

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tizveni 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 100 mg tislelizumab.

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Tizveni i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjehandling av voksne pasienter som har ikke-plateepitel ikke-småcellet lungekreft hvis svulster har PD-L1-uttrykk på ≥ 50 % av tumorceller, med ingen EGFR- eller ALK-positiv mutasjon, og som har:

- lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller
- metastatisk NSCLC.

Tizveni i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel er indisert til førstelinjehandling av plateepitel ikke-småcellet lungekreft hos voksne som har:

- lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller
- metastatisk NSCLC.

Tizveni som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter tidligere platinabasert terapi. Pasienter med EGFR-mutasjon eller ALK-positiv NSCLC bør også ha gjennomgått målrettet behandling før de behandles med tislelizumab.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Pasienter med førstelinje plateepitel ikke-småcellet lungekreft skal evalueres for behandling basert på tumorcelleekspresjon av PD-L1 bekreftet med en sertifisert *in vitro* diagnostisk medisinsk utstyrstest (se pkt. 5.1).

Dosering

Tizveni-monoterapi

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

Tizveni-kombinasjonsbehandling

Den anbefalte dosen av Tizveni er 200 mg administrert med intravenøs infusjon hver 3. uke i kombinasjon med kjemoterapi.

Når Tizveni og kjemoterapi administreres på samme dag, skal Tizveni administreres før kjemoterapi. Preparatomtalen (SmPC) for kjemoterapiproduktet skal henvises til for dosering samt for anbefalinger om kortikosteriodbruk som pre-medisinering for forhindring av kjemoterapi-relaterte bivirkninger.

Behandlingsvarighet

Pasientene bør behandles med Tizveni inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

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

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

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

Tabell 1 Anbefalte dosejusteringer for Tizveni

Immunrelatert bivirkning	Alvorlighetsgrad ¹	Tizveni-behandlingsjustering
Pneumonitt	Grad 2	Utsettelse ^{2,3}
	Tilbakevendende grad 2; grad 3 eller 4	Permanent seponering ³
Hepatitt	ALAT eller ASAT > 3 til 8 x ULN eller totalbilirubin > 1,5 til 3 x ULN	Utsettelse ^{2,3}
	ALAT eller ASAT > 8 x ULN eller totalbilirubin > 3 x ULN	Permanent seponering ³
Utslett	Grad 3	Utsettelse ^{2,3}
	Grad 4	Permanent seponering ³
Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)	Mistenkt SCAR, inkludert SJS eller TEN	Utsettelse ^{2,3} Ved mistenkt SJS eller TEN skal behandlingen ikke gjenopptas før SJS/TEN er avkrefet i konsultasjon med relevant(e) spesialist(er).
	Bekreftet SCAR, inkludert SJS eller TEN	Permanent seponering
Kolitt	Grad 2 eller 3	Utsettelse ^{2,3}
	Tilbakevendende grad 3; grad 4	Permanent seponering ³

Myositt/rabdomyolyse	Grad 2 eller 3	Utsettelse ^{2,3}
	Tilbakevendende grad 3; grad 4	Permanent seponering ³
Hypothyreose	Grad 2, 3 eller 4	Hypothyreose kan håndteres med erstatningsterapi og uten behandlingsavbrudd.
Hypertyreose	Grad 3 eller 4	Utsettelse ² Hvis grad 3 eller 4 er bedret til grad ≤ 2 , er kontrollert på antityroid behandling og det er indisert, kan gjenopptatt behandling med Tizveni vurderes etter nedtrapping av kortikosteroid. Hvis ikke, skal behandlingen seponeres.
Binyreinsuffisiens	Grad 2	Vurder å utsette behandlingen inntil tilstanden er kontrollert med HRT.
	Grad 3 eller 4	Utsettelse ³ Hvis grad 3 eller 4 er bedret til grad ≤ 2 , er kontrollert med HRT og det er indisert, kan gjenopptatt behandling med Tizveni vurderes etter nedtrapping av kortikosteroid. Hvis ikke, skal behandlingen seponeres. ³
Hypofysitt	Grad 2	Vurder å utsette behandlingen inntil tilstanden er kontrollert med HRT.
	Grad 3 eller 4	Utsettelse ^{2,3} Hvis grad 3 eller 4 er bedret til grad ≤ 2 , er kontrollert med HRT og det er indisert, kan gjenopptatt behandling med Tizveni vurderes etter nedtrapping av kortikosteroid. Hvis ikke, skal behandlingen seponeres. ³
Diabetes mellitus type 1	Diabetes mellitus type 1 forbundet med grad ≥ 3 hyperglykemi (glukose > 250 mg/dl eller > 13,9 mmol/l) eller forbundet med ketoacidose	Utsettelse Hvis grad 3 eller 4 er bedret til grad ≤ 2 , og det er indisert, kan gjenopptatt behandling med Tizveni vurderes etter at metaboll kontroll er oppnådd. Hvis ikke, skal behandlingen seponeres.
Nefritt med nedsatt nyrefunksjon	Grad 2 (kreatinin > 1,5 til 3 x baseline eller > 1,5 til 3 x ULN)	Utsettelse ^{2,3}
	Grad 3 (kreatinin > 3 x baseline eller > 3 til 6 x ULN) eller grad 4 (kreatinin > 6 x ULN)	Permanent seponering ³
Myokarditt	Grad 2, 3 eller 4	Permanent seponering ³
Nevrologisk toksisitet	Grad 2	Utsettelse ^{2,3}
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering ³
Pankreatitt	Grad 3 pankreatitt eller grad 3 eller 4 forhøyet serumamylase eller lipase (> 2 x ULN)	Utsettelse ^{2,3}
	Grad 4	Permanent seponering ³
Andre immunrelaterte bivirkninger	Grad 3	Utsettelse ^{2,3}
	Tilbakevendende grad 3; grad 4	Permanent seponering ³

Andre legemiddelreaksjoner		
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Grad 1	Vurder profylaktisk pre-medisinerings mot senere infusjonsreaksjoner. Senk infusjonshastigheten med 50 %.
	Grad 2	Avbryt infusjonen. Gjenoppta infusjonen hvis reaksjonen går over eller går tilbake til grad 1, og senk infusjonshastigheten med 50 %.
	Grad 3 eller 4	Permanent seponering
ALAT = alaninaminotransferase, ASAT = aspartataminotransferase, HRT = hormonerstatningsterapi, SJS = Stevens-Johnsons syndrom, TEN = toksisk epidermal nekrolyse, ULN = øvre normalgrense ¹ Toksisitetsgrader er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versjon 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Hypofysittgrader er i henhold til NCI-CTCAE v5.0. ² Gjenoppta hos pasienter med komplett eller delvis bedring (grad 0 til 1) etter nedtrapping av kortikosteroid over minst 1 måned. Permanent seponering hvis det ikke er komplett eller delvis bedring innen 12 uker etter oppstart med kortikosteroider, eller hvis det ikke er mulig å redusere prednison til ≤ 10 mg/dag (eller ekvivalent) innen 12 uker etter oppstart med kortikosteroider. ³ Det anbefales en startdose på 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ekvivalent fulgt av nedtrapping til ≤ 10 mg/dag (eller ekvivalent) over minst 1 måned, unntatt ved pneumonitt, der det anbefales en startdose på 2 til 4 mg/kg/dag.		

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

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

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

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

Pasientkort

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

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

Immunrelaterte bivirkninger

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

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

Immunrelatert pneumonitt

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

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

Immunrelatert hepatitt

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

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

Immunrelaterte hudreaksjoner

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

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

Immunrelatert kolitt

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

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

Immunrelaterte endokrinopater

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

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

Tyreoidforstyrrelser

Tyreoidforstyrrelser, inkludert tyreoiditt, hypotyreose og hypertyreose, har vært rapportert hos pasienter som fikk tislelizumab. Pasientene bør overvåkes (ved behandlingsstart, regelmessig under behandlingen og som indisert basert på klinisk evaluering) med tanke på endret tyreoidfunksjon og kliniske tegn og symptomer på tyreoidforstyrrelser. Hypotyreose kan behandles med HRT, uten behandlingsavbrudd og uten kortikosteroider. Hypertyreose kan behandles symptomatisk (se pkt. 4.2).

Binyreinsuffisiens

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

Hypofysitt

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

Diabetes mellitus type 1

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

Immunrelatert nefritt med nedsatt nyrefunksjon

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

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

Andre immunrelaterte bivirkninger

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

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

Avstøtning av solid organtransplantat

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

Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

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

Pasienter som ble ekskludert fra kliniske studier

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

Pasienter på natriumfattig diett

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Bruk av systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressive midler ved baseline, før oppstart med tislelizumab, unntatt fysiologiske doser av systemisk kortikosteroid (10 mg/dag prednison eller ekvivalent), bør unngås fordi de kan interferere med den farmakodynamiske aktiviteten og effekten. Systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressive midler kan imidlertid brukes etter oppstart med tislelizumab for å behandle immunrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4). Kortikosteroider kan også brukes som pre-medisinering når tislelizumab blir brukt i kombinasjon med kjemoterapi, som antiemetisk profylakse og/eller for å lindre kjemoterapi relaterte bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide/antikonsepsjon

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

Graviditet

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

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

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

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

Amming

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

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til tislelizumab som monoterapi er basert på samlede data fra 1 534 pasienter med forskjellige tumortyper som fikk 200 mg tislelizumab hver 3. uke. De vanligste bivirkningene var anemi (29,2 %), fatigue (22,9 %) og forhøyet aspartat aminotransferase (20,9 %). De vanligste grad 3/4 bivirkningene var anemi (5,0 %), pneumoni (4,2 %), hyponatremi (2,7 %), forhøyet aspartat aminotransferase (2,6 %), forhøyet bilirubin i blod (2,0 %), pneumonitt (2,0 %) og fatigue (2,0 %). 1,2 % av pasientene fikk bivirkninger som førte til at de døde. De fatale bivirkningene var pneumoni (0,78 %), hepatitt (0,13 %), pneumonitt (0,07 %), dyspné (0,07 %), redusert appetitt (0,07 %) og trombocytopeni (0,07 %). Av de 1 534 pasientene ble 40,1 % eksponert for tislelizumab i mer enn 6 måneder, og 22,2 % ble eksponert i mer enn 12 måneder.

