew il-passaġġ respiratorju).

Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont ir-regjun ġeografiku (l-Ażja [il-Ġappun eskluż] kontra l-Ġappun kontra USA/UE), ECOG PS (0 kontra 1) u l-għażla tat-tip ta' kimoterapija mill-investigatur (ICC) (paclitaxel kontra docetaxel kontra irinotecan). L-għażla ta' ICC kienet iddeterminata mill-investigatur qabel ir-randomizzazzjoni.

Il-pazjenti kienu magħzula għal għarrieda (1:1) biex jingħataw tislelizumab 200 mg kull 3 ġimgħat jew it-tip ta' kimoterapija magħzula mill-investigatur (ICC), magħzula minn dawn li ġejjin, ilkoll mogħtija fil-vini:

- paclitaxel minn 135 sa 175 mg/m² fl-ewwel jum, mogħti kull 3 ġimgħat (ukoll f'dozi ta' bejn 80 sa 100 mg/m² skont skeda mifruxa fuq ġimgħa u skont linji gwida lokali u/jew nazzjonali speċifiċi dwar il-livell tal-kura mogħtija), jew
- docetaxel 75 mg/m² fl-ewwel jum, mogħti kull 3 ġimgħat, jew
- irinotecan 125 mg/m² fl-ewwel jum, mogħti kull 3 ġimgħat.

Il-pazjenti kienu ttrattati b'Tevimbra jew b'wahda mill-ICC sakemm il-marda baqgħet għaddejja u skont l-evalwazzjoni mill-investigatur abbażi ta' RECIST verżjoni 1.1 jew sakemm ma seħħitx tossiċità inaċċettabbli.

L-evalwazzjonijiet tumurali twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 6 xhur, u wara komplew kull 9 ġimgħat.

L-endpoint tal-effikaċja primarja kien is-sopravivenza totali (OS) tal-popolazzjoni maħsuba sabiex tipprowdi trattament (ITT). L-endpoints sekondarji tal-effikaċja kienu OS fil-PD-L1 tas-Sett Pożittiv ta' Analizi (l-iskor ta' PD-L1 tal-istima fuq livell viżwali tal-Puntegġ Pożittiv Ikkombinat, issa magħruf bħala l-puntegġ tal-Pożittività taż-Żona Tumurali [TAP] ta' PD-L1 ta' ≥10%), ir-rata ta' rispons ogġettiv (ORR), is-sopravivenza ħielsa mill-progressjoni (PFS) u d-dewmien tar-rispons (DoR), kif evalwati mill-investigatur skont RECIST v1.1.

Total ta' 512-il pazjent issieħbu u ngħataw b'mod randomizzat tislelizumab (N = 256) jew ICC (N = 256; paclitaxel [n = 85], docetaxel [n = 53] jew irinotecan [n = 118]). Mill-512-il pazjent, 142 (27.7%) kellhom il-puntegġ ta' D-L1 ta' ≥10%, 222 (43.4%) kellhom il-puntegġ ta' PD-L1 ta' <10%, u 148 (28.9%) kellhom il-qagħda tal-PD-L1 fil-linja bażi mhux magħrufa.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi għall-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 63 sena (firxa: 35 sa 86), 39.5% kellhom 65 sena jew aktar; 84% irġiel; 19% Bojod u 80% Ażjatiċi; 25% b'ECOG PS ta' 0 u 75% b'ECOG PS ta' 1. Hamsa u disgħin fil-mija tal-popolazzjoni fl-istudju kellhom mard metastatiku meta ssieħbu fl-istudju. Il-pazjenti kollha ngħataw mill-inqas kimoterapija wahda għal kontra l-kanċer, li kienet kimoterapija mhallta abbażi ta' platinu għal 97% tal-pazjenti.

Fiz-żmien tal-analiżi finali speċifikata minn qabel, BAG-A317-302 wera titjib sinjifikanti statistikament fl-OS tal-pazjenti randomizzati biex jidhlu fil-grupp mogħti tislelizumab imqabbel mal-grupp mogħti ICC. L-HR stratifikat kien ta' 0.70 (95% CI: 0.57, 0.85; valur p fuq naħa wahda ta' 0.0001), b'OS medjana ta' 8.6 xhur (95% CI: 7.5, 10.4) fil-fergħa ta' tislelizumab meta mqabbla ma' 6.3 xhur (95% CI: 5.3, 7.0) fil-fergħa ICC. Il-perjodi ta' segwiti medjani skont il-metodoloġija riversibbli ta' Kaplan-Meier kienu ta' 20.8 xhur fil-grupp mogħti tislelizumab u ta' 21.1 xhur fil-grupp mogħti ICC.

Analizi aġġornata b'segwitu addizzjonali ta' 24 xahar wara l-analiżi finali speċifikata minn qabel uriet riżultati dwar l-effikaċja konsistenti mal-analiżi finali. Il-perjodi ta' segwiti medjani skont il-

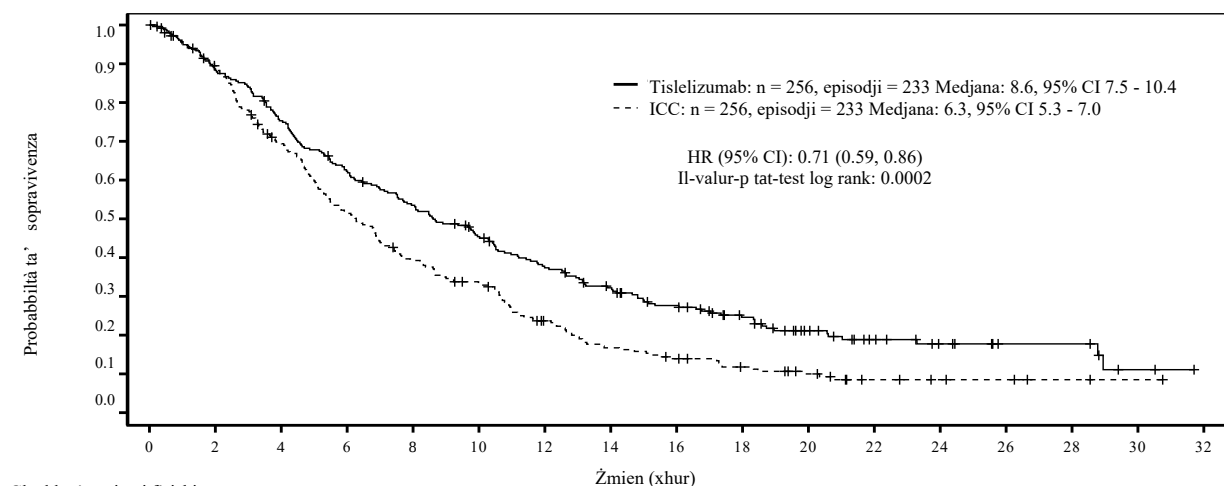
metodoloġija riversibbli ta' Kaplan-Meier kienu ta' 44.7 xhur fil-fergħa ta' tislelizumab u 44.0 xhur fil-fergħa ICC.

Ir-riżultati dwar l-effikaċja tal-analiżi aġġornata qed jidhru f' Tabella 11 u f' Figura 11.

Tabella 11 Ir-riżultati dwar l-effikaċja f' BGB-A317-302 – Analizi aġġornata

Endpoint	Tevimbra (N = 256)	Kimoterapija (N = 256)
OS		
Imwiet, n (%)	233 (91.0)	233 (91.0)
Medjana (xhur) ^a (95% CI)	8.6 (7.5, 10.4)	6.3 (5.3, 7.0)
Proporzjon tal-periklu (95%, CI) ^b	0.71(0.59, 0.86)	
Valur-p ^c	p = 0.0002	
PFS evalwata mill-investigatur ^d		
Progressjoni tal-mard jew mewt, n (%)	299 (89.5)	181 (70.7)
Medjana (xhur) (95% CI)	1.6 (1.4, 2.7)	2.1 (1.5, 2.7)
Proporzjon tal-periklu (95% CI)	0.82 (0.67, 1.01)	
ORR b'konferma mill-investigatur ^d		
ORR (%) (95% CI)	15.2 (11.1, 20.2)	6.6 (3.9, 10.4)
Dewmien medjan tar-rispons b'konferma mill-investigatur (xhur) (95% CI)	11.3 (6.5, 14.4)	6.3 (2.8, 8.5)
OS = sopravivenza totali; CI = intervall ta' kunfidenza; PFS = sopravivenza hielsa minn progressjoni; ORR = rata ta' rispons oggettiv.		
^a Stmata skont il-metodu Kaplan-Meier.		
^b Abbaži tal-mudell ta' rigressjoni Cox li jinkludi trattament bħala kovarjazzjoni, u stratifikat skont il-qagħda ta' ECOG fil-linja baži u l-għażla ta' kimoterapija mill-investigatur.		
^c Valur p nominali fuq naħa waħda abbaži tat-test log rank stratifikat skont il-qagħda ta' prestazzjoni ECOG u l-għażla ta' kimoterapija mill-investigatur.		
^d Abbaži tal-analiži ad hoc.		

