

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tevimbra 100 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 10 mg de tislelizumab.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de tislelizumab (100 mg/10 ml).

Tislelizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da variante de imunoglobulina G4 (IG4) e região Fc modificada produzido em células recombinantes do ovário de hamsters chineses.

Excipientes(s) com efeito conhecido

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 0,069 mmol (ou 1,6 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada.

A solução tem um pH de aproximadamente 6,5 e uma osmolaridade de aproximadamente 270 a 330 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma de células escamosas do esofágico (CCEE)

Tevimbra em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células escamosas do esófago, irressecável, localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia à base de platina.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Tevimbra deve ser iniciado e supervisionado por médicos experientes no tratamento de cancro.

Posologia

A dose recomendada de Tevimbra é 200 mg administrada por perfusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas.

Duração do tratamento

Os doentes devem ser tratados com Tevimbra até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Atrasar doses ou descontinuação (ver também secção 4.4)

Não são recomendadas reduções da dose de Tevimbra em monoterapia. Tevimbra deve ser suspenso ou descontinuado como descrito na Tabela 1.

Recomendações detalhadas para a gestão de reações adversas imunitárias estão descritas na secção 4.4.

Tabela 1 Recomendações de modificação de tratamento para Tevimbra

Reações adversas imunitárias	Gravidade ¹	Modificação de tratamento para Tevimbra
Pneumonite	Grau 2	Suspender ^{2,3}
	Grau 2 recorrente; grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente ³
Hepatite	ALT ou AST >3 a 8 x LSN ou bilirrubina total >1,5 a 3 x LSN	Suspender ^{2,3}
	ALT ou AST >8 x LSN ou bilirrubina total >3 x LSN	Descontinuar permanentemente ³
Erupção cutânea	Grau 3	Suspender ^{2,3}
	Grau 4	Descontinuar permanentemente ³
Reações adversas cutâneas graves (RACG)	Suspeita de RACG, incluindo SSJ ou NET	Suspender ^{2,3} Para suspeita de SSJ ou NET, não retomar até que a suspeita de SSJ/NET tenha sido descartada em consulta com o médico especialista apropriado.
	Confirmação de RACG, incluindo SSJ ou NET	Descontinuar permanentemente
Colite	Grau 2 ou 3	Suspender ^{2,3}
	Grau 3 recorrente; grau 4	Descontinuar permanentemente ³
Miosite/rabdomiólise	Grau 2 ou 3	Suspender ^{2,3}
	Grau 3 recorrente; grau 4	Descontinuar permanentemente ³
Hipotiroidismo	Grau 2, 3 ou 4	Hipotiroidismo pode ser gerido com terapêutica de substituição sem interrupção do tratamento.
Hipertiroidismo	Grau 3 ou 4	Suspender ² Para grau 3 ou 4 que tenha melhorado para grau ≤ 2 e esteja controlado com terapêutica anti-tiroideia, se indicado pode ser considerada a continuação de Tevimbra após redução de corticosteroides. De outra forma, o tratamento deve ser descontinuado.
Insuficiência suprarrenal	Grau 2	Considerar suspender o tratamento até que esteja controlado com THS.
	Grau 3 ou 4	Suspender ³ Para grau 3 ou 4 que tenha melhorado para grau ≤ 2 e esteja controlado com THS, se indicado pode ser considerada a continuação de Tevimbra após redução de corticosteroides. De outra forma, o tratamento deve ser descontinuado. ³