Sikkerheten til tislelizumab gitt i kombinasjon med kjemoterapi er basert på data fra 497 pasienter med NSCLC. De vanligste bivirkningene var anemi (88,3 %), neutropeni (86,5 %), trombocytopeni (67,0 %), forhøyet alaninaminotransferase (46,1 %), fatigue (43,1 %), forhøyet aspartataminotransferase (42,3 %), kvalme (41,4 %), redusert appetitt (40,6 %) og utslett (26,4 %). De vanligste grad 3/4 bivirkningene var neutropeni (58,6 %), trombocytopeni (18,3 %), anemi (15,7 %), pneumoni (5,0 %), pneumonitt (3,4 %), forhøyet alaninaminotransferase (3,2 %), lymfopeni (2,8 %), utslett (2,6 %) og fatigue (2,2 %). 1,6 % av pasientene fikk bivirkninger som førte til at de døde. De fatale bivirkningene var pneumonitt (0,60 %), dyspné (0,40 %), myokarditt (0,40 %), pneumoni (0,20 %) og hypokalemi (0,20 %). Av de 497 pasientene ble 65,8 % eksponert for tislelizumab i mer enn 6 måneder, og 37,8 % ble eksponert i mer enn 12 måneder.

Bivirkningstabell

Rapporterte bivirkninger i det samlede datasettet for pasienter som ble behandlet med Tizveni som monoterapi (n = 1 534) og i kombinasjon med kjemoterapi (n = 497) er presentert i tabell 2. Bivirkninger er listet i henhold til MedDRA organklasser. Innenfor hver organklasse er bivirkninger presentert etter synkende frekvens. Den tilsvarende frekvenskategorien for hver bivirkning er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Bivirkninger med Tizveni som monoterapi (n = 1 534) og i kombinasjon med kjemoterapi (n = 497)

	Tislelizumab monoterapi n = 1 534	Tislelizumab pluss kjemoterapi n = 497
Bivirkninger	Frekvenskategori (Alle grader)	Frekvenskategori (Alle grader)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Pneumoni ¹	Vanlige*	Svært vanlige*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Anemi ²	Svært vanlige	Svært vanlige
Trombocytopeni ³	Vanlige*	Svært vanlige
Neutropeni ⁴	Vanlige	Svært vanlige
Lymfopeni ⁵	Vanlige	Svært vanlige
Endokrine sykdommer		
Hypotyreose ⁶	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypertyreose ⁷	Vanlige	Svært vanlige
Tyroiditt ⁸	Vanlige	Mindre vanlige
Binyreinsuffisiens ⁹	Mindre vanlige	-
Hypofysitt ¹⁰	Sjeldne	-
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Hyperglykemi ¹¹	Vanlige	Svært vanlige
Hyponatremi ¹²	Vanlige	Svært vanlige
Hypokalemi ¹³	Vanlige	Svært vanlige*
Diabetes mellitus ¹⁴	Mindre vanlige	Vanlige
Nevrologiske sykdommer		
Guillain-Barrés syndrom	-	Mindre vanlige
Øyesykdommer		
Uveitt ¹⁵	Mindre vanlige	-
Hjertesykdommer		
Myokarditt ¹⁶	Mindre vanlige	Vanlige*
Perikarditt	Sjeldne	-
Karsykdommer		
Hypertensjon ¹⁷	Vanlige	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Hoste	Svært vanlige	Svært vanlige
Dyspné	Vanlige*	Svært vanlige*
Pneumonitt ¹⁸	Vanlige*	Svært vanlige*
Gastrointestinale sykdommer		
Kvalme	Vanlige	Svært vanlige
Diaré ¹⁹	Vanlige	Svært vanlige
Stomatitt ²⁰	Vanlige	Vanlige
Pankreatitt ²¹	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Kolitt ²²	Mindre vanlige	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier		
Hepatitt ²³	Vanlige*	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer		
Utslett ²⁴	Svært vanlige	Svært vanlige
Pruritus	Svært vanlige	Vanlige
Alvorlige hudreaksjoner ²⁵	Sjeldne	-

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Artralgi	Vanlige	Svært vanlige
Myalgi	Vanlige	Vanlige
Myositt ²⁶	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Artritt ²⁷	Mindre vanlige	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier		
Nefritt ²⁸	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Fatigue ²⁹	Svært vanlige	Svært vanlige
Redusert appetitt	Svært vanlige*	Svært vanlige
Undersøkelser		
Økt aspartataminotransferase	Svært vanlige	Svært vanlige
Økt alaninaminotransferase	Svært vanlige	Svært vanlige
Økt bilirubin i blod ³⁰	Svært vanlige	Svært vanlige
Økt alkalisk fosfatase i blod	Vanlige	Svært vanlige
Økt kreatinin i blod	Vanlige	Svært vanlige

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		
Infusjonsrelatert reaksjon ³¹	Mindre vanlige	Vanlige
¹ Pneumoni omfatter de foretrukne termene pneumoni, nedre luftveisinfeksjon, nedre luftveis bakterieinfeksjon, pneumoni bakterial, pneumoni fungal og pneumocystis jirovecii-pneumoni. ² Anemi omfatter de foretrukne termene anemi og redusert hemoglobin. ³ Trombocytopeni omfatter de foretrukne termene trombocytopeni og redusert blodplatetall. ⁴ Neutropeni omfatter de foretrukne termene neutropeni og redusert neutrofiltall. ⁵ Lymfopeni omfatter de foretrukne termene lymfopeni, redusert lymfocytall og redusert lymfocytprosent. ⁶ Hypotyreose omfatter de foretrukne termene hypotyreose, redusert fritt tyroksin, redusert fritt trijodtyronin, redusert trijodtyronin, primær hypotyreose og redusert tyroksin. ⁷ Hypertyreose omfatter de foretrukne termene hypertyreose, redusert tyreoidastimulerende hormon i blodet, forhøyet fritt trijodtyronin, forhøyet fritt tyroksin, forhøyet tyroksin og forhøyet trijodtyronin. ⁸ Tyreoiditt omfatter de foretrukne termene tyreoiditt, autoimmun tyreoiditt og subakutt tyreoiditt. ⁹ Binyreinsuffisiens omfatter de foretrukne termene binyreinsuffisiens, binyresvikt og sekundær binyrebarksvikt. ¹⁰ Hypofysitt omfatter de foretrukne termene hypofysitt og hypopituitarisme. ¹¹ Hyperglykemi omfatter de foretrukne termene hyperglykemi, forhøyet blodsukker og forhøyet blodglukose. ¹² Hyponatremi omfatter de foretrukne termene hyponatremi og redusert blodnatrium. ¹³ Hypokalemi omfatter de foretrukne termene hypokalemi og redusert blodkalium. ¹⁴ Diabetes mellitus omfatter de foretrukne termene diabetes mellitus, diabetes mellitus type 1 og latent autoimmun diabetes hos voksne. ¹⁵ Uveitt omfatter de foretrukne termene uveitt og iritt. ¹⁶ Myokarditt omfatter de foretrukne termene myokarditt, immunmediert myokarditt og autoimmun myokarditt. ¹⁷ Hypertensjon omfatter de foretrukne termene hypertensjon, redusert blodtrykk og essensiell hypertensjon. ¹⁸ Pneumonitt omfatter de foretrukne termene pneumonitt, immunmediert lungesykdom, interstitiell lungesykdom og organiserende pneumoni. ¹⁹ Diaré omfatter de foretrukne termene diaré og hyppige avføring. ²⁰ Stomatitt omfatter de foretrukne termene stomatitt, munnsår og aftøse sår. ²¹ Pankreatitt omfatter de foretrukne termene forhøyet amylase, forhøyet lipase og akutt pankreatitt. ²² Kolitt omfatter de foretrukne termene kolitt og immunmediert enterokolitt. ²³ Hepatitt omfatter de foretrukne termene hepatitt, unormal leverfunksjon, immunmediert hepatitt og leverskade og autoimmun hepatitt. ²⁴ Utslett omfatter de foretrukne termene utslett, makulopapuløst utslett, eksem, erytematøst utslett, dermatitt, allergisk dermatitt, papuløst utslett, urtikaria, erytem, hudavskalling, legemiddelerupsjon, makuløst utslett, psoriasis, pustuløst utslett, akneiform dermatitt, prurittisk utslett, lichenoid keratose, hånddermatitt, immunmediert dermatitt, follikulært utslett, akutt febril nøytrofil dermatose, erythema nodosum, og pemfigoid. ²⁵ Alvorlig hudreaksjon omfatter erythema multiforme. ²⁶ Myositt omfatter de foretrukne termene myositt og immunmediert myositt. ²⁷ Artritt omfatter de foretrukne termene artritt og immunmediert artritt. ²⁸ Nefritt omfatter de foretrukne termene nefritt, fokal segmental glomerulosklerose og immunmediert nefritt. ²⁹ Fatigue omfatter de foretrukne termene fatigue, utmattelse, asteni, malaise og letargi. ³⁰ Forhøyet blodbilirubin omfatter de foretrukne termene forhøyet blodbilirubin, forhøyet konjugert bilirubin, forhøyet ukonjugert blodbilirubin og hyperbilirubinemi. ³¹ Infusjonsrelatert reaksjon omfatter de foretrukne termene infusjonsrelatert reaksjon og infusjonsrelatert overfølsomhetsreaksjon. *inkludert fatale utfall		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Dataene nedenfor gjenspeiler informasjon om signifikante bivirkningsreaksjoner på tislelizumab som monoterapi i kliniske studier. Nærmere detaljer om signifikante bivirkninger av tislelizumab når det blir gitt i kombinasjon med kjemoterapi, er presentert hvis det ble registrert klinisk relevante forskjeller i forhold til tislelizumab som monoterapi.