Figura 11 It-tifsil ta' OS skont Kaplan-Meier f' BGB-A317-302 (sett ta' analizi ITT) – analizi aġġornata



Għadd ta' pazjenti f' riskju:

Žmien	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Tislelizumab	256	245	226	214	191	172	157	144	134	122	110	96	88	81	73	63	59	52	44	35	30	25	20	18	13	11	8	8	8	3	2	1	0
ICC	256	235	219	191	167	143	124	105	93	83	77	59	51	42	36	34	29	26	21	19	15	11	7	6	5	4	4	2	2	1	1	0	0

Il-valur p nominali fuq naħa waħda huwa bbażat fuq test log rank stratifikat skont il-qagħda ta' prestazzjoni ECOG u l-għażla ta' kimoterapija mill-investigatur

Is-sottogruppi tal-effikaċja u PD-L1 (Analizi aġġornata):

Fl-analizi aġġornata tal-OS fis-sottogrupp b'PD-L1 pożittiv (punteġġ tal-PD-L1 ta' $\geq 10\%$), l-HR stratifikat għal OS kien ta' 0.54 (95% CI: 0.36 sa 0.79). Is-sopravivenza medjana kienet ta' 10.2 xhur (95% CI: 8.5 sa 14.5 xhur) u 5.1 xhur (95% CI: 3.8 sa 8.2 xhur) għall-gruppi mogħtija tislelizumab u ICC, rispettivament.

Fis-sottogrupp b'PD-L1 negattiv (punteġġ tal-PD-L1 ta' $< 10\%$), l-HR stratifikat għal OS kien ta' 0.86 (95% CI: 0.65 sa 1.14), bis-sopravivenza totali medjana ta' 7.5 xhur (95% CI: 5.5 sa 8.9 xhur) u 5.8 xhur (95% CI: 4.8 sa 6.9 xhur) għall-gruppi mogħtija tislelizumab u ICC, rispettivament.

Karċinoma nażofaringeali (NPC)

Trattament tal-ewwel linja ta' NPC rikorrenti jew metastatika: BGB-A317-309

BGB-A317-309 kien studju ta' fażi III randomizzat, multiċentriku, double-blind, ikkontrollat bil-placebo biex iqabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' tislelizumab flimkien ma' gemcitabine u cisplatin meta mqabbel mal-placebo flimkien ma' gemcitabine u cisplatin bħala t-trattament tal-ewwel linja f'pazjenti b'NPC rikorrenti jew metastatika.

Il-pazjenti ma kinux irċewew trattament fil-passat għal NPC rikorrenti jew metastatika. Kien meħtieġ intervall mingħajr trattament ta' mill-inqas 6 xhur jekk il-pazjent kien irċieva kimoterapija neo-aġġuvanti, kimoterapija aġġuvanti, radjuterapija, jew kimoradjuterapija preċedenti b'intenzjoni ta' kura għal mard mhux metastatiku. L-istudju eskluda pazjenti b'rikorrenza lokali adattata għal kirurgija b'intenzjoni ta' kura jew radjuterapija, u pazjenti li rċewew terapija preċedenti li jimmiraw PD-1 jew PD-L1.

Il-pazjenti ġew randomizzati (1:1) biex jirċievu jew tislelizumab 200 mg kull 3 ġimgħat jew placebo flimkien ma' cisplatin 80 mg/m² f'Jum 1 u gemcitabine 1 g/m² f'Jum 1 u Jum 8 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 4 sa 6 ċikli. Il-pazjenti randomizzati ġew stratifikati skont il-ġeneru u l-istatus tal-metastazi tal-fwied.

Tislelizumab jew placebo ngħataw sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. Pazjenti fil-fergħa tal-placebo ngħataw l-għażla li jaqilbu biex jirċievu monoterapija b'tislelizumab wara progressjoni tal-marda kkonfermata b'IRC.

L-endpoint primarja tal-effikaċja kien is-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS) kif ivvalutata skont l-IRC ta' RECIST v1.1 fl-analizi tal-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT) stabbilita. L-endpoints sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu s-sopravivenza globali (OS), il-PFS kif ivvalutata mill-investigatur, ir-rata ta' rispons ogġettiv (ORR) u d-dewmien tar-rispons (DoR) kif ivvalutat mill-IRC.

Total ta' 263 pazjent ġew randomizzati biex jirċievu tislelizumab flimkien ma' gemcitabine u cisplatin (N = 131) jew placebo flimkien ma' gemcitabine u cisplatin (N = 132).

Il-karatteristiċi tal-linja bażi għall-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 50 sena (firxa: 23 sa 74 sena), 91.6% tal-pazjenti kellhom inqas minn 65 sena; 78.3% tal-pazjenti kienu rġiel; 63.1% kellhom punteġġ tal-ECOG PS ta' 1; 100% kienu Asjatiċi (miċ-Ċina, mit-Tajlandja, u mit-Tajwan); u 46.7% kienu jpejpu dak iż-żmien jew kienu jpejpu preċedentement. 95.1% tal-popolazzjoni tal-istudju kellhom mard metastatiku fir-randomizzazzjoni, b'sottotipi istoloġiċi ta' NPC inkluż 86.3% karċinoma mhux keratinizzata, 6.5% karċinoma skwamuża keratinizzata, u 7.2% NPC mhux klassifikata. Il-maġġoranza (76%) tal-pazjenti kellhom il-virus Epstein-Barr (EBV) b'livell tad-DNA ta' ≥ 500 IU/mL. Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn iż-żewġ fergħat.

Fiz-żmien tal-analizi interim prespeċifikata (data tal-gheluq tal-ġbir tad-data tas-26 ta' Marzu 2021), BGB-A317-309 wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS għal pazjenti randomizzati għal tislelizumab flimkien mal-fergħa ta' gemcitabine u cisplatin, meta mqabbel mal-placebo u l-fergħa ta' gemcitabine u cisplatin. L-HR stratifikat kien 0.52 (CI ta' 95%: 0.38, 0.73; valur p fuq naħa waħda ta' < 0.0001), b'PFS medjana ta' 9.2 xhur fil-fergħa ta' tislelizumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbel ma' 7.4 xhur fil-fergħa tal-placebo u kimoterapija.

Analizi agġornata (data tal-gheluq tal-ġbir tad-data tat-8 ta' Diċembru 2023) uriet riżultati tal-effikaċja konsistenti mal-analizi interim (it-Tabella 12 u l-Figura 12). F'dan iż-żmien, 52.3% tal-pazjenti fil-fergħa tal-kontroll kienu qalbu biex jirċievu monoterapija b'tislelizumab. Il-perjodi ta' segwitu medjani tal-OS skont il-metodoloġija riversibbli ta' Kaplan-Meier kienu 41.4 xahar fil-fergħa ta' tislelizumab flimkien ma' kimoterapija u 40.8 xahar fil-fergħa tal-placebo flimkien ma' kimoterapija.

M'hemmx biżżejjed data dwar pazjenti b'NPC li għandhom 65 sena u aktar sabiex wieħed jasal għal konklużjonijiet f'din il-popolazzjoni.

Tabella 12 Riżultati tal-effikaċja f'BGB-A317-309 (Sett tal-Analizi tal-ITT) – Analizi Agġornata

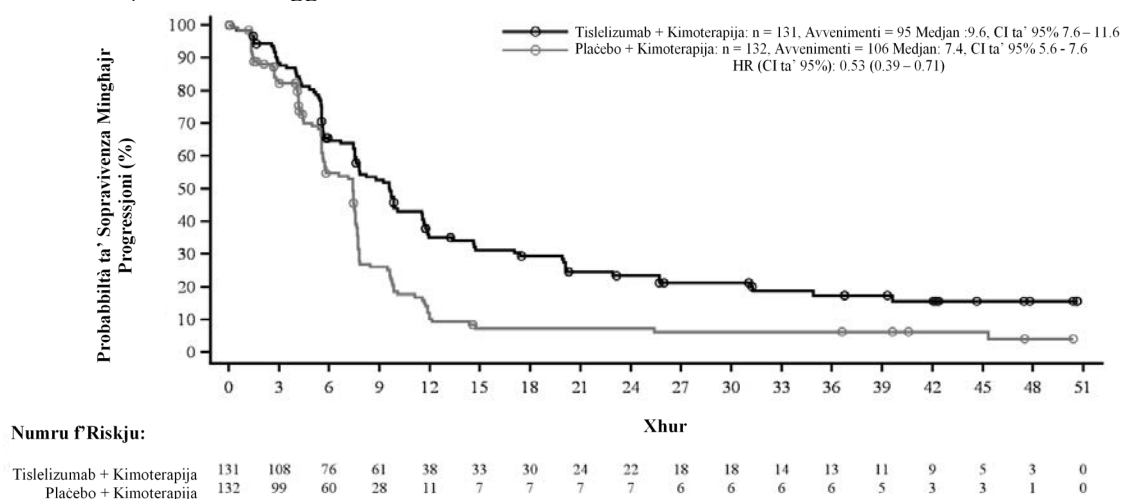
Endpoint	Tislelizumab + Kimoterapija (N = 131)	Placebo + Kimoterapija (N = 132)
PFS skont IRC		
Avvenimenti, n (%)	95 (72.5)	106 (80.3)
PFS medjana (xhur) (CI ta' 95%) ^a	9.6 (7.6, 11.6)	7.4 (5.6, 7.6)
Proporzjon ta' Periklu Stratifikat (CI ta' 95%) ^b	0.53 (0.39, 0.71)	
OS		
Imwiet, n (%)	55 (42.0)	64 (48.5)
Medjan (xhur) (CI ta' 95%) ^a	45.3 (33.4, NE)	31.8 (25.0, NE)
Proporzjon ta' Periklu Stratifikat (CI ta' 95%) ^b	0.73 (0.51, 1.05)	

Taqsiriet: NE = ma jistax jiġi stmat; OS = sopravivenza globali; CI = intervall ta' kunfidenza; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni.