Hipofisite	Grau 2	Considerar suspender o tratamento até que esteja controlado com THS.
	Grau 3 ou 4	Suspender ^{2,3} Para grau 3 ou 4 que tenha melhorado para grau ≤ 2 e esteja controlado com THS, se indicado pode ser considerada a continuação de Tevimbra após redução de corticosteroides. De outra forma, o tratamento deve ser descontinuado. ³
Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 1	Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 1 associado a hiperglicemia grau ≥ 3 (glucose >250 mg/dl ou >13,9 mmol/l) ou associado a cetoacidose	Suspender Para grau 3 ou 4 que tenha melhorado para grau ≤ 2 com terapia com insulina, se indicado pode ser considerada a continuação de Tevimbra uma vez atingido o controlo metabólico. De outra forma, o tratamento deve ser descontinuado.
Nefrite com disfunção renal	Grau 2 (creatinina >1,5 a 3 x valor inicial ou >1,5 a 3 x LSN)	Suspender ^{2,3}
	Grau 3 (creatinina >3 x valor inicial ou >3 a 6 x LSN) ou grau 4 (creatinina >6 x LSN)	Descontinuar permanentemente ³
Miocardite	Grau 2, 3 ou 4	Descontinuar permanentemente ³
Toxicidade neurológica	Grau 2	Suspender ^{2,3}
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente ³
Pancreatite	Pancreatite grau 3 ou amilase sérica grau 3 ou 4 ou níveis aumentados de lipases (>2 x LSN)	Suspender ^{2,3}
	Grau 4	Descontinuar permanentemente ³
Outras reações adversas imunitárias	Grau 3	Suspender ^{2,3}
	Grau 3 recorrente; grau 4	Descontinuar permanentemente ³
Outras reações adversas medicamentosas		
Reações adversas relacionadas com a perfusão	Grau 1	Considerar medicação prévia para profilaxia de reações subsequentes relacionadas com a perfusão. Diminuir a taxa de perfusão em 50%.
	Grau 2	Interromper a perfusão. Retomar a perfusão se resolver ou diminuir para grau 1, e diminuir a taxa de perfusão a 50%.
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
<p>ALT=alanina aminotransferase, AST=aspartato aminotransferase, THS=terapêutica hormonal de substituição, SSJ=Síndrome de Stevens-Johnson, NET=Necrólise epidérmica tóxica, LSN=limite superior do normal</p> <p>¹ Os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 4.0 dos Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos do <i>National Cancer Institute</i> (NCI-CTCAE v4.0). O Grau de hipofisite está de acordo com NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Retomar em doentes com resolução total ou parcial (grau 0 a 1) após diminuição de corticosteroides durante pelo menos 1 mês. Descontinuar permanentemente caso não ocorra resolução total ou parcial dentro de 12 semanas após iniciar corticosteroides ou impossibilidade de reduzir prednisolona para ≤ 10 mg/dia (ou equivalente) dentro de 12 semanas após iniciar corticosteroides.</p> <p>³ Recomenda-se uma dose inicial de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisolona ou equivalente seguida de uma diminuição para ≤ 10 mg/dia (ou equivalente) durante pelo menos 1 mês, exceto para pneumonite, onde se recomenda uma dose inicial de 2 a 4 mg/kg/dia.</p>		

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Tevimbra em doentes com menos de 18 anos de idade não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes com idade ≥ 65 anos (ver secção 4.8).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Os dados de doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para fazer recomendações posológicas nesta população (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Os dados de doentes com compromisso hepático grave são demasiado limitados para fazer recomendações posológicas nesta população (ver secção 5.2).

Modo de administração

Tevimbra é apenas para via intravenosa. Tem de ser administrado por perfusão e não pode ser administrado por injeção ou bólus intravenoso. Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

A primeira perfusão deve ser administrada durante um período de 60 minutos. Se for bem tolerada, as perfusões subsequentes podem ser administradas durante um período de 30 minutos. A perfusão deve ser efetuada através de uma linha intravenosa contendo um filtro de 0,2 ou 0,22 micron, estéril, não pirogénico, com ligação de proteínas baixa em linha ou adicional.

Não devem ser misturados ou administrados outros medicamentos concomitantemente através da mesma linha de perfusão.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Cartão do doente

Deve ser entregue aos doentes tratados com Tevimbra o Cartão do Doente para que sejam informados sobre os riscos de reações adversas relacionadas com o sistema imunitário durante o tratamento com Tevimbra (ver também o Folheto Informativo).

O médico deve discutir com o doente os riscos de reações adversas imunitárias durante o tratamento com Tevimbra.

Reações adversas imunitárias

Foram notificadas reações adversas relacionadas com o sistema imunitário, incluindo casos fatais, durante o tratamento com tislelizumab (ver secção 4.8). A maioria destes acontecimentos melhoraram com a interrupção de tislelizumab, administração de corticosteroides e/ou cuidados de suporte. Também foram notificadas reações adversas relacionadas com o sistema imunitário após a última dose de tislelizumab. Podem ocorrer simultaneamente reações adversas que afetem mais do que um sistema do organismo.