Immunrelatert pneumonitt

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

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

Hos pasienter behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom pneumonitt oftere hos pasienter med en historikk av tidligere thoraxstråling (6,3 %) enn hos pasienter som ikke hadde fått tidligere thoraxstråling (2,8 %).

Pneumonitt forekom hos 9,1 % av pasienter med NSCLC behandlet med tislelizumab i kombinasjon med kjemoterapi. Hos pasienter med NSCLC behandlet med tislelizumab som monoterapi, forekom pneumonitt hos 6,0 % av pasientene.

Immunrelatert hepatitt

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

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

Immunrelaterte hudreaksjoner

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

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

Immunrelatert kolitt

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

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

Immunrelatert myositt/rabdomyolyse

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

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

Immunrelaterte endokrinopatii

Tyreoidaforstyrrelser

Hypotyreose:

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

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

Hypertyreose:

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

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

Tyreoiditt:

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

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

Binyreinsuffisiens

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

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

Hypofysitt

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

Diabetes mellitus type 1

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

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

Immunrelatert nefritt med nedsatt nyrefunksjon

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

Median tid fra første dose til opptreden av bivirkningen var 1,2 måneder (variasjonsbredde: 3,0 dager til 5,7 måneder). Median tid fra bivirkningen oppstod til den var borte, var 1,9 måneder (variasjonsbredde: 3,0+ dager til 16,2+ måneder). + angir en sensurert observasjon, med pågående bivirkninger på tidspunktet for analysen. Tislelizumab ble seponert permanent hos 0,3 % av pasientene, og behandlingen med tislelizumab ble avbrutt hos 0,3 % av pasientene. Immunrelatert nefritt med nedsatt nyrefunksjon løste seg hos 50,0 % av pasientene.

Immunrelatert myokarditt

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

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

Myokarditt forekom hos 1,4 % av pasientene behandlet med tislelizumab i kombinasjon med kjemoterapi, inkludert grad 5 (0,4 %).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

Unormale laboratorieresultater

Hos pasienter som fikk tislelizumab monoterapi, var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til et laboratorieavvik av grad 3 eller 4, som følger: 0,1 % fikk forhøyet hemoglobin, 4,4 % fikk redusert hemoglobin, 0,9 % fikk redusert leukocytnivå, 8,5 % fikk redusert lymfocytnivå, 0,07 % fikk forhøyet lymfocytnivå, 1,7 % fikk redusert nøytrofilnivå, 1,1 % fikk redusert blodplatenivå, 2,0 % fikk forhøyet alaninaminotransferase, 0,4 % fikk redusert albumin, 2,3 % fikk forhøyet alkalinfosfatase, 3,2 % fikk forhøyet aspartataminotransferase, 2,2 % fikk forhøyet bilirubin, 2,0 % fikk forhøyet kreatinkinase, 0,9 % fikk forhøyet kreatinin, 0,9 % fikk forhøyet kalium, 2,2 % fikk redusert kalium, 0,1 % fikk forhøyet natrium, 5,7 % fikk redusert natrium.

Hos pasienter behandlet med tislelizumab i kombinasjon med kjemoterapi, var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til et laboratorieavvik av grad 3 eller 4, som følger: 14,2 % fikk redusert hemoglobin, 17,3 % fikk redusert leukocytnivå, 41,2 % fikk redusert nøytrofilnivå, 4,6 % fikk redusert blodplatenivå, 3,1 % fikk forhøyet alaninaminotransferase, 0,9 % fikk forhøyet alkalinfosfatase, 3,4 % fikk forhøyet aspartataminotransferase, 0,6 % fikk forhøyet bilirubin, 1,6 % fikk forhøyet kreatinkinase, 2,5 % fikk forhøyet kreatinin, 2,8 % fikk forhøyet kalium, 10,2 % fikk redusert kalium, 0,6 % fikk forhøyet natrium, 18,9 % fikk redusert natrium.

Immunogenitet

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

Blant ADA-evaluerbare pasienter er de følgende hyppigheter av bivirkninger blitt observert for den ADA-positive populasjonen sammenlignet med den ADA-negative populasjonen, henholdsvis: grad ≥ 3 bivirkninger 50,9 % kontra 39,3 %, alvorlige bivirkninger 37,1 % kontra 29,7 %, bivirkninger som førte til seponering av behandling 10,8 % kontra 10,2 %: (for monoterapi); grad ≥ 3 bivirkninger 85,6 % kontra 78,2 %, seriøse bivirkninger 45,9 % kontra 38,2 %, bivirkninger som fører til behandlingsseponering 13,5 % kontra 13,3 % (for kombinasjonsbehandling). Pasienter som utviklet behandlings-induserte ADA-er, hadde en tendens til å ha generelt dårligere helse og sykdomskarakteristikk ved baseline, som kan forvirre tolkningen av sikkerhetsanalysen. Tilgjengelige data tillater ikke faste konklusjoner om mulige mønstre av bivirkningsreaksjoner.

Eldre

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Ikke-småcellet lungekreft

Førstelinjehandling av ikke-plateepitel NSCLC: BGB-A317-304

BGB-A317-304 var en randomisert, åpen, multisenter fase III-studie der man undersøkte sikkerhet og effekt av tislelizumab i kombinasjon med platina-pemetreksed kontra bare platina-pemetreksed som førstelinjehandling av kjemoterapi-naïve pasienter med lokalavansert ikke-plateepitel NSCLC som ikke var kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller metastatisk ikke-plateepitel NSCLC.

Studien ekskluderte pasienter med aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser, kjente EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner som er sensitive overfor tilgjengelig hemmende målrettet behandling, aktiv autoimmun sykdom eller enhver tilstand som krever systemisk behandling med enten kortikosteroider (> 10 mg daglig av prednison eller ekvivalent) eller andre immunsuppressive midler.

Totalt 334 pasienter ble randomisert (2:1) til å få tislelizumab 200 mg kombinert med pemetreksed 500 mg/m² og karboplatin AUC 5 mg/ml/min eller cisplatin 75 mg/m² (T+PP-arm, n = 223) eller pemetreksed 500 mg/m² og karboplatin AUC 5 mg/ml/min eller cisplatin 75 mg/m² (PP-arm, n = 111). Valg av platinaforbindelse (cisplatin eller karboplatin) ble overlatt til utprøvers vurdering.

Behandlingen ble administrert over en 3-ukers syklus. Etter administrering av 4, 5 eller 6 sykluser med kjemoterapi eller tislelizumab kombinert med kjemoterapi, basert på utprøvers skjønn, fikk pasientene i T+PP-armen tislelizumab 200 mg kombinert med pemetreksed 500 mg/m² i en 3-ukers syklus inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter i PP-armen fikk kun pemetreksed 500 mg/m² inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, og de som hadde sykdomsprogresjon bekreftet av Independent Review Committee (IRC), ble tilbudt muligheten til å bytte til tislelizumab monoterapi over en 3-ukers syklus.

Randomiseringen ble stratifisert ved PD-L1-ekspresjon i tumorceller (TC) (< 1 % kontra 1 % til 49 % kontra ≥ 50 %) og sykdomsstadium (IIIB kontra IV), klassifisert i henhold til American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7. utgave av Cancer Staging Manual. PD-L1-ekspresjon ble evaluert ved et sentrallaboratorium ved bruk av Ventana PD-L1 (SP263)-analysen som identifiserte PD-L1-farging av tumorceller. Tumorevaluering ble utført hver 6. uke de første 6 månedene, deretter hver 9. uke de neste 6 månedene, deretter hver 12. uke.

Baseline karakteristika for pasienter i studie BGB-A317-304 var: median alder 61 år (variasjonsbredde: 25 til 75), 29 % var 65 år eller eldre; 74 % var menn; 100 % var asiatiske (alle påmeldt i Kina); 23,4 % hadde ECOG FS på 0 og 76,6 % hadde ECOG FS på 1; 18,3 % var i sykdomsstadium IIIB; 26,6 % hadde ukjent status for ALK-rearrangering og 73,4 % hadde negativ ALK-rearrangering; 36,2 % hadde aldri vært røykere; 5,4 % hadde hjernemetastaser. Karakteristika for alder, kjønn, ECOG FS, stadium, røykerstatus, PD-L1-TC-score og tidligere kreftbehandlinger var balansert mellom behandlingsarmene.

Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) iht. RECIST v1.1 av IRC i intent-to-treat (ITT)-analysen. Det sekundære effektendepunktet inkluderte totaloverlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR) og responsvarighet (DoR) iht. IRC og iht. utprøver.

Studien oppfylte sitt primære endepunkt ved interimanalysen (dato for data-cutoff var 23. jan. 2020 og en median studieoppfølging på 9,8 måneder), noe som viste en statistisk signifikant forbedring av PFS for T+PP sammenlignet med PP. Det stratifiserte risikoforholdet var 0,65 (95 % KI: 0,47, 0,91; p = 0,0054) med en median PFS på 9,7 måneder for T+PP og 7,6 måneder for PP.