^a Il-medjani kienu stmati skont il-metodu Kaplan-Meier b'CI ta' 95% stmati billi ntuża l-metodu Brookmeyer and Crowley.

^b Stratifikat skont il-ġeneru (nisa mqabbla ma' rġiel) u status tal-metastazi tal-fwied (bi tqabbil u mingħajr).

Figura 12 Riżultati Kaplan-Meier tal-PFS f'BGB-A317-309 skont l-IRC (Sett tal-Analizi tal-ITT) – Analizi Agġornata



* Kimoterapija = Gemcitabine + Cisplatin.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'tislelizumab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' neoplażmi malinni (ħlief is-sistema nervuża ċentrali, it-tessut ematopoietici u linfoidi) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (PK) ta' tislelizumab kienet evalwata għal Tevimbra kemm bħala monoterapija kif ukoll meta jingħata flimkien ma' kimoterapija.

Il-PK ta' tislelizumab kienet kkaratterizzata billi ntużat analizi tal-PK tal-popolazzjoni b'data ta' konċentrazzjoni minn 2596 pazjent b'malinni avvanzati mogħtija doži ta' 0.5 sa 10 mg/kg tislelizumab kull ġimagħtejn, 2.0 u 5.0 mg/kg skont il-piż tal-ġisem kull 3 ġimġhat, u 200 mg kull 3 ġimġhat.

Iż-żmien sakemm jintlaħaq 90% tal-livell ta' qagħda stabbli hu ta' madwar 84 jum (12-il ġimġha) wara doži ta' 200 mg darba kull 3 ġimġhat, u l-proporzjon ta' akkumulu tal-qagħda stabbli tal-espożizzjoni tal-PK ta' tislelizumab hi, bejn wieħed u ieħor, darbtejn aktar.

Assorbiment

Tislelizumab jingħata ġol-vini u għaldaqstant huwa bijodisponibbli minnufih u b'mod shiħ.

Distribuzzjoni

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li l-volum tal-qagħda stabbli ta' distribuzzjoni hu ta' 6.42 l, li hu meqjus tipiku tal-antikorpi monoklonali b'distribuzzjoni limitata.

Bijotrasformazzjoni

Tislelizumab hu mistenni li jitfarrak f'peptidi żgħar u aċti amini permezz tal-mogħdijiet kataboliċi.

Eliminazzjoni

Skont analizi tal-PK fil-popolazzjoni, it-tneħħija mill-ġisem ta' tislelizumab kienet ta' 0.153 l/jum b'varjabbiltà bejn individwu u ieħor ta' 26.3% u l-medja ġeometrika tal-half-life terminali kienet ta' madwar 23.8 granet b'varjazzjoni tal-koeffiċjenza (CV) ta' 31%.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Meta mogħtija reġimi ta' doži ta' 0.5 mg/kg sa 10 mg/kg darba kull ġimagħtejn jew 3 ġimġhat (inkluż 200 mg darba kull 3 ġimġhat u 400 mg darba kull 6 ġimġhat), deher li l-PK ta' tislelizumab kienu lineari u l-espożizzjoni kienet proporzjonali għad-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

L-effetti ta' kovarjetajiet varji fuq il-PK ta' tislelizumab kienu evalwati f'analizi tal-PK fil-popolazzjoni. Il-fatturi li ġejjin ma kellhom ebda effett relevanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' tislelizumab: età (minn 18 sa 90 sena), piż (minn 32 sa 130 kg), ġeneru, razza (Bojod, Ażjatiċi u oħrajn), indeboliment tal-kliewi minn ħafif sa moderat (tneħħija tal-kreatinina [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), indeboliment tal-kliewi minn ħafif sa moderat (bilirubina totali ≤ 3 darbiet il-ULN u kull AST), u l-massa tat-tumur.

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq ebda studju ddedikat għal tislelizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Fl-analizi tal-PK ta' tislelizumab fil-popolazzjoni, ma nstabt ebda differenza relevanti klinikament fil-mod kif tislelizumab jitneħħa mill-ġisem bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (CL_{Cr} 60 sa 89 ml/min, $N = 1046$) jew b'indeboliment tal-kliewi moderat (CL_{Cr} 30 sa 59 ml/min, $n = 320$) u pazjenti b'funzjoni renali normali ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1223$). La l-indeboliment tal-kliewi ħafif u lanqas dak moderat ma kellhom effett fuq l-espożizzjoni ta' tislelizumab (ara sezzjoni 4.2). Minhabba n-numru limitat ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi gravi ($n = 5$), l-effett ta' indeboliment tal-kliewi gravi fuq il-farmakokinetiċi ta' tislelizumab mhuwiex konklussiv.

Indeboliment tal-fwied

Ma twettaq ebda studju ddedikat għal tislelizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Fl-analiżi tal-PK ta' tislelizumab fil-popolazzjoni, ma nstabet ebda differenza relevanti klinikament fil-mod kif tislelizumab jitneħħa mill-gisem bejn pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (bilirubina $\leq$ ULN u AST $>$ ULN jew bilirubina >1.0 sa $1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST, $n = 396$) jew b'indeboliment tal-kliwi moderat (bilirubina >1.5 sa $3 \times$ ULN u kwalunkwe AST; $n = 12$), imqabbel ma' pazjenti b'indeboliment tal-fwied normali (bilirubina $\leq$ ULN u AST = ULN, $n = 2182$) (ara sezzjoni 4.2). Minhabba n-numru limitat ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi (bilirubina $>3 \times$ ULN u kull AST, $n = 2$), l-effett ta' indeboliment tal-fwied gravi fuq il-farmakokinetiċi ta' tislelizumab mhuwiex magħruf.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Waqt studji tossikoloġiċi minn dozi ripetuti fost xadini ċinomologi mogħtija doża ġol-vina f'dozi ta' 3, 10, 30 jew 60 mg/kg kull ġimagħtejn għal 13-il ġimgħa (7 dozi mogħtija), ma dehret ebda probabbiltà ta' tossiċità relatata mat-trattament jew tibdiliet istopatoloġiċi meta mogħtija dozi sa 30 mg/kg kull ġimagħtejn, li jikkorrispondu għal espożizzjoni 4.3 sa 6.6 darbiet l-espożizzjoni fil-bnedmin meta mogħtija doża klinika ta' 200 mg.

Ma twettaq ebda studju dwar effett tossikoloġiku minn tislelizumab fuq l-iżvilupp jew is-sistema riproduttiva jew studju dwar il-fertilità fl-annimali.

Ma twettaq ebda studju biex jevalwa l-potenzjal ta' tislelizumab li jikkawża karċinoġeniċità jew ġentossiċità.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium citrate dihydrate
Citric acid monohydrate
L-histidine hydrochloride monohydrate
L-histidine
Trehalose dihydrate
Polysorbate 20 (E 432)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

3 snin.

Wara li jinfetħ

Ġaladarba jinfetħ, il-prodott mediċinali għandu jithallat u jingħata f'infużjoni minnufih (ara sezzjoni 6.6 għal istruzzjonijiet dwar kif jithallat il-prodott mediċinali qabel ma jingħata).

Wara t-thejjija tas-soluzzjoni għall-infuzjoni

Tevimbra ma fihx preservattivi. Intwera li hemm stabbiltà kimika u fiżika waqt li qed jintuża li ddum 10 ijiem (240 siegħa) f'temperatura ta' bejn 2 °C u 8 °C. L-10 ijiem (240 siegħa) jinkludu l-ħin tal-ħażna tas-soluzzjoni ddilwita fil-frigġ (2 °C sa 8 °C), il-ħin meħtieġ biex terġa' lura għat-temperatura ambjentali (25 °C jew anqas) u l-ħin biex tingħata l-infuzjoni sħiħa fi żmien 4 sigħat.

Minn perspettiva mikrobijoloġika, ladarba dilwit, il-prodott għandu jintuża minnufih.

Jekk ma jintużax minnufih, hija r-responsabbiltà ta' dak li jkun li jara kemm se jzommu merfugħ huwa u jużah u f'liema kundizzjonijiet. Is-soluzzjoni ddilwita ma tistax titqiegħed fil-friza.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

10 ml ta' Tevimbra kkonċentrat ipprovdut f'kunnett tal-ħġieġ tat-Tip 1, bi stopper griż tal-klorobutyl b'kisja Fluro Tec u tapp sigillanti b'buttuna flip-off.

Tevimbra huwa disponibbli f'pakketti tal-wieħed li jinkludu kunjett wieħed li fih 2 (2 pakketti tal-1) kunjetti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Is-soluzzjoni ddilwita għall-infuzjoni għandha tithejja minn professjonist tal-kura tas-saħħa billi tintuża teknika aseptika.