Na suspeita de reações adversas relacionadas com o sistema imunitário, deve ser assegurada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir etiologias alternativas, incluindo infeção. Com base na gravidade da reação adversa, tislelizumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides (ver secção 4.2). Com base em dados limitados de estudos clínicos, pode ser considerada a administração de outros imunossuppressores sistémicos, em doentes cujas reações adversas relacionadas com o sistema imunitário não possam ser controladas com a utilização de corticosteroides (ver secção 4.2 e 4.8). Após recuperação para grau ≤ 1 , deve ser iniciada a redução de corticosteroides e continuada durante pelo menos 1 mês.

Pneumonite imunitária

Foi notificada pneumonite relacionada com o sistema imunitário, incluindo casos fatais, em doentes a receber tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de pneumonite. Os doentes com suspeita de pneumonite devem ser avaliados através de exames de imagiologia radiográfica e devem ser excluídas etiologias infecciosas ou relacionadas com a doença.

Os doentes com pneumonite relacionada com o sistema imunitário devem ser geridos de acordo com as recomendações de modificação de tratamento da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Hepatite imunitária

Foi notificada hepatite relacionada com o sistema imunitário, incluindo casos fatais, em doentes tratados com tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de hepatite e para alterações na função hepática. Devem ser realizados testes à função hepática no início e periodicamente durante o tratamento.

Os doentes com hepatite relacionada com o sistema imunitário devem ser geridos de acordo com as recomendações de modificação de tratamento da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Reações adversas cutâneas imunitárias

Foram notificadas erupção cutânea e dermatite relacionadas com o sistema imunitário em doentes a receber tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para reações cutâneas suspeitas e devem ser excluídas outras causas. Com base na gravidade da reação adversa cutânea, tislelizumab deve ser suspenso ou descontinuado permanentemente de acordo com as recomendações da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Foram notificados casos de reações adversas cutâneas graves (RACG), incluindo eritema multiforme grave (EM), síndrome de Stevens Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), algumas com desfechos fatais, em doentes a receber tislelizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de RACG (p.ex. prodrómo de febre, sintomas semelhantes aos gripais, lesões nas mucosas ou erupção cutânea progressiva) e devem ser excluídas outras causas. Na suspeita de RACG, tislelizumab deve ser suspenso e o doente deve ser referenciado para cuidados especializados para avaliação e tratamento. Caso sejam confirmadas RACG, tislelizumab deve ser permanentemente descontinuado (ver secção 4.2).

Colite imunitária

Foi notificada colite relacionada com o sistema imunitário, frequentemente associada a diarreia, em doentes tratados com tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de colite. Devem ser excluídas etiologias infecciosas e relacionadas com doenças.

Os doentes com colite relacionada com o sistema imunitário devem ser geridos de acordo com as recomendações de modificação de tratamento da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Endocrinopatias imunitárias

Foram notificadas endocrinopatias relacionadas com o sistema imunitário, incluindo disfunções da tiroide, insuficiência suprarrenal, hipofisite e diabetes *mellitus* tipo 1, em doentes tratados com tislelizumab. Estas podem precisar de tratamento de suporte dependendo da disfunção endócrina específica. Pode ser necessário terapêutica hormonal de substituição (THS) a longo prazo em casos de endocrinopatias relacionadas com o sistema imunitário.

Os doentes com endocrinopatias relacionadas com o sistema imunitário devem ser geridos de acordo com as recomendações de modificação de tratamento da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Disfunções da tiroide

Foram notificadas disfunções da tiroide, incluindo tiroidite, hipotiroidismo e hipertiroidismo, em doentes tratados com tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) para alterações na função tiroideia e sinais e sintomas clínicos de disfunções da tiroide. O hipotiroidismo pode ser gerido com THS sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertiroidismo pode ser gerido sintomaticamente (ver secção 4.2).

Insuficiência suprarrenal

Foi notificada insuficiência suprarrenal em doentes tratados com tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal. A função suprarrenal deve ser monitorizada e devem ser tidos em consideração os níveis hormonais. Devem ser administrados corticosteroides e THS conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).