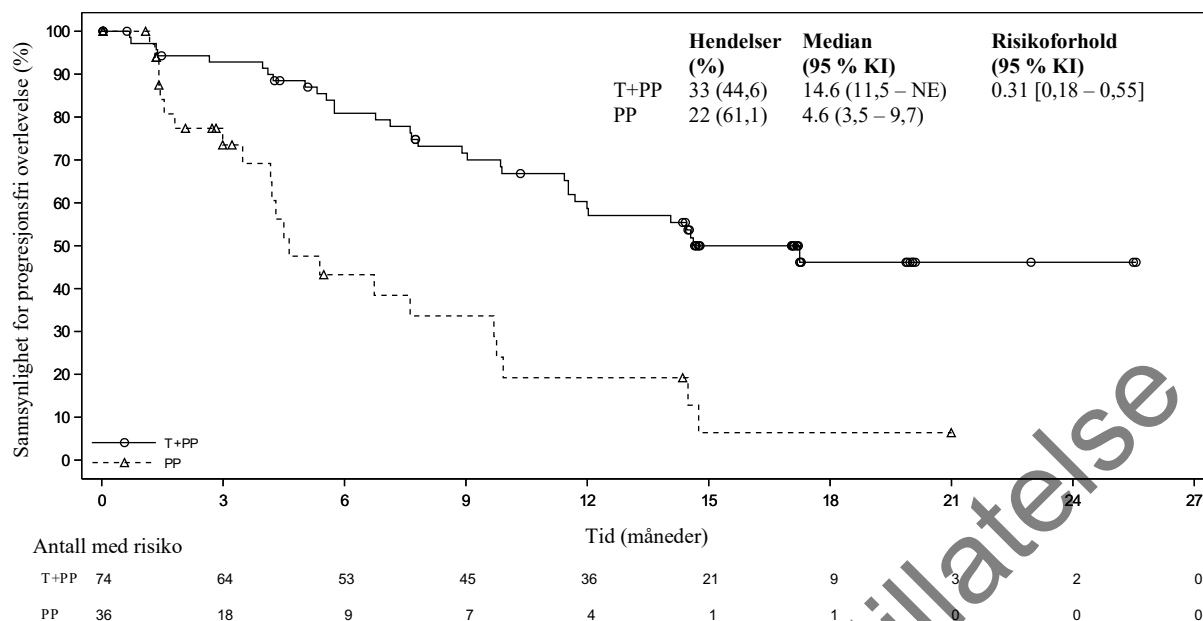
Effektresultatene av den endelige analysen (dato for data-cutoff var 26. okt. 2020 og en median studieoppfølging på 16,1 måneder) var i samsvar med interimanalysen.

Blant de 334 pasientene i studien BGB-A317-304 hadde 110 (33 %) pasienter tumorcelle-PD-L1-ekspresjon ≥ 50 %. Av disse var 74 pasienter i tislelizumab pluss kjemoterapigruppen og 36 pasienter i placebo pluss kjemoterapigruppen. Effektresultatene for pasienter med tumorcelle PD-L1-ekspresjon ≥ 50 % fra den endelige analysen er vist i tabell 3, og Kaplan-Meier-kurven for PFS og OS vises i henholdsvis figur 1 og 2.

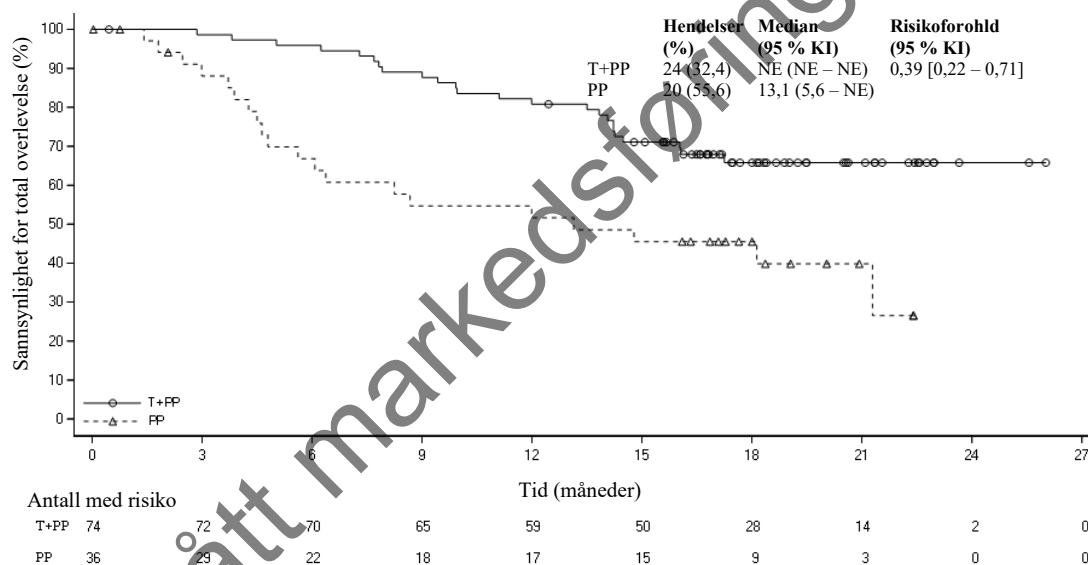
Tabell 3 Effektresultater i BGB-A317-304 hos pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 50 %

Endepunkt	Tislelizumab + pemetreksed + platina (N = 74)	Pemetreksed + platina (n = 36)
PFS		
Hendelser, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Median PFS (måneder) (95 % KI)	14,6 (11,5, NE)	4,6 (3,5, 9,7)
Stratifisert risikoforhold ^a (95 % KI)	0,31 (0,18, 0,55)	
OS		
Dødsfall, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Median OS (måneder) (95 % KI)	NE (NE, NE)	13,1 (5,6, NE)
Stratifisert risikoforhold ^a (95 % KI)	0,39 (0,22, 0,71)	
Beste totalrespons, n (%)^b		
ORR^b, n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95 % KI ^c	(58,5, 80,3)	(16,3, 48,1)
CR, n (%)	7 (9,5)	0 (0,0)
PR, n (%)	45 (60,8)	11 (30,6)
DoR^b		
Median DoR (måneder) (95 % KI)	NE (13,2, NE)	8,54 (3,3, NE)
PFS = progresjonsfri overlevelse, KI = konfidensintervall, OS = total overlevelse, ORR = objektiv responsrate, CR = komplett respons, PR = partiell respons, DoR = responsvarighet, NE = ikke estimerbar. Medianer ble estimert ved Kaplan-Meiers metode og med 95 % KI estimert ved bruk av metoden til Brookmeyer og Crowley.		
^a Risikoforhold ble estimert iht. stratifisert Cox-modell med pemetreksed+platina-gruppen som referansegruppe og stratifisert etter sykdomsstadium (IIIB kontra IV).		
^b PFS var basert på IRC-vurdering, og ORR/DoR var basert på den bekreftede responsen iht. IRC.		
^c 95 % KI ble beregnet ved bruk av Clopper-Pearsons metode.		

Figur 1 Kaplan-Meier plot av PFS i BGB-A317-304 hos pasienter med PD-L1 ≥ 50 %



Figur 2 Kaplan-Meier plot av OS i BGB-A317-304 hos pasienter med PD-L1 ≥ 50 %



Førstelinjebehandling av plateepitel NSCLC: BGB-A317-307

BGB-A317-307 var en randomisert, åpen, multisenter fase III-studie der man undersøkte sikkerhet og effekt av tislelizumab i kombinasjon med paklitaksel pluss karboplatin eller nab-paklitaksel pluss karboplatin i forhold til bare paklitaksel pluss karboplatin som førstelinjebehandling av kjemoterapi-naïve pasienter med lokalavansert plateepitel NSCLC som ikke var kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller metastatisk plateepitel NSCLC.

Studien ekskluderte pasienter med aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser, kjente EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner som er sensitive overfor tilgjengelig hemmende målrettet behandling, aktiv autoimmun sykdom eller enhver tilstand som krever systemisk behandling med enten kortikosteroider (> 10 mg daglig av prednison eller ekvivalent) eller andre immunsuppressive midler.

Totalt 360 pasienter ble randomisert (1:1:1) til å få tislelizumab 200 mg kombinert med paklitaksel 175 mg/m² og karboplatin AUC 5 mg/ml/min (T+PC-arm, n = 120), eller tislelizumab 200 mg kombinert med nab-paklitaksel 100 mg/m² og karboplatin AUC 5 mg/ml/min (T+nPC-arm, n = 119), eller paklitaksel 175 mg/m² og karboplatin AUC 5 mg/ml/min (PC-arm, n = 121).

Behandlingen ble administrert over en 3-ukers syklus inntil pasienten hadde fullført 4 til 6 sykluser med kjemoterapi eller tislelizumab kombinert med kjemoterapi etter utprøvers skjønn. Pasienter i T+nPC-armen og T+PC-armen fikk tislelizumab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter i PC-armen med sykdomsprogresjon ble tilbudt en mulighet til å bytte til tislelizumab monoterapi over en 3-ukers syklus.

Randomiseringen ble stratifisert ved PD-L1-ekspresjon i tumorceller (TC) (< 1 % kontra 1 % til 49 % kontra ≥ 50 %) og tumorstadium (IIIB kontra IV), klassifisert i henhold til American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7. utgave av Cancer Staging Manual. PD-L1-ekspresjon ble evaluert ved et sentrallaboratorium ved bruk av Ventana PD-L1 (SP263)-analyse som identifiserte PD-L1-farging av tumorceller. Tumorevaluering ble utført hver 6. uke de første 6 månedene, deretter hver 9. uke resten av det første året, deretter hver 12. uke inntil sykdomsprogresjon.