Thejjija tas-soluzzjoni għall-infuzjoni

- Ohroġ in-numru meħtieġ ta' kunjetti mill-frigġ filwaqt li toqgħod attent li ma thawwadhomx.
- Qabel tużahom, iċċekkja b'għajnejk kull kunjett biex tara li m'hemmx frak jew xi tibdil fil-kulur. Il-konċentrat jinkludi soluzzjoni minn ċara għal ħarira opalexxenti, bla kulur għal ħarira fl-isfar. Tużahx il-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, jew jekk tara xi frak jew jekk inbidel il-kulur.
- Dawwar bil-galbu l-kunjett rasu 'l isfel mingħajr ma thawdu. Igbed il-volum meħtieġ mill-kunjett(i) għal ġo siringa u għaddih f'borża maħsuba biex tgħaddi l-infuzjoni ġol-vina li fiha 9 mg/ml (0.9%) kloru tas-sodium soluzzjoni għall-injezzjoni, biex thejji s-soluzzjoni ddilwita b'konċentrazzjoni finali ta' bejn 2 u 5 mg/ml. Hallat is-soluzzjoni ddilwita billi ddawwarha rasha 'l isfel bil-galbu ħalli tevita li ttella' r-ragħwa jew taqta' s-soluzzjoni.

Amministrazzjoni

- Agħti s-soluzzjoni ddilwita ta' Tevimbra bħala infużjoni u għandha tingħata permezz ta' pajp li jagħti għal ġol-vina li jinkludi filtru fil-pajp stess jew miżjud ta' 0.2 mikron jew 0.22 mikron, sterili, mhux piroġeniku, u li miegħu ma jehlux wisq il-proteini. b'surface area ta' madwar 10 cm².

- Għal 200 mg kull 3 ġimgħat, l-ewwel infużjoni għandha tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk din tkun ittollerata sew, l-infużjonijiet li jmiss jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta.

L-infużjoni ta' doża inizjali ta' Tevimbra 400 mg għandha tingħata fuq 120 minuta (fuq 90 minuta jekk tintuża bħala trattament sussegwenti wara d-doża ta' 200 mg darba kull 3 ġimgħat). Jekk din tkun ittollerata sew, it-tieni infużjoni tista' tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk it-tieni infużjoni tkun ittollerata sew, l-infużjonijiet li jmiss jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta.

- Prodotti mediċinali oħrajn m'għandhomx jingħataw fl-istess hin mill-istess pajp tal-infużjoni.
- Tevimbra m'għandux jingħata bħala injezzjoni mgħaġġla jew bolus waħdanija ġol-vini.
- Il-pajp li jagħti għal ġol-vina għandu jitlaħlaħ bl-ilma fi tmiem l-infużjoni.
- Armi kull parti mhux użata li jifdal fil-kunjett.
- Il-kunjetti ta' Tevimbra għandhom jintużaw darba biss.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanda
Tel. +353 1 566 7660
E-mail: beone.ireland@beonemed.com

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1758/001-002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Settembru 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC.
Kolodvorska Cesta 27
Mengeš, 1234
Is-Slovenja

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

BeOne Medicines I GmbH, Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
In-Netherlands

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Tevimbra f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-Kartuna tal-Pazjent, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' tqassim, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Il-Kartuna tal-Pazjent għandha l-għan li żżid l-għarfien fost il-pazjenti dwar is-sinjali u s-sintomi rilevanti biex dak li jkun jirrikonoxxi/jidentifika minn kmieni r-reazzjonijiet avversi li jista' jkun hemm b'rabta mas-sistema immunitarja u turihom meta għandhom ifittxu parir mediku. Fiha wkoll post fejn il-pazjent idahhal in-numru tat-telefon tat-tabib tiegħu u tagħrif ieħor li javża tobba oħrajn li l-pazjent qed jinghata trattament b'Tevimbra. Il-Kartuna tal-Pazjent tfasslet biex tingarr mill-pazjent il-hin kollu u tinghata lil kwalunkwe professjonist tal-kura tas-saħħa li jista' jgħinu

L-MAH għandu jara li f'kull Stat Membru fejn qed jinbiegħ Tevimbra, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti u/jew il-kuraturi tagħhom li huma mistennija li jippreskrivu u jużaw Tevimbra jkollhom aċċess u/jew jinghataw il-Kartuna tal-Pazjent imqassma permezz tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa.

Il-Kartuna tal-Pazjent għandhom jinkludu dawn l-elementi ewlenin:

- Deskrizzjoni tas-sinjali jew is-sintomi maġġuri tar-reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja (pulmonite, kolite, epatite, endokrinopatiji, reazzjonijiet avversi fuq il-ġilda b'rabta mas-sistema immunitarja, nefrite u reazzjonijiet avversi oħrajn b'rabta mas-sistema immunitarja), u l-importanza li jgħarrfu minnufih lit-tabib kuranti tagħhom jekk ifegġu s-sintomi.
- L-importanza li dak li jkun ma jippruvax jitratta huwa stess is-sintomi li jfegġu mingħajr ma l-ewwel jieħu parir mingħand il-professjonist tal-kura tas-saħħa.
- L-importanza li tingarr il-hin kollu l-Kartuna tal-Pazjent u biex tintwera kull meta jkun hemm vista medika għand professjonist tal-kura tas-saħħa li mhuwiex it-tabib li ppreskriva l-prodott mediċinali (eż. professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-emergenza).
- Messaġġ ta' twissija fi kwalunkwe hin li jinforma lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa li qed jagħtu trattament lill-pazjent, inkluż waqt sitwazzjonijiet ta' emergenza, li l-pazjent qed jinghata trattament b'Tevimbra.
- Tfakkira li r-reazzjonijiet avversi kollha b'rabta mal-mediċina magħrufin jew issuspettati jistgħu wkoll ikunu rrapportati lill-awtoritajiet regolatorji lokali.
- Id-dettalji ta' fejn jista' jkun ikkuntattjat it-tabib li ppreskriva Tevimbra.

Il-Kartuna tal-Pazjent tfakkar lill-pazjent dwar sintomi ewlenin li jeħtieġu jkun rrapportati minnufih lit-tabib.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**IL-KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tevimbra 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tislelizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium-citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1
100 mg/10 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Sabiex jingħata fil-vini wara d-dilwizzjoni.
Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-frیža.
Aħżen il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanda

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1758/001

Kunjett 1

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tevimbra 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tislelizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium-citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Pakkett b'hafna: 2 kunjetti (2 x 1)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Sabiex jinghata fil-vini wara d-dilwizzjoni.
Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahžen il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanda

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1758/002

2 kunjetti (2 x 1)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kunjett 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tislelizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium-citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1. Komponent tal-pakkett b'hafna. M'għandux jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Sabiex jinghata fil-vini wara d-dilwizzjoni.
Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahžen il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanda

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1758/002

2 kunjetti (2 x 1)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI EWLENIN

IT-TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tevimbra 100 mg konċentrat sterili
tislelizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium-citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infjużjoni

100 mg/10 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

IV wara d-dilwizzjoni
Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Ahžen il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BeOne Medicines Ireland Limited

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1758/001

EU/1/23/1758/002

Kunjett 1

2 (2 x 1) kunjetti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tevimbra 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni tislelizumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Importanti li dejjem iżżomm miegħek il-Kartuna tal-Pazjent inti u tiegħu t-trattament.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Tevimbra u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Tevimbra
3. Kif tingħata Tevimbra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tevimbra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Tevimbra u għalxiex jintuża

Tevimbra hija mediċina għal kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva tislelizumab. Hi antikorp monoklonali, tip ta' proteina li tfasslet biex tagħraf u tehel mal-parti speċifika fil-ġisem imsejja r-riċettur tal-mewta-1 iprogrammata (PD-1) misjub fil-wiċċ taċ-ċelluli T u B (tipi ta' ċelluli bojod tad-demem li jagħmlu parti mis-sistema immunitarja, id-difiża naturali tal-ġisem). Meta PD-1 ikun attiv miċ-ċelluli kanċeroġeniċi ikun jista' jxejjen l-attività taċ-ċelluli T. Billi jimblokka PD-1, Tevimbra ma jhallihx ixejjen iċ-ċelluli T tiegħek u b'hekk jgħin lis-sistema immunitarja tiegħek tiġġieled il-kanċer.

Tevimbra jintuża f'adulti biex jittratta:

- tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjah kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun
- tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjah kanċer tal-pulmun ta' ċelluli żgħar fi stadju estensiv
- tip ta' kanċer tal-istonku imsejjah adenokarċinoma tal-ġunzjoni gastrika jew gastroesofagali
- tip ta' kanċer tal-esofagu (il-pajp tal-ikel) msejjah karċinoma taċ-ċelluli skwamożi tal-esofagu
- tip ta' kanċer tar-ras u tal-ghonq li jissejjah kanċer nażofaringeali

Il-persuni jingħataw Tevimbra meta l-kanċer tagħhom ikun infirex jew ma jistax jitneħħa b'operazzjoni.