Baseline karakteristika for studiepopulasjonen var: median alder 62,0 år (variasjonsbredde: 34 til 74), 35,3 % var 65 år eller eldre; 91,7 % var menn; 100 % var asiatiske (alle påmeldt i Kina), 23,6 % hadde ECOG FS på 0 og 76,4 % hadde ECOG FS på 1; 33,9 % var diagnostisert med stadium IIIB og 66,1 % med stadium IV ved baseline; 16,4 % hadde aldri vært røykere; 38,3 % hadde PD-L1 TC-score < 1 %, 25,3 % hadde PD-L1 TC-score ≥ 1 % og ≤ 49 %, 34,7 % hadde PD-L1 TC-score ≥ 50 %. Karakteristika for alder, kjønn, ECOG FS, stadium, røykerstatus, PD-L1-TC-score og tidligere kreftbehandlinger var balansert mellom behandlingsarmene.

Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) iht. IRC og RECIST v1.1 i ITT-analysen, som ble testet sekvensielt i T+PC-armen kontra PC-armen og i T+nPC-armen kontra PC-armen. Det sekundære effektendepunktet inkluderte totaloverlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR) og responsvarighet (DoR) iht. IRC og iht. utprøver.

Studien oppfylte sitt primære endepunkt ved interimanalysen (dato for data-cutoff var 6. des. 2019 og en median studieoppfølging på 8,4 måneder) og viste statistisk signifikant forbedret PFS med tislelizumab i kombinasjon med paklitaksel og karboplatin (T+PC-arm) og tislelizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel og karboplatin (T+nPC-arm), sammenlignet med bare paklitaksel og karboplatin (PC-arm). Den stratifiserte HR (T+PC-arm kontra PC-arm) var 0,48 (95 % KI: 0,34, 0,69; p < 0,0001). Den stratifiserte HR (T+nPC-arm kontra PC-arm) var 0,45 (95 % KI: 0,32, 0,64; p < 0,0001), Median PFS var 7,6 måneder i T+PC-armen, 7,6 måneder i T+nPC-armen og 5,4 måneder i PC-armen.

Den endelige analysen (dato for data-cutoff var 30. sept. 2020 og en median studieoppfølging på 16,7 måneder) viste de konsekvente resultatene fra interimanalysen.

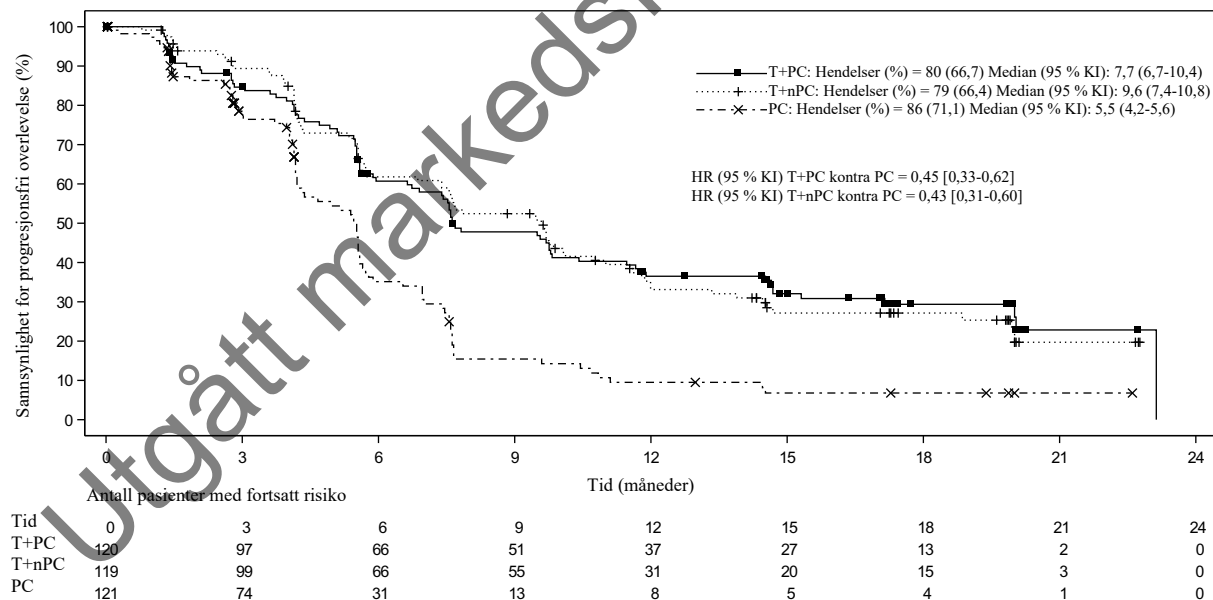
Effektresultater for den endelige analysen er vist i tabell 4, figur 3 og figur 4.

Tabell 4 Effekresultater i BGB-A317-307

Endepunkt	Tislelizumab + paklitaksel + karboplatin (n = 120)	Tislelizumab + nab-paklitaksel + karboplatin (n = 119)	Paklitaksel + karboplatin (n = 121)
PFS			
Hendelser, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Median PFS (måneder) (95 % KI)	7,7 (6,7, 10,4)	9,6 (7,4, 10,8)	5,5 (4,2, 5,6)
Stratifisert risikoforhold ^a (95 % KI)	0,45 (0,33, 0,62)	0,43 (0,31, 0,60)	-
OS			
Dødsfall, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Median OS (måneder) (95 % KI)	22,8 (19,1, NE)	NE (18,6, NE)	20,2 (16,0, NE)
Stratifisert risikoforhold (95 % KI)	0,68 (0,45, 1,01)	0,75 (0,50, 1,12)	-
ORR^b			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95 % KI	(52,4, 70,4)	(52,8, 70,9)	(28,6, 46,4)
CR, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
PR, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
DoR^b			
Median DoR (måneder) (95 % KI)	13,2 (7,85, 18,79)	10,4 (8,34, 17,15)	4,8 (4,04, 5,72)
PFS = progresjonsfri overlevelse, KI = konfidensintervall, OS = total overlevelse, ORR = objektiv responsrate, CR = komplett respons, PR = partiell respons, DoR = responsvarighet, NE = ikke estimerbar.			
^a Stratifisert etter stratifikasjonsfaktorer: sykdomsstadium (IIIB kontra IV) og PD-L1-ekspresjon i tumorcelle (≥ 50 % TC kontra 1 % til 49 % TC kontra < 1 % TC).			
^b PFS var basert på IRC-vurdering, og ORR/DoR var basert på den bekreftede responsen iht. IRC.			

Figur 3 Kaplan-Meier-plott av PFS i BGB-A317-307 iht. IRC

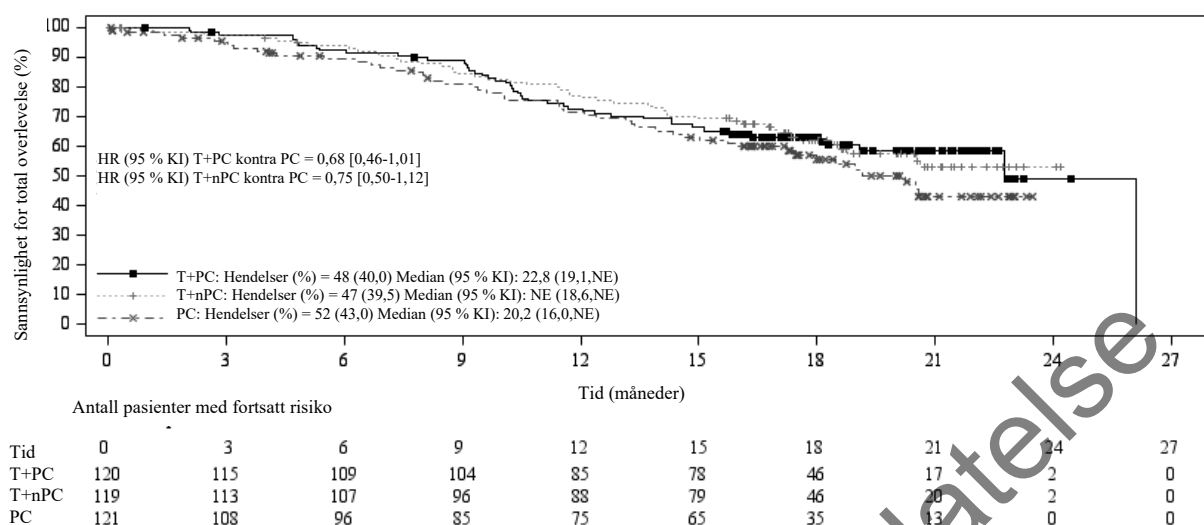
T+PC-arm kontra T+nPC-arm kontra PC-arm



KI = konfidensintervall, T+PC = tislelizumab+paklitaksel+karboplatin; T+nPC = tislelizumab+nabpaklitaksel+karboplatin; PC = paklitaksel+karboplatin.