Il-persuni jingħataw Tevimbra qabel l-operazzjoni (terapija neoagġuvanti) biex jittratta kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun u mbagħad ikompli jiehdu Tevimbra wara l-operazzjoni (terapija agġuvanti) biex jgħin halli jevita li l-kanċer tagħhom jirritorna.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Tevimbra jew dwar għala ngħatajt din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

Tevimbra jista' jinghata flimkien ma' medicini ohrajn ghal kontra l-kanċer. Huwa importanti wkoll li inti taqra l-fuljetti ta' tagħrif tal-medicini l-ohrajn. Jekk ikollok kwalunkwe mistoqsija dwar dawn il-medicini, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Tevimbra

M'għandekx tinghata Tevimbra

- jekk inti allergiku għal tislelizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tinghata Tevimbra jekk għandek jew kellek:

- mard awtoimmunitarju (kundizzjoni fejn is-sistema difensiva tal-ġisem stess tattakka liċ-ċelluli normali)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite) jew problemi ohrajn tal-fwied
- infjammazzjoni tal-kliwi (nefrite)
- pnemonja jew infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- infjammazzjoni tal-musrana l-kbira (kolite)
- raxx gravi
- problemi bil-glandoli li jipproduċu l-ormoni (fosthom il-glandoli adrenali, pitwitarji u tat-tirojde)
- dijabete mellitus tip 1
- trapjant ta' organi solidi
- reazzjoni b'rabta mal-infuzjoni
- Kundizzjoni rari li fiha s-sistema immuni tagħmel wisq ċelluli minn ċelluli li inkella kienu jkun ċelluli normali li jiġġieldu l-infezzjonijiet, li jissejhu istjoċiti u limfoċiti. Din tista' twassal għal fwied u/jew milsa mkabbra, problemi fil-qalb u anormalitajiet fil-kliwi. Is-sintomi jistgħu jinkludu deni, raxx tal-ġilda, glandoli limfatiċi minfuħin, problemi bin-nifs u tbenġil faċli. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tesperjenza dawn is-sintomi fl-istess hin (limfoistjoċitozi emofagoċitika)

Tevimbra jaħdem fuq is-sistema immunitarja tiegħek. Jista' jikkawża infjammazzjoni f'partijiet ta' ġismek. Ir-riskju li jkollok dawn l-effetti sekondarji jista' jkun oghla jekk diġà għandek marda awtoimmuni (kundizzjoni fejn il-ġisem jattakka ċ-ċelluli tiegħu stess). Tista' wkoll tesperjenza aggravar frekwenti tal-marda awtoimmuni tiegħek, li fil-biċċa l-kbira tal-każijiet ikun hafif.

Jekk kwalunkwe waħda minn dawn ta' fuq jgħoddu għalik, jew m'intix ċert, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata Tevimbra.

Attent għal xi effetti sekondarji serji

Tevimbra jista' jikkawża effetti sekondarji serji, li xi drabi jistgħu jwasslu biex ipoġġulek haġtek f'periklu serju li jista' jwassal għall-mewt. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji waqt li għaddej bit-trattament b'Tevimbra:

- infjammazzjoni tal-fwied (epatite) jew problemi ohrajn fil-fwied
- infjammazzjoni tal-kliwi (nefrite)
- infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- infjammazzjoni tal-musrana l-kbira (kolite)
- reazzjonijiet serji fil-ġilda (inkluż sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) jew Nekrolizi epidermali tossika (TEN): is-sintomi jistgħu jinkludu deni, sintomi jixbħu lil tal-influenza, raxx, ħakk, infafet fil-ġilda jew ulċeri fil-ħalq jew uċuħ niedja ohrajn
- problemi fil-glandoli li jipproduċu l-ormoni (b'mod speċjali l-glandoli adrenali, pitwitarji jew tat-tirojde): is-sintomi jistgħu jinkludu rata mgħaġġla tat-taħbit tal-qalb, gheja kbira, zieda fil-piż jew telf fil-piż, sturdamenti jew mejt, telf ta' xagħar, thoss il-bard, xedda, ugiġħ ta' ras li ma jgħaddix jew ugiġħ ta' ras mhux tas-soltu
- dijabete mellitus tip 1
- reazzjoni b'rabta mal-infuzjoni

- infjammazzjoni tal-muskoli (mijosite)
 - infjammazzjoni tal-muskoli tal-qalb (mijokardite)
 - infjammazzjoni tal-membrana madwar il-qalb (perikardite)
 - infjammazzjoni tal-ġogi (artrite)
 - disturb infjammatorju li jwassal għal uġiħ jew ebusija fil-muskoli, b'mod speċjali fl-ispallejn u l-ġenbejn (polmijalgja rewmatika): is-sintomi jistgħu jinkludu wġiħ fl-ispallejn, għonq, il-parti ta' fuq tad-dirgħajn, fil-warrani, fil-qadd jew il-kuxxtejn, ebusija fil-partijiet affettwati, uġiħ jew ebusija fil-polz, minkbejn jew irkopptejn
 - infjammazzjoni tas-sistema nervuża: is-sintomi jistgħu jinkludu dgħufija u paralizi tal-estremijiet jew uġiħ fihom (sindrome ta' Guillain-Barré)
- Għal aktar informazzjoni dwar xi wieħed minn kwalunkwe sintomu ta' hawn fuq, aqra sezzjoni 4 ("Effetti sekondarji possibbli"). Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek kwalunkwe mistoqsija jew thossok imħasseb.

Il-Kartuna tal-Pazjent

Se ssib ukoll informazzjoni importanti li qed tidher f'dan il-fuljett ta' tagħrif fil-Kartuna tal-Pazjent li ngħatawlek mit-tabib tiegħek. Importanti li dejjem iġġorr miegħek il-Kartuna tal-Pazjent u li turiha lil kwalunkwe professjonist tal-kura tas-saħħa f'każ ta' sinjali u sintomi li jafu jindikaw reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja (imniżżlin hawn fuq taħt "Attent għal xi effetti sekondarji serji"), sabiex issirlekk dijanjosi f'waqtha u tingħata trattament xieraq.

Monitoraġġ waqt it-trattament tiegħek b'Tevimbra

It-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet regolari (testijiet tal-funzjoni tal-fwied, testijiet tal-funzjoni tal-kliwi, testijiet ta' immaġnijiet radjografiki) qabel it-trattament u waqtu.

It-tabib tiegħek se jwettaq ukoll testijiet regolari tad-demem kemm qabel it-trattament b'Tevimbra kif ukoll waqtu sabiex jiċċekkja l-livelli taz-zokkor fid-demem u tal-ormoni f'ġismek. Dan għaliex il-livelli taz-zokkor fid-demem u tal-ormoni f'ġismek jistgħu jkunu affettwati b' Tevimbra.

Tfal u adolexxenti

Tevimbra m'għandux jintuża fit-tfal u fl-adolexxent ta' taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Tevimbra

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini minn hxejjex u mediċini miksuba mingħajr riċetta.

B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu mediċini li jrażżnu s-sistema immunitarja tiegħek, fosthom kortikosteroidi (bħal prednisone), minhabba li dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' Tevimbra. Madanakollu, għadarba tkun bdejt it-trattament b'Tevimbra, it-tabib tiegħek jista' jagħtik l-kortikosteroidi biex jonqsu l-effetti sekondarji li jaf ikollhom.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tingħata din il-mediċina.

M'għandekx tingħata Tevimbra jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jiktibhulekx speċifikament. L-effetti ta' Tevimbra f'nisa tqal mhux magħruf, imma jista' jkun li s-sustanza attiva, tislelizumab, tista' tagħmel hsara lit-tarbija fil-ġuf.

- Jekk inti mara li tista' tohroġ tqila, għandek tuża kontraċettivi effettivi waqt li tkun għaddejja bit-trattament b'Tevimbra u tkompli għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Tevimbra.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellem lit-tabib tiegħek.

Mhuwiex magħruf jekk Tevimbra jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Mhuwiex eskluż li jista' jkun hemm effett fuq it-tarbija mreddgħa. Jekk qed tredda', kellem lit-tabib tiegħek. M'għandekx tredda' matul it-trattament b'Tevimbra u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Tevimbra.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tevimbra għandu effett żgħir fuq il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Li thossok għajjen jew dgħajjed huma effetti sekondarji possibbli ta' Tevimbra. Issuqx u thaddimx magni wara li tinghata Tevimbra sakemm ma tkunx ċert li qed thossok sew.

Tevimbra fih is-sodium

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed fuq dieta b'livell baxx ta' sodium (livell baxx ta' melh) qabel ma tinghata Tevimbra. Din il-medicina fiha 1.6 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali tal-melh tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull ml ta' konċentrat. Infużjoni waħda ta' Tevimbra fiha 32 mg ta' sodium f'żewġ kunjetti ta' 10 ml qabel id-dilwizzjoni. Dan huwa ekwivalenti għal 1.6% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult. Tevimbra għandu jiġi dilwit f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride. Dan għandu jitqies għal pazjenti li jkunu fuq dieta bl-ammont ta' sodium ikkontrollat.

Tevimbra fih il-polisorbat

Din il-medicina fiha 0.2 mg ta' polisorbat 20 f'kull ml ta' konċentrat, li huwa ekwivalenti għal 4.0 mg f'żewġ kunjetti ta' 10 ml ta' infużjoni waħda ta' Tevimbra. Il-polisorbati jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif jinghata Tevimbra

Tevimbra se jinghatalek fi sptar jew klinika taħt is-superviżjoni ta' tabib bl-esperjenza.

- Id-doża ta' Tevimbra hi jew ta' 200 mg li tinghata kull 3 ġimgħat jew 400 mg li tinghata kull 6 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini (drip fil-vina).
- Għal dożagg ta' Tevimbra ta' 200 mg, l-ewwel doża ta' Tevimbra se tinghata b'infużjoni fuq medda ta' 60 minuta. Jekk l-ewwel doża tittolleraha sew, it-tieni infużjoni tista' tinghatalek fuq medda ta' 30 minuta.
- L-infużjoni ta' doża inizjali ta' Tevimbra 400 mg għandha tinghata fuq 120 minuta (fuq 90 minuta jekk tintuża bħala trattament sussegwenti wara d-doża ta' 200 mg). Jekk din tkun ittollerata sew, it-tieni infużjoni tista' tinghata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk it-tieni infużjoni tkun ittollerata sew, l-infużjonijiet li jmiss jistgħu jinghataw fuq medda ta' 30 minuta.
- Meta Tevimbra jinghata flimkien mal-kimoterapija, l-ewwel tinghata Tevimbra u mbagħad il-kimoterapija.
- Jekk jogħġbok irreferi għall-fuljett ta' tagħrif tal-medicini l-oħra kontra l-kanċer sabiex tifhem l-użu ta' dawn il-medicini. Jekk għandek mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm-il trattament għandek bżonn.

Jekk taqbez doża ta' Tevimbra

- Ċempel minnufih lit-tabib tiegħek biex tagħmel appuntament ieħor.
- Importanti hafna li ma taqbez ebda doża ta' din il-medicina.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Tevimbra

Jekk tiegħek tiegħu t-trattament tiegħek jaf iwaqqaf l-effett tal-medicina. Twaqqafx it-trattament b'Tevimbra sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar it-trattament tiegħek jew dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Uhud mill-effetti sekondarji b'Tevimbra jistghu jkunu serji (ara l-lista taht "Attent għal xi effetti sekondarji serji" f'sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett). Jekk iġġarrab xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji, **kellem lit-tabib minnufih**.

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati b'Tevimbra wahdu:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- Dgħujfija, rata tal-qalb mgħagġla, qtugħ ta' nifs (anemija)
- Fsada jew tbengil spontanju (tromboċitopenja)
- Il-glandola tat-tirojde taħdem anqas milli suppost li tista' twassal biex thossok ghajjen, tiżdied fil-piż, tara tibdil fil-ġilda u x-xagħar (ipotiroidiżmu)
- Sogħla
- Dardir
- Dijarea
- Raxx
- Ħakk
- Gheja
- Deni
- Nuqqas ta' aptit
- Żieda fil-livell tal-enzim tal-fwied aspartate aminotransferase fid-demm
- Żieda fil-livell tal-enzim tal-fwied alanine aminotransferase fid-demm
- Żieda fil-livell ta' bilirubina fid-demm, prodott ta' degradazzjoni taċ-ċelluli l-homor tad-demm, li jista' jwassal għal sfurija tal-ġilda u l-ghajnejn, u li jindika problemi fil-fwied

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- Pnewmonja
- Infezzjonijiet frekwenti, deni, dehriet ta' bard, griżmejn homor jew ulċeri fil-ħalq minħabba infezzjonijiet (newtropenija jew limfopenija)
- Il-glandola tat-tirojde taħdem aktar milli suppost, li tista' twassal għal attività eċċessiva, għaraq, telf tal-piż u għatx (ipertiroidiżmu)
- Gheja, nefha n-naħa ta' isfel ta' għonqok, uġiġh fuq quddiem tal-griżmejn – jistghu jkunu sintomi ta' problemi fil-glandola tat-tirojde (tirojdite).
- Żieda fil-livell taz-zokkor fid-demm, għatx, ħalq xott, bżonn li tghaddi l-awrina aktar ta' spiss, gheja, żieda fl-aptit filwaqt li tonqos fil-piż, konfużjoni, dardir, rimettar, nifs b'riħa ta' frott, diffikultà biex tiehu n-nifs u ġilda xotta jew ħamra – jistghu jkunu sintomi ta' iperglicemija
- Gheja, konfużjoni, bugħawwiġ fil-muskoli, konvulżjonijiet (iponatremija)
- Dgħufija muskulari, spażmi muskulari, ritmu anormali tal-qalb (ipokalemija)
- Żieda fil-pressjoni tad-demm (ipertensjoni)
- Diffikultà biex tiehu n-nifs (dispnea)
- Qtugħ ta' nifs, sogħla jew uġiġh fis-sider – sintomi possibbli ta' problemi fil-pulmun (pnewmonite)
- Infafet jew ulċeri fil-ħalq bid-dras infjammati (stomatite)
- Thossok marid(a) (dardir), remettar, nuqqas ta' aptit, uġiġh fuq in-naħa tal-lemin tal-istonku, sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-ghajnejn, ngħas, awrina ta' kulur skur, fsada jew titbengel aktar faċli min-normal – jistghu jkunu sintomi ta' problemi fil-fwied (epatite)
- Uġiġh fil-ġogi (artralġja)
- Uġiġh fil-muskoli (mialġja)
- Żieda fil-livell fid-demm tal-enzima tal-fwied alkalina fosfatazi
- Żieda fil-livell fid-demm tal-kreatinina
- Dehriet ta' bard jew tregħid, ħakk jew raxx, fwawar, qtugħ ta' nifs jew tharhir, sturdament jew deni li jistghu jseħhu waqt l-infużjoni jew sa 24 siegħa wara l-infużjoni – jistghu jkunu sintomi ta' reazzjoni relatati mal-infużjoni
- Livell baxx fid-demm tal-emoglobina
- Livelli baxxi fid-demm tal-ċelluli tad-demm li ġejjin: limfoċiti, newtrofili u pjastrini
- Livelli għoljin fid-demm tal-enzimi li ġejjin: alanina aminotransferasi, alkalina aminotransferasi, aspartat aminotransferasi u kreatina kinasi
- Livell għoli ta' fosfatazi alkalina fid-demm

- Livell għoli fid-demm tal-bilirubina
- Livell għoli ta' kreatinina fid-demm
- Livell għoli ta' glukożju fid-demm
- Livelli baxxi fid-demm ta' potassium u sodium

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Disturb li permezz tiegħu glandoli adrenali ma jagħmlux biżżejjed ċerti ormoni (insuffiċjenza adrenali)
- Uġiġħ ta' ras frekwenti, bidliet fil-vista (jew vista batuta jew vista doppja), għeja u/jew dghjufija, konfużjoni, tnaqqis fil-pressjoni tad-dem, sturdament - sintomi possibbli ta' problemi tal-glandola pitwitarja (ipofizite).
- Livell għoli ta' zokkor fid-dem, thossok aktar bil-ġuħ jew bil-ġhatx mis-soltu, tgħaddi awrina aktar mis-soltu – jistgħu jkunu sintomi ta' dijabete mellitus
- Ħmura fl-ġhajnejn, uġiġħ fl-ġhajnejn, u nefħa – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi (li jaffettwaw l-uvea, is-saff taht l-abjad tal-boċċa tal-ġhajn (uveite)
- Uġiġħ f'sidrek, tahbit tal-qalb mġhaġġel jew mhux normali, qtugħ ta' nifs meta tkun mistrieħ jew waqt xi attività, riġlejk, għekiesek u saqajk jintefħu b' ilma miġmugħ, għeja – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-muskoli tal-qalb (mijokardite)
- Uġiġħ fis-sider, deni, sogħla, palpitazzjonijiet – sintomi possibbli ta' problemi li jaffettwaw il-membrana madwar il-qalb (perikardite)
- Uġiġħ sever fin-naħa ta' fuq tal-istonku, dardir, rimettar, deni, addome sensittiv – sintomi possibbli ta' problemi fil-frixa (pankreatite)
- Dijarea jew movimenti aktar min-normal tal-musrana, ippurgar qisu qatran iswed, iwahħal, demm jew mukus fl-ippurgar, uġiġħ qawwi jew sensittività fl-istonku - sintomi possibbli ta' problemi intestinali (kolite)
- Telf tal-kulur fil-ġilda (vitiligo)
- Ħakk jew tqaxxir tal-ġilda, feriti fil-ġilda – sintomi possibbli ta' reazzjonijiet severi fil-ġilda
- Uġiġħ fil-muskoli, ebusija, dghjufija, uġiġħ fis-sider jew għeja severa – sintomi possibbli ta' problemi fil-muskoli (mijosite)
- Uġiġħ fil-ġogi, ebusija, nefħa jew ħmura, ma tkunx tista' ċċaqlaq il-ġogi bħas-soltu – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-ġogi (artrite)
- Bidliet fl-ammont jew fil-kulur tal-awrina, uġiġħ waqt li persuna tgħaddi l-awrina, uġiġħ fiż-żona tal-kliwi – sintomi possibbli ta' problemi tal-kliwi – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi li jaffettwaw il-kliwi, (nefrite)
- Livelli għoljin fid-dem tal-emoglobina
- Livell baxx fid-dem tal-lewkoċiti
- Livell għoli fid-dem ta' limfoċiti
- Livell baxx fid-dem tal-albumina
- Livell baxx fid-dem ta' glukożju
- Livelli għoljin fid-dem tal-potassium u sodju