Figur 4 Kaplan-Meier-plott av OS i BGB-A317-307

T+PC-arm kontra T+nPC-arm kontra PC-arm



KI = konfidensintervall, T+PC = tislelizumab+paklitaksel+karboplatin; T+nPC = tislelizumab+nabpaklitaksel+karboplatin; PC = paklitaksel+karboplatin; NE = ikke estimert

Undergruppeanalyser viste konsekvent behandlingseffekt på PFS på tvers av viktige demografiske og prognostiske undergrupper, inkludert PD-L1-ekspresjon < 1 %, 1 til 49 % og ≥ 50 %, og sykdomsstadium IIIB og IV:

- for T+PC, med PFS HR på 0,57 (95 % KI, HR = 0,34, 0,94) for PD-L1 < 1 %, 0,40 (95 % KI, HR = 0,21, 0,76) for 1 til 49 % og 0,44 (95 % KI, HR = 0,26, 0,75) for ≥ 50 %.
- for T+nPC, med PFS HR på 0,65 (95 % KI, HR = 0,40, 1,06) for PD-L1 < 1 %, 0,40 (95 % KI, HR = 0,22, 0,74) for 1 til 49 % og 0,33 (95 % KI, HR = 0,18, 0,59) for ≥ 50 %.

Andrelinjebehandling av NSCLC: BGB-A317-303

BGB-A317-303 var en randomisert, åpen, multisenter fase III-studie der man undersøkte effekt og sikkerhet av tislelizumab sammenlignet med docetaksel hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC (plateepitel eller ikke-plateepitel) som hadde opplevd sykdomsprogresjon på eller etter et tidligere platinabasert regime.

Studien ekskluderte pasienter med kjent EGFR-mutasjon eller ALK-rearrangering, tidligere behandling med PD-(L)1-hemmer eller CTLA-4-hemmer, aktiv autoimmun sykdom eller enhver tilstand som krever systemisk behandling med enten kortikosteroider (> 10 mg daglig av prednison eller ekvivalent) eller andre immunsuppressive midler.

Totalt 805 pasienter ble randomisert (2:1) til å få tislelizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke (n = 535) eller docetaksel 75 mg/m² intravenøst hver 3. uke (n = 270). Randomisering ble stratifisert etter histologi (plateepitel kontra ikke-plateepitel), behandlingslinje (andre kontra tredje) og PD-L1-ekspresjon i tumorceller (TC) (≥ 25 % kontra < 25 %). Administrering av docetaksel og tislelizumab fortsatte inntil sykdomsprogresjon, vurdert av utprøver iht. RECIST v1.1, eller uakseptabel toksisitet. PD-L1-ekspresjon ble evaluert ved et sentrallaboratorium ved bruk av Ventana PD-L1 (SP263)-analyse som identifiserte PD-L1-farging av tumorceller. Tumorevaluering ble utført hver 9. uke i 52 uker etter randomisering og deretter hver 12. uke. Overlevelseshet ble undersøkt hver 3. måned etter seponering av studiebehandlingen.

Baseline karakteristika for studiepopulasjonen var: median alder 61 år (variasjonsbredde: 28 til 88), 32,4 % var 65 år eller eldre, 3,2 % var 75 år eller eldre; 77,3 % var menn; 17,0 % var kaukasiske og 79,9 % var asiatiske; 20,6 % hadde ECOG FS på 0 og 79,4 % hadde ECOG FS på 1; 85,5 % hadde metastatisk sykdom; 30,3 % hadde aldri vært røykere; 46,0 % hadde plateepitel histologi og 54,0 % hadde ikke-plateepitel histologi; 65,8 % hadde villtype og 34 % hadde ukjent EGFR-status; 46,1 % hadde villtype og 53,9 % hadde ukjent ALK-status; 7,1 % hadde tidligere behandlede hjernemetastaser.

57,0 % av pasientene hadde PD-L1 TC-score < 25 % og 42,5 % hadde PD-L1 TC-score ≥ 25 %. Alle pasienter hadde tidligere blitt behandlet med et platinadublett-regime: 84,7 % av pasientene hadde fått 1 tidligere behandling, 15,3 % hadde fått to tidligere behandlinger.

De doble primære effektendepunktene var OS i ITT og PD-L1-TC-score ≥ 25 % analysesett. Andre effektendepunkter inkluderte utprøver-vurdert PFS, ORR og DoR.

BGB-A317-303 oppfylte både doble primære endepunkter for OS i ITT-analysen og PD-L1 ≥ 25 % analysesett. Ved den forhåndsspesifiserte interimanalysen (dato for data-cutoff var 10. aug. 2020 med en median oppfølgingstid på 11,7 måneder), ble statistisk signifikant forbedret OS observert i ITT-populasjonen. Resultatene viser favør for tislelizumab-armen, (HR = 0,64; 95 % KI: 0,53, 0,78; $p < 0,0001$). Median OS var 17,2 måneder for tislelizumab-armen og 11,9 måneder for docetaksel-armen. Ved den endelige analysen (data cut-off-dato 15. juli 2021 med en median varighet av oppfølging på 14,2 måneder) ble det observert en statistisk signifikant forbedring i OS i PD-L1 ≥ 25 % analysesett til fordel for tislelizumab-armen (stratifisert HR = 0,53; 95 % KI: 0,41, 0,70; $p < 0,0001$) med median OS 19,3 måneder for tislelizumab-armen og 11,5 måneder for docetaksel-armen.

Den endelige analysen (dato for data-cutoff var 15. juli 2021 og en median oppfølgingsvarighet på 14,2 måneder) viste konsekvente effektresultater i ITT-populasjonen sammenlignet med interimanalysen.

Tabell 5 og figur 5 oppsummerer effektresultatene for BGB-A317-303 (ITT-analysesett) ved den endelige analysen.

Tabell 5 Effektresultater fra BGB-A317-303

Endepunkt	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxsel (n = 270)
OS		
Dødsfall, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Median OS (måneder) (95 % KI)	16,9 (15,24, 19,09)	11,9 (9,63, 13,54)
Risikoforhold (95 % KI) ^{a, b}	0,66 (0,56, 0,79)	
PFS		
Hendelser, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Median PFS (måneder) (95 % KI)	4,2 (3,88, 5,52)	2,6 (2,17, 3,78)
Risikoforhold ^a (95 % KI)	0,63 (0,53, 0,75)	
ORR (%) (95 % KI) ^c	20,9 (17,56, 24,63)	3,7 (1,79, 6,71)
Beste totalrespons ^c		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
DoR ^c		
Median DoR (måneder) (95 % KI)	14,7 (10,55, 21,78)	6,2 (4,11, 8,31)

OS = totaloverlevelse, KI = konfidensintervall, PFS = progresjonsfri overlevelse, ORR = objektiv responsrate, CR = komplett respons, PR = partiell respons, DoR = responsvarighet.

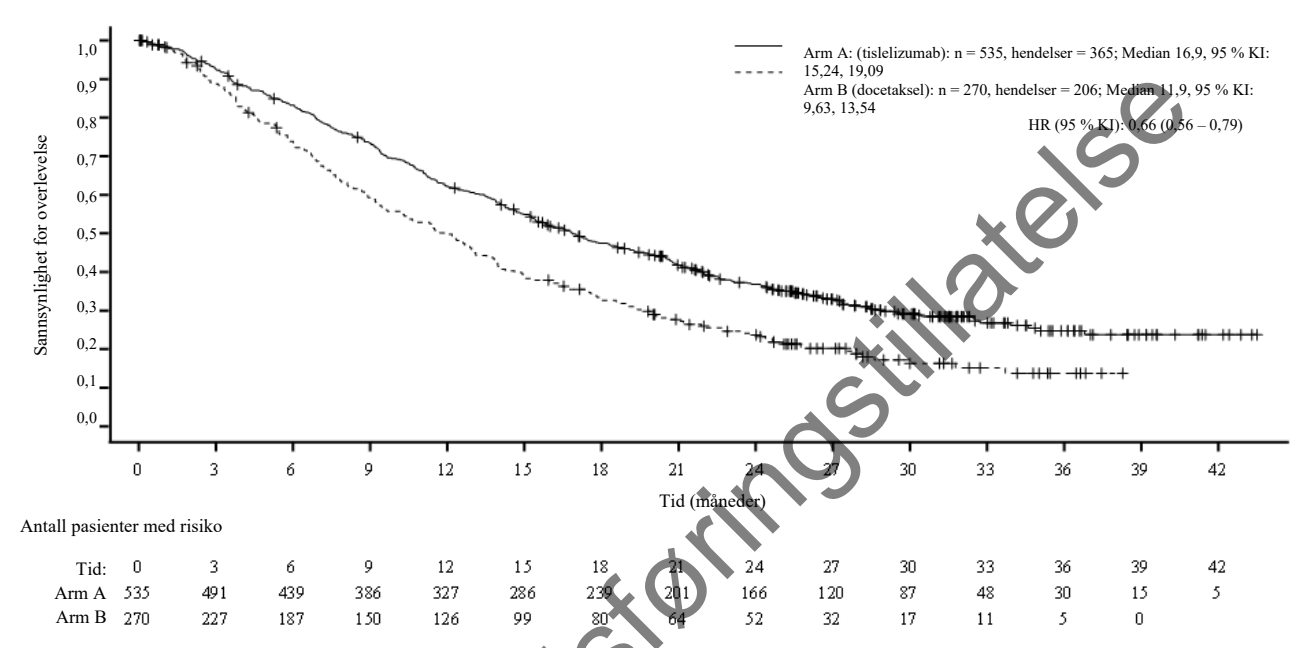
Medianer ble estimert ved Kaplan-Meiers metode og med 95 % KI estimert ved bruk av metoden til Brookmeyer og Crowley.

^a Risikoforhold ble estimert med stratifisert Cox-modell og med en docetakselgruppe som referansegruppe.

^b Stratifisert etter stratifikasjonsfaktorer: histologi (plateepitel kontra ikke-plateepitel), behandlingslinje (andre kontra tredje) og PD-L1-ekspresjon i tumorceller (PD-L1-score ≥ 25 % kontra PD-L1-score < 25 %).

^c Bekreftet av utprøver.