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000)

- Problemi serji fin-nervituri, li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tiehu n-nifs, sensazzjoni ta' tidwir jew jorqdulek is-swaba', saqajk, l-għekiesi jew il-polz, dghjufija fir-riġlejn li tinfirex mal-parti ta' fuq tal-ġisem, mixi mhux stabbli jew inabbiltà li timxi jew titla' t-taraġ, diffikultà fil-movimenti tal-wiċċ inkluż biex titkellem, tomgħod jew tibra', viżta doppja jew diffikultà biex iċċaqlaq l-ġhajnejn, diffikultà biex tikkontrolla l-bużżejja tal-awrina jew il-funzjoni tal-imsaren, rata tal-qalb mġhaġġla u paralizi - sintomi possibbli tas-sindromu ta' Guillain-Barré
- Marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġiġħ fl-istonku, dijabeta, u nefħa wara l-konsum ta' ikel li fih il-glutina)
- Raxx serju u ħmura tal-ġilda fin-naħa ta' fuq tal-ġisem u li jinfirxu malajr għal partijiet oħra tal-ġisem, infafet fix-xufftejn, ġhajnejn jew haq, tqaxxir tal-ġilda, xi drabi b' sintomi bħal daww tal-influwenza bħal deni, uġiġħ fil-ġriżmejn, sogħla, u uġiġħ fil-ġogi (sindromu ta' Stevens-Johnson)
- Infjammazzjoni tal-bużżejja tal-awrina. Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu urina frekwenti u/jew bl-uġiġħ, urġenza biex tgħaddi l-urina, demm fl-urina, uġiġħ jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome (ċistite mhux infettiva)

Effetti sekondarji ohra li ġew irrapportati (frekwenza mhux magħrufa):

- Kundizzjoni li fiha s-sistema immuni tagħmel wisq ċelluli minn ċelluli li inkella kienu jkunu ċelluli normali li jiġġieldu l-infezzjonijiet, li jissejhu istijoċiti u limfoċiti. Is-sintomi jistgħu jinkludu deni, raxx tal-ġilda, glandoli limfatiċi minfuħin, problemi bin-nifs, tbengiġ faċli (limfoistjoċitozi emofagoċitika)
- Nuqqas jew tnaqqis ta' enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali)

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrapportati ma' Tevimbra meta Tevimbra jinghata flimkien ma' mediċini oħrajn għal kontra l-kanċer

Innota li huwa importanti li inti taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif tal-mediċini l-oħrajn għal kontra l-kanċer li ngħatajt minhabba li dawn jistgħu jgħolqu xi effetti sekondarji.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Pnewmonja
- Dgħufija, rata tal-qalb mgħaġġla, qtugħ ta' nifs (anemija)
- Fsada jew tbengiġ spontanju (tromboċitopenija)
- Infezzjonijiet frekwenti, deni, dehxieta ta' bard, uġiġ fil-grizmejn jew ulċeri tal-ħalq minhabba infezzjonijiet (newtopenja jew limfopenja)
- Meta l-glandola tat-tirojde taħdem anqas milli suppost li tista' twassal biex thossok għajjen(a), tiżdied fil-piż, tara tibdil fil-ġilda u x-xagħar (ipotirojdiżmu)
- Żieda fil-livell taz-zokkor fid-demm, għatx, ħalq xott, bżonn li tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss, gheja, żieda fl-aptit b'telf fil-piż, konfużjoni, dardir, rimettar, nifs riħa ta' frott, diffikultà biex tieħu n-nifs u ġilda xotta jew fwawar – sintomi possibbli ta' ipergliċemija
- Gheja, konfużjoni, bughawwiġ fil-muskoli, konvulżjonijiet (iponatremija)
- Dgħufija muskulari, spażmi muskulari, ritmu anormali tal-qalb (ipokalemija)
- Sogħla
- Dardir
- Dijarea
- Raxx
- Ħakk (prurite)
- Uġiġ fil-ġogi (artralġja)
- Deni
- Tnaqqis fl-aptit
- Jiżdied il-livell fid-demm tal-enzima tal-fwied aspartat aminotransferasi
- Jiżdied il-livell fid-demm tal-enzima tal-fwied alanina aminotransferasi
- Jiżdied il-livell fid-demm ta' bilirubina, prodott li jkisser iċ-ċelluli ħomor tad-demm, li jista' jikkawża sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn, li jindika problemi tal-fwied
- Żieda fil-livell ta' krejatinina fid-demm, sustanza normalment eliminata mill-kliewi fl-awrina. Dan jista' jfisser li l-kliewi tiegħek mhumiex qed jaħdmu sew.
- Livell baxx ta' emoglobina fid-demm
- Livelli baxxi fid-demm taċ-ċelluli tad-demm li ġejjin: lewkoċiti, limfoċiti, newtrofili u plejtlits
- Livell baxx ta' sodju fid-demm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Meta l-glandola tat-tirojde taħdem aktar milli suppost tista' twassal għal attività eċċessiva, għaraq, telf ta' piż u għatx (ipertirojdiżmu)
- Livell għoli ta' zokkor fid-demm, thossok aktar bil-ġuħ jew bil-għatx mis-soltu, tgħaddi awrina aktar mis-soltu – jistgħu jkunu sintomi ta' dijabete mellitus
- Uġiġ f'sidrek, taħbit tal-qalb mgħaġġel jew mhux normali, qtugħ ta' nifs meta tkun mistrieħ(a) jew waqt xi attività, riġlejk, għekiesek u saqajk jintefhu b' ilma migmugh, gheja – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-muskoli tal-qalb (mijokardite)
- Żieda fil-pressjoni tad-demm (ipertensjoni)
- Diffikultà biex tieħu n-nifs (dispnea)

- Qtuġh ta' nifs, sogħla jew uġiġh fis-sider – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-pulmun (pneumonite)
- Uġiġh qawwi fil-parti ta' fuq tal-istonku, dardir, rimettar, deni, addome sensitiv – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-frixa (pankreatite)
- Selhiet fil-ħalq jew ulċeri b'infjammazzjoni tal-ħanek (stomatite)
- Dijarea jew aktar ippurgar mis-soltu, ippurgar iswed qisu qatran u jwahħal, demm jew mukoża mal-ippurgar, uġiġh qawwi fl-istonku jew stonku sensitiv – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-musrana (kolite)
- Thossok imdardar (dardir), rimettar, nuqqas ta' aptit, uġiġh fuq in-naħa tal-lemin tal-istonku, ġilda jew l-abjad tal-ġhajnejn sofor, telqa, awrina skura, fsada jew titbenġel malajr aktar mis-soltu – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-fwied (epatite)
- Uġiġh fil-muskoli (mijalgja)
- Uġiġh fil-ġogi, ebusija, nefha jew ħmura, ma tkunx tista' ċċaqlaq il-ġogi bhas-soltu – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-ġogi (artrite)
- Jizdied il-livell fid-demm tal-enzima tal-fwied alkalina fosfatażi
- Dijarea jew aktar ippurgar mis-soltu, ippurgar iswed qisu qatran u jwahħal, demm jew mukoża mal-ippurgar, uġiġh qawwi fl-istonku jew stonku sensitiv – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-musrana (kolite)
- Deħxiet ta' bard jew tregħid, ħakk jew raxx, ħmura f'wicċek, qtuġh ta' nifs jew tisfir, sturdament jew deni li jistgħu jiġru waqt l-infuzjoni jew sa 24 siegħa wara l-infuzjoni – jistgħu jkunu sintomi ta' reazzjoni b'rabta mal-infuzjoni.
- Livelli għoljin fid-demm tal-enzimi li ġejjin: alanina aminotransferasi u aspartat aminotransferasi
- Livell għoli fid-demm ta' bilirubina
- Livelli għoljin fid-demm ta' kreatina kinażi u kreatinina
- Livell għoli fid-demm ta' glukozu
- Livell għoli fid-demm ta' potassium
- Livell baxx fid-demm ta' potassium

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Marda li fih is-sistema immunitarja tattakka l-glandoli li jagħmlu l-umdità għall-ġisem, bħal dmugħ u bzieq (sindrome ta' Sjögren).
- Għeja, nefha n-naħa ta' isfel ta' għonqok, uġiġh fuq quddiem tal-grizmejn – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-glandola tat-tirojde (tirojdite)
- Insuffiċjenza adrenali (disturb li fih il-glandoli adrenali ma jagħmlux biżżejjed minn ċerti ormoni)
- Uġiġh ta' ras frekwenti, tibdil fil-vista (jew tara inqas jew tara doppju), għeja u/jew dgħufija, konfużjoni, tnaqqis fil-persjoni tad-demm, sturdament – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-glandola pitwitorja (ipofisite)
- Ħmura fl-ġhajnejn, uġiġh u nefha fl-ġhajnejn – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi li jaffettwaw l-uvea, is-saff taħt l-abjad tal-boċċa tal-ġhajnejn (uveite)
- Tibdil fl-ammont jew fil-lewn tal-awrina, uġiġh waqt li qed tghaddi l-awrina, uġiġh madwar il-kliwi – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-kliwi (nefrite)
- Uġiġh fil-muskoli, ebusija, dgħufija, uġiġh f'sidrek jew thoss tagħfis kbir f'sidrek – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-muskoli (mijosite)Skulurament tal-ġilda (vitiligo)
- Livell għoli fid-demm tal-limfoċiti
- Livell baxx fid-demm tal-albumina
- Livell għoli fid-demm ta' alkalina fosfatażi
- Livell għoli fid-demm ta' glukozju
- Livell għoli fid-demm ta' sodium