Figur 5 Kaplan-Meier-plott av OS i BGB-A317-303 (ITT-analysesett)



Forhåndsspesifiserte undergruppeanalyser viste en konsekvent behandlingseffekt på OS i favør av tislelizumab på tvers av viktige demografiske og prognostiske undergrupper.

Tabell 6 oppsummerer effektresultater for OS etter tumorens PD-L1 (< 25 % TC, ≥ 25 % TC)-ekspresjon i forhåndsspesifiserte undergruppeanalyser.

Tabell 6 Effektivitetsresultater av OS med tumor PD-L1-ekspresjon (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) i BGB-A317-303

	Tislelizumab-arm	Docetaksel-arm
	n = 535	n = 270
PD-L1-ekspresjon i tumorceller <25 %, n	307	152
Tilfeller, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Median OS (måneder) (95 % KI)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Risikoforhold ^a (95 % KI)	0,79 (0,64, 0,99)	
PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 25 %, n	227	115
Tilfeller, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Median OS (måneder) (95 % KI)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2, 13,5)
Risikoforhold ^a (95 % KI)	0,54 (0,41, 0,71)	
^a Risikoforhold og dens 95 % KI ble beregnet fra ustratifisert Cox-modell.		

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til tislelizumab ble vurdert for Tizveni både som monoterapi og i kombinasjon med kjemoterapi.

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

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

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Spesielle populasjoner

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Etter åpning

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

Etter tilberedning av infusjonsvæske, oppløsning

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

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

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

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

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Tilberedning av infusjonsvæske, oppløsning

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

Administrasjon

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

Avhending

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1797/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

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

- Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

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

Pasientkortet har som formål å gjøre pasienter oppmerksomme på tegn og symptomer som er relevante for tidlig gjenkjennelse/identifisering av mulige immunrelaterte bivirkninger og å informere dem om når de straks må søke medisinsk hjelp. Det inneholder også ledetekster for å legge inn kontaktdetaljer for legen og for å varsle andre leger om at pasienten blir behandlet med Tizveni. Pasientkortet er utformet for at pasienten skal ha det med seg til enhver tid og vise det til helsepersonell som eventuelt kan hjelpe dem.

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

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelelementer:

- Beskrivelse av de viktigste tegn eller symptomer på de immunrelaterte bivirkningene (pneumonitt, kolitt, hepatitt, endokrinopati, immun-medierte hudreaksjoner, nefrititt og andre immun-relaterte bivirkninger) og infusjonsrelaterte reaksjoner, og viktigheten av å informere behandlende lege umiddelbart dersom symptomer oppstår.
- Viktigheten av å ikke selv forsøke å behandle symptomer uten først å snakke med helsepersonell.
- Viktigheten av å alltid ha med seg pasientkortet og å vise det til annet helsepersonell enn forskrivende lege (f.eks. medisinsk akuttpersonell).
- En varselsmelding for å informere helsepersonell som behandler pasienten til enhver tid, inkludert ved akutttilstander, om at pasienten blir behandlet med Tizveni.
- En påminnelse om at alle kjente eller mistenkte bivirkninger også kan bli rapporterte til lokale reguleringsmyndigheter.
- Kontaktdetaljene til deres Tizveni-foreskrivende lege.

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

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tizveni 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tislelizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett 10 ml hetteglass inneholder 100 mg tislelizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass
100 mg/10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1797/001

1 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

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

Tizveni 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tislelizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett 10 ml hetteglass inneholder 100 mg tislelizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 2 (2 x 1) hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

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

Tizveni 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tislelizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett 10 ml hetteglass inneholder 100 mg tislelizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Fritatt fra krav om blindeskrift.

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**HETTEGLASSETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tizveni 100 mg sterilt konsentrat
tislelizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett 10 ml hetteglass inneholder 100 mg tislelizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

100 mg/10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Beigene Ireland Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1797/001
EU/1/24/1797/002

1 hetteglass
2 (2 x 1) hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Fritatt fra krav om blindeskrift.

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

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tizveni 100 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tislelizumab

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

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Tizveni er, og hva det brukes mot

Tizvenier et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet tislelizumab. Det er et monoklonalt antistoff, en type protein som er designet for å gjenkjenne og binde til et spesifikt mål i kroppen kalt programmert død-1 reseptor (PD-1) som finnes på overflaten av T- og B-celler (typer av hvite blodceller som danner en del av immunsystemet, kroppens naturlige forsvar). Når PD-1 aktiveres av kreftceller, kan den skru av aktiviteten til T-celler. Ved å blokkere PD-1, hindrer Tizveni den fra å slå av T-cellene dine som hjelper immunsystemet ditt med å bekjempe kreften.

Tizveniblr brukt hos voksne for å behandle:

- ikke-småcellet lungekreft som har spredt seg til andre deler av kroppen, som ikke allerede er behandlet med kjemoterapi og som ikke kan fjernes ved kirurgi. Når Tizveni brukes til å behandle en slik type kreft, blir det gitt i kombinasjon med kjemoterapi.
- ikke-småcellet lungekreft som har spredt seg til andre deler av kroppen og som allerede er behandlet med kjemoterapi. Når Tizveni brukes til å behandle en slik type kreft, blir det gitt alene.

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

Tizveni kan bli gitt i kombinasjon med andre legemidler mot kreft. Det er viktig at du også leser pakningsvedlegget for de legemidlene. Spør lege hvis du har spørsmål om disse legemidlene.

2. Hva du må vite før du blir gitt Tizveni

Du må ikke gis Tizveni

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du blir gitt Tizveni hvis du har eller har hatt:

- autoimmun sykdom (en tilstand der kroppens eget forsvarssystem angriper normale celler)
- betennelse i leveren (hepatitt) eller andre leverproblemer
- betennelse i nyren (nefrititt)
- pneumoni eller lungebetennelse (pneumonitt)
- betennelse i tykktarmen (kolitt)
- alvorlig utslett
- problemer med hormonproduserende kjertler (inkludert binyrene, hypofysen og skjoldbruskkjertelen)
- diabetes mellitus type 1
- en fast organtransplantasjon
- infusjonsrelatert reaksjon

Dersom noe av det ovennevnte gjelder deg, eller du ikke er sikker, bør du snakke med lege før du blir gitt Tizveni.

Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger

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

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

- betennelse i leveren (hepatitt) eller andre leverproblemer
- betennelse i nyre (nefritt)
- betennelse i lunge (pneumonitt)
- betennelse i tykktarmen (kolitt)
- alvorlige hudreaksjoner: symptomene kan omfatte feber, influensalignende symptomer, utslett, kløe, blemmer eller sår i munnen eller på andre slimhinner
- problemer med hormonproduserende kjertler (spesielt binyrene, hypofysen og skjoldbruskkjertelen): symptomene kan omfatte rask hjerterytme, ekstrem tretthet, vektøkning eller vekttap, svimmelhet eller besvimelse, hårtap, kuldefølelse, forstoppelse, vedvarende eller uvanlig hodepine
- diabetes mellitus type 1
- infusjonsrelatert reaksjon
- betennelse i muskel (myositt)
- betennelse i hjertemuskel (myokarditt)
- betennelse i membranen rundt hjertet (perikarditt)
- betennelse i ledd (artritt)
- betennelseslidelse som forårsaker muskelsmerte og stivhet, spesielt i skuldrene og hoftene (polymyalgia rheumatica): symptomer kan omfatte smerter i skuldre, nakke, overarmer, rumpemuskler, hofter eller lår, stivhet i de rammede områdene, smerter eller stivhet i håndledd, albuer eller knær
- betennelse i nerverne: symptomer kan inkludere smerte, svakhet og lammelse i ekstremitetene (Guillain-Barré-syndrom)

- For mer informasjon om symptomene på noe av det ovennevnte; les avsnitt 4 ("Mulige bivirkninger"). Snakk med legen din hvis du spørsmål eller er bekymret.

Pasientkort

Du vil også finne viktig informasjon fra dette pakningsvedlegget i pasientkortet du er blitt gitt av legen din. Det er viktig at du har pasientkortet med deg til enhver tid og viser det til helsepersonell hvis du får tegn og symptomer som kan tyde på immunrelaterte bivirkninger (listet opp ovenfor under «Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger») for en rask diagnose og riktig behandling.

Overvåking under behandling med Tizveni

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

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Tizveni

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

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

Graviditet og amming

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

Du bør ikke bli gitt Tizveni hvis du er gravid, såfremt ikke legen din foreskriver det til deg. Effektene av Tizveni hos gravide kvinner er ikke kjent, men det er mulig at virkestoffet tislelizumab kan skade fosteret.

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

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

Tizveni inneholder natrium

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

3. Hvordan Tizveni blir gitt

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

- Den vanlige dosen av Tizveni er 200 mg som blir gitt som en intravenøs infusjon (drypp i en vene) hver 3. uke.
- Den første dosen av Tizveni vil bli gitt som en infusjon over en periode på 60 minutter. Dersom du tåler den første dosen bra, kan neste infusjon bli gitt over en periode på 30 minutter.
- Når Tizveni blir gitt i kombinasjon med kjemoterapi, vil du bli gitt Tizveni først og deretter kjemoterapien.
- Les pakningsvedlegget til de andre anti-kreftlegemidlene for å forstå bruken av de legemidlene. Spør legen din hvis du har spørsmål.
- Legen din vil avgjøre hvor mange behandlinger du trenger.

Dersom du går glipp av en dose av Tizveni

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

Dersom du avbryter behandling med Tizveni

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

Følgende bivirkninger er blitt rapportert med Tizveni alene:

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

- Hypotyreose (en underaktiv skjoldbruskkjertel, som kan forårsake tretthet, vektøkning, hud- og hårforandringer)
- Hoste
- Utslett
- Kløe (pruritus)
- Tretthet (fatigue)
- Redusert appetitt
- Svakhet (spontan blødning eller blåmerking og hyppige infeksjoner, feber, kuldegysninger og sår hals (anemi))
- Høye nivå av bilirubin i blod, et nedbrytingsprodukt av røde blodceller, som kan forårsake gulfarging av huden og øynene, og indikerer leverproblemer
- Forhøyet blodnivå av leverenzymer aspartat-aminotransferase
- Forhøyet blodnivå av leverenzymer alanin-aminotransferase

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Pneumoni
- Diaré
- Kvalme
- Spontan blødning eller blåmerking (trombocytopeni)
- Hyppige infeksjoner, feber, frysninger, sår hals eller munnsår på grunn av infeksjoner (neutropeni eller lymfopeni)
- Føle seg uvel (kvalme), oppkast, tap av appetitt, smerte på den høyre siden av magen, gulfarging av huden eller det hvite i øynene, døsighet, mørk-farget urin, blødning eller blåmerking lettere enn normalt – mulige symptomer på leverproblemer (hepatitt)
- Leddsmerte (artralgi)
- Muskelsmerte (myalgi)
- Kortpustethet, hoste eller brystsmerte – mulige symptomer på lungeproblemer (pneumonitt)
- Fatigue, hevelse nederst i nakken, smerte på forsiden av halsen – mulige symptomer på skjoldbruskkjertelproblemer (tyreoiditt)
- Økt blodsukker, tørste, tørr munn, behov for å urinere oftere, tretthet, økt appetitt med vekttap, forvirring, kvalme, oppkast, fruktluktende pust, pustevansker og tørr eller rød hud – mulige symptomer på hyperglycemi
- Tretthet, forvirring, muskelrykninger, kramper (hyponatremi)

- Hypertyreose (en overaktiv skjoldbruskkjertel, som kan forårsake hyperaktivitet, svetting, vekttap og tørste)
- Pustevansker (dyspné)
- Økt blodtrykk (hypertensjon)
- Munnsår eller betente sår i tannkjøttet (stomatitt)
- Forhøyet blodnivå av leverenzymet alkalinfosfatase
- Høye blodnivå av enzymet kreatin kinase
- Høye blodnivå av kreatin

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

- Endringer i mengden eller fargen av urinen, smerte under urinering, smerte i nyreområdet – mulige symptomer på nyreproblemer (nefretitt)
- Diaré eller flere avføringer enn normalt, svarte, tjæreaktige, klissete avføringer, blod eller slim i avføring, alvorlig smerte eller ømhet i magen – mulige symptomer på tarmproblemer (kolitt)
- Alvorlig smerte i øvre mage, kvalme, oppkast, feber, øm buk – mulige symptomer på bukspyttkjertelproblemer (pankreatitt)
- Høyt blodsukker, føler mer sult eller tørste enn normalt, urinerer oftere enn normalt – mulige symptomer på diabetes mellitus
- Muskelsmerte, stivhet, svakhet, brystsmerte eller alvorlig tretthet – mulige symptomer på muskelproblemer (myositt)
- Brystsmerte, rask eller unormal hjerterytme, kostpustethet ved hvile eller under aktivitet, væskeoppbygging med hevelse i beina, ankene og føttene, tretthet – mulige symptomer på hjertemuskelproblemer (myokarditt)
- Leddsmerte, stivhet, hevelse eller rødhet, nedsatt bevegelsesområde i leddene – mulige symptomer på leddproblemer (artritt)
- Rødhet i øyner, øyesmerte og hevelse – mulige symptomer på problemer som innvirker på uvea, laget under the hvite på øyeeplet (uveitt)
- Binyreinsuffisiens (lidelse hvor binyrene ikke lager nok av visse hormoner)
- Betennelse i nervene: Symptomer kan omfatte smerte, svakhet og lammelse i ekstremitetene (Guillain-Barré-syndrom)
- Frysninger eller skjelving, kløe eller utslett, rødme, kortpustethet eller hvesing, svimmelhet eller feber som kan forekomme under infusjon eller opptil 24 timer etter infusjon – mulige symptomer på infusjonsrelatert reaksjon
- Lave nivå av leukocytter i blodet
- Høye nivå av hemoglobin, kalium og natrium i blodet
- Lavt nivå av albumin i blodet

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Brystsmerte, feber, hoste, hjertebank – mulige symptomer på problemer som innvirker på membranen rundt hjertet (perikarditt)
- Hyppige hodepiner, synsendringer (enten svaksynthet eller dobbeltsyn), fatigue og/eller svakhet, forvirring, lavt blodtrykk, svimmelhet – mulige symptomer på hypofyseproblemer (hypofysitt)
- Kløe eller flassende hud, hudsår – mulige symptomer på alvorlige hudreaksjoner

Følgende bivirkninger er blitt rapportert med Tizveni når Tizveni blir gitt sammen med andre legemidler mot kreft

Det er viktig at du også leser pakningsvedleggene for de andre kreftlegemidlene siden de også kan forårsake bivirkninger.

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

- Kortpustethet, hoste eller brystsmerte – mulige symptomer på lungeproblemer (pneumonitt)
- Forhøyet blodsukkernivå, tørste, munntørrehet, oftere urinering, tretthet, økt appetitt med vekttap, forvirring, kvalme, oppkast, fruktlukt av pusten, pustevansker eller tørr eller rød hud – mulige symptomer på hyperglykemi

- Underaktiv skjoldbruskkjertel som kan forårsake tretthet, vektøkning, hud- og hårendringer (hypotyreose)
- Overaktiv skjoldbruskkjertel som kan forårsake hyperaktivitet, svetting, vekttap og tørste (hypertyreose)
- Hoste
- Pustevansker (dyspné)
- Diaré
- Utslett
- Leddsmerte (artralgi)
- Tretthet (fatigue)
- Økt nivå av leverenzymet aspartat aminotransferase i blodet
- Økt nivå av leverenzymet alanin aminotransferase i blodet
- Økt nivå av leverenzymet bilirubin i blodet, et nedbrytningsprodukt i røde blodceller
- Økt nivå av leverenzymet alkalisk fosfatase i blodet
- Lave nivå av hemoglobin
- Lave nivå av følgende blodceller: leukocytter, neutrofiler, blodplater
- Høye nivå av følgende enzymer: alamin aminotransferase, alkalisk fosforase, aspartat aminotransferase
- Høye nivå av bilirubin
- Høye nivå av kreatin kinase og kreatinin
- Høye nivå av kalium
- Lave nivå av kalium og natrium

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Kvalme, oppkast, tap av appetitt, smerter på høyre side av magen, gulfarging av huden og det hvite i øynene, døsighet, mørk urin, får lettere blødning eller blåmerker enn normalt – mulige symptomer på leverproblemer (hepatitt)
- Diaré eller oftere avføring enn normalt, svart, tjæreaktig og seig avføring, blod eller slim i avføringen, kraftige smerter eller ømhet i magen – mulige symptomer på tarmproblemer (kolitt)
- Høyt blodsukker, sterkere sultfølelse eller tørste enn normalt, oftere urinering enn normalt – mulige symptomer på diabetes mellitus
- Frysninger eller skjelving, kløe eller utslett, hudrødme, kortpustethet eller pipende pust, svimmelhet eller feber som kan oppstå under infusjonen eller opptil ett døgn etter infusjonen – mulige symptomer på infusjonsrelatert reaksjon
- Brystmerter, raske eller unormale hjerteslag, kortpustethet under hvile eller aktivitet, væskeoppbygning med hevelse i ben, ankler og føtter, tretthet – mulige symptomer på hjertemuskelp problemer (myokarditt)
- Leddmerter, stivhet, hevelse eller rødhet, redusert leddbevegelse/leddutslag – mulige symptomer på leddproblemer (artritt)
- Munnsår eller sår med betennelse i gummen (stomatitt)
- Kløe (pruritus)
- Muskelsmerte (myalgi)
- Høye nivå av hemoglobin
- Høye nivå av natrium

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

- Endret urinmengde eller farge på urinen, smerter under urinering, smerter i nyreområdet – mulige symptomer på nyreproblemer (nefritt)
- Utmattelse, hevelse nederst på halsen, smerter foran i halsen – mulige symptomer på problemer med skjoldbruskkjertelen (tyroiditt)
- Kraftige smerter i øvre del av magen, kvalme, oppkast, feber, ømhet i magen – mulige problemer med bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- Muskelsmerter, stivhet, svakhet, brystmerter, eller kraftig tretthet – mulige symptomer på muskelproblemer (myositt)

- Alvorlige problemer med nervene, som kan forårsake pustevansker, en følelse av tingling eller prikking i fingre, tær, ankler eller håndledd, svakhet i bena som sprer seg til overkroppen, ustø gange eller manglende evne til å gå eller gå i trapper, problemer med ansiktsbevegelser, inkludert å snakke, tygge eller svelge, dobbeltsyn eller manglende evne til å bevege øynene, problemer med blærekontroll eller tarmfunksjon, raske hjerteslag og lammelse – mulige symptomer på Guillain-Barrés syndrom

Informér lege umiddelbart dersom du får noen av de alvorlige bivirkningene som er listet ovenfor.

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Tizveni

Legen din, ditt apotek eller din sykepleier er ansvarlig for riktig oppbevaring og avhending av eventuelt ubrukt legemiddel. Følgende informasjon er beregnet for helsepersonell.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares i k leskap (2  C til 8  C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys.

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

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

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tizveni

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

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

Hvordan Tizveni ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

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

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

Tilberedning av infusjonsvæske, oppløsning

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

Administrasjon

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