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1 000 persuna)

- Kundizzjoni li fiha s-sistema immuni tagħmel wisq ċelluli minn ċelluli li inkella kienu jkunu ċelluli normali li jiġġieldu l-infezzjonijiet, li jissejhu istioċiti u limfoċiti. Is-sintomi jistgħu jinkludu deni, raxx tal-ġilda, glandoli limfatiċi minfuħin, problemi bin-nifs, tbengil faċli (limfoistjoċitozi emofagoċitika)

- Infjammazzjoni tal-mohħ, li tista' tikkawża konfużjoni, deni, problemi tal-memorja jew puplesiji (enċefalite)
- Problemi gravi fin-nervituri, li jistgħu jgħolqulek diffikultà biex tiehu n-nifs, sensazzjoni ta' tneħħim jew tingiż fis-swaba' tal-idejn u tar-riglejn, tal-għekiesi jew il-polz, dgħufija fir-riglejn li tinfirex fil-parti ta' fuq ta' ġismek, instabbiltà fil-mixi jew nuqqas ta' hila biex timxi jew titla' t-taraġ, diffikultà fil-movimenti ta' wiċċek inkluż biex titkellem, tomghod jew tibra', tara doppju jew nuqqas ta' hila biex iċċaqlaq għajnejk, diffikultà biex tikkontrolla l-awrina jew l-ippurgar, rata mgħagħla tat-taħbit tal-qalb u paralizi – jistgħu jkunu sintomi tas-sindrome Guillain-Barré
- Dgħufija u gheja fil-muskoli (myasthenia gravis)
- Uġiġh u nefha fis-sider, deni, sogħla, palpitazzjonijiet – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi li jaffettwaw l-membrana madwar il-qalb (perikardite)
- Hakk jew ġilda qxur qxur, ġilda maħsusa – jistgħu jkunu sintomi ta' reazzjonijiet gravi fil-ġilda

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza kwalunkwe mill-effetti sekondarji serji mniżżla hawn fuq.

L-użu ta' Tevimbra għandu jitwaqqaf u għandha titfittex l-għajnuna ta' tabib immedjatament jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Irqajja hamranija mhux elevati, qishom punt fejn timmira jew forma ta' ċirku fuq is-sider, dahar jew żaqq, hafna drabi bi bżieġaq ċentrali, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri tal-ħalq, tal-gerżuma, tal-imnieher, tal-ġenitali u tal-għajnejn. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jkunu preċeduti minn deni u sintomi simili għal influwenza (TEN)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema** ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tevimbra

It-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek huma responsabbli biex jaħżnu din il-medicina u jarmu kull skart li jifdal minnha kif jixraq. It-tagħrif li jmiss huwa maħsub għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunnett fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tevimbra ma fihx preservattivi. Intwera li hemm stabbiltà kimika u fiżika waqt li qed jintuża li ddum 10 ijiem (240 siegħa) f'temperatura ta' bejn 2°C u 8°C . L-10 ijiem (240 siegħa) jinkludu l-ħin tal-ħażna tas-soluzzjoni ddilwita fil-frigġ (2°C sa 8°C), il-ħin meħtieġ biex terġa' lura għat-temperatura ambjentali (25°C jew anqas) u l-ħin biex tinghata l-infużjoni shiħa fi żmien 4 sigħat.

Minn perspettiva mikrobijoloġika, ladarba jiġi dilwit, il-prodott għandu jintuża minnufih.

Jekk ma jintużax minnufih, hija r-responsabbiltà ta' dak li jkun li jara kemm se jżommu merfugħ huwa u jużah u f'liema kundizzjonijiet. Is-soluzzjoni ddilwita ma tistax titqiegħed fil-friza.

Taħżen ebda porzjon mhux użata tas-soluzzjoni għall-infużjoni bil-ghan li terġa' tużaha. Kull fdal tal-medicina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tevimbra

- Is-sustanza attiva hi tislelizumab. Kull ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 10 mg tislelizumab.
- Kull kunjett fih 100 mg tislelizumab f' 10 ml ta' konċentrat.

Is-sustanzi l-oħra huma sodium citrate dihydrate (ara sezzjoni 2, "Tevimbra fih is-sodium"), citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate-20 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Tevimbra u l-kontenut tal-pakkett

Tevimbra konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) huwa soluzzjoni minn ċara għal ħarira opalexxenti, bla kulur għal ħarira fl-isfar.

Tevimbra huwa disponibbli f'pakketti li jinkludu kunjett wiehed li fih 2 (2 pakketti tal-1) kunjetti.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanda
Tel. +353 1 566 7660
E-mail: beone.ireland@beonemed.com

Manifattur

BeOne Medicines I GmbH, Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
In-Netherlands

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħha biss:

Il-kunjetti ta' Tevimbra għandhom jintużaw darba biss. Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab.

Is-soluzzjoni ddilwita għall-infużjoni għandha tithejja minn professjonist tal-kura tas-saħha billi tintuża teknika aseptika.

Thejjija tas-soluzzjoni għall-infużjoni

- Ohroġ in-numru meħtieġ ta' kunjetti mill-frigġ filwaqt li toqgħod attent li ma thawwadhomx.
- Qabel tużahom, iċċekkja b'għajnejk kull kunjett biex tara li m'hemmx frak jew xi tibdil fil-kulur. Il-konċentrat jinkludi soluzzjoni minn ċara għal ħarira opalexxenti, bla kulur għal ħarira fl-isfar. Tużahx il-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, jew jekk tara xi frak jew jekk inbidel il-kulur.
- Dawwar bil-galbu l-kunjett rasu 'l isfel mingħajr ma thawdu. Iġbed il-volum meħtieġ mill-kunjett(i) għal go siringa u għaddih f'borża maħsuba biex tgħaddi l-infużjoni gol-vina li fiha 9 mg/ml (0.9%) kloru tas-sodium soluzzjoni għall-injezzjoni biex thejji s-soluzzjoni ddilwita b'konċentrazzjoni finali ta' bejn 2 u 5 mg/ml. Hallat is-soluzzjoni ddilwita billi ddawarha rasha 'l isfel bil-galbu halli tevita li ttella' r-ragħwa jew taqta' s-soluzzjoni.

Amministrazzjoni

- Agħti s-soluzzjoni ddilwita ta' Tevimbra bħala infużjoni u għandha tingħata permezz ta' pajp li jagħti għal gol-vina li jinkludi filtru fil-pajp stess jew miżjud ta' 0.2 mikron jew 0.22 mikron, sterili, mhux piroġeniku, u li miegħu ma jehlux wisq il-proteini, b'surface area ta' madwar 10 cm².
- Għal 200 mg kull 3 ġimgħat, l-ewwel infużjoni għandha tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk din tkun ittollerata sew, l-infużjonijiet li jmiss jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta.

L-infużjoni ta' doża inizjali ta' Tevimbra 400 mg għandha tingħata fuq 120 minuta (fuq 90 minuta jekk tintuża bħala trattament sussegwenti wara d-doża ta' 200 mg darba kull 3 ġimgħat). Jekk din tkun ittollerata sew, it-tieni infużjoni tista' tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk it-tieni infużjoni tkun ittollerata sew, l-infużjonijiet li jmiss jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta.

- Prodotti mediċinali oħrajn m'għandhomx jingħataw fl-istess hin mill-istess pajp tal-infużjoni.
- Tevimbra m'għandux jingħata bħala injezzjoni mgħaġġla jew bolus waħdanija gol-vini.
- Tevimbra ma fihx preservattivi. Intwera li hemm stabbiltà kimika u fiżika waqt li qed jintuża li ddum 10 ijiem (240 siegħa) f'temperatura ta' bejn 2 °C u 8 °C. L-10 ijiem (240 siegħa) jinkludu l-hin tal-ħażna tas-soluzzjoni ddilwita fil-frigġ (2 °C sa 8 °C), il-hin meħtieġ biex terġa' lura għat-temperatura ambjentali (25 °C jew anqas) u l-hin biex tingħata l-infużjoni sħiħa fi żmien 4 sigħat. Minn perspettiva mikrobijoloġika ladarba jiġi dilwit, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, hija r-responsabbiltà ta' dak li jkun li jara kemm se jżommu merfugħ huwa u jużah u f'liema kundizzjonijiet.
- Is-soluzzjoni ddilwita ma tistax titqiegħed fil-friza.
- Armi kull parti mhux użata li jifdal fil-kunjett.
- Il-pajp li jagħti għal gol-vina għandu jitlaħlah bl-ilma fi tmiem l-infużjoni.
- Il-kunjetti ta' Tevimbra għandhom jintużaw darba biss.