Hipofisite

Foi notificada hipofisite em doentes tratados com tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de hipofisite/hipopituitarismo. Deve ser considerada a monitorização da função pituitária e os níveis hormonais. Devem ser administrados corticosteroides e THS conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).

Diabetes mellitus tipo 1

Foi notificada diabetes *mellitus* tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, em doentes tratados com tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para hiperglicemia e outros sinais e sintomas de diabetes. Deve ser administrada insulina para diabetes tipo 1. Em doentes com hiperglicemia grave ou cetoacidose (grau ≥ 3), tislelizumab deve ser suspenso e deve ser administrado um tratamento anti-hiperglicemiante (ver secção 4.2). O tratamento com tislelizumab pode ser reiniciado quando for atingido o controlo metabólico.

Nefrite imunitária com disfunção renal

Foi notificada nefrite relacionada com o sistema imunitário com disfunção renal em doentes tratados com tislelizumab. Os doentes devem ser monitorizados para alterações na função renal (creatinina sérica aumentada), e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal.

Os doentes com nefrite relacionada com o sistema imunitário com disfunção renal devem ser geridos de acordo com as recomendações de modificação de tratamento da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Outras reações adversas imunitárias

Foram notificadas outras reações adversas relacionadas com o sistema imunitário clinicamente relevantes com tislelizumab: miosite, miocardite, artrite, polimialgia reumática, pericardite e síndrome de Guillain-Barré (ver secção 4.8).

Os doentes com outras reações adversas relacionadas com o sistema imunitário devem ser geridos de acordo com as recomendações de modificação de tratamento da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Rejeição de transplante de órgão sólido

No período pós-comercialização, foram notificadas rejeições de transplante de órgão sólido em doentes tratados com inibidores PD-1. O tratamento com tislelizumab pode aumentar o risco de rejeição de órgão sólido nos recetores de transplante. Os benefícios do tratamento com tislelizumab *versus* o risco de uma possível rejeição, devem ser tidos em consideração nestes doentes.

Reações relacionadas com a perfusão

Foram notificadas reações graves relacionadas com a perfusão (grau 3 ou superior) em doentes a receber tislelizumab isoladamente (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão.

As reações relacionadas com a perfusão devem ser geridas de acordo com as recomendações da Tabela 1 (ver secção 4.2).

Doentes excluídos dos estudos clínicos

Os doentes com alguma das seguintes situações foram excluídos dos estudos clínicos: estado de performance ECOG inicial superior ou igual a 2; metástases cerebrais ativas ou leptomeníngicas; doença autoimune ativa ou história de doença autoimune que possa reincidir; qualquer situação que exija tratamento sistémico com corticosteroides (>10 mg/dia de prednisolona ou equivalente) ou outros imunossuppressores dentro dos 14 dias anteriores ao tratamento em estudo; VIH ativo ou não tratado; portadores de hepatite B ou hepatite C não tratada; antecedente de doença pulmonar intersticial; administração de uma vacina viva dentro dos 14 dias anteriores ao tratamento em estudo; infeção que exija tratamento sistémico dentro dos 14 dias anteriores ao tratamento em estudo; antecedente de hipersensibilidade grave a outro anticorpo monoclonal. Na ausência de dados, tislelizumab deve ser utilizado com precaução nestas populações, após consideração cuidada e individual do potencial benefício/risco.

Doentes com dieta com controlo de sódio

Cada ml deste medicamento contém 0,069 mmol (ou 1,6 mg) de sódio. Este medicamento contém 16 mg de sódio em cada frasco para injetáveis de 10 ml, equivalente a 0,8% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tislelizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, eliminado da circulação por catabolismo. Como tal, não foram realizados estudos formais de interação farmacocinética. Como os anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) ou por outras enzimas que metabolizam medicamentos, não se antecipa que a inibição ou a indução destas enzimas através da administração concomitante de medicamentos afete a farmacocinética de tislelizumab.

A utilização de corticosteroides sistémicos e outros imunossuppressores no início, antes de começar tislelizumab, exceto para doses fisiológicas de corticosteroides sistémicos (10 mg/dia de prednisolona ou equivalente), deve ser evitada devido ao seu potencial de interferir com a atividade farmacodinâmica e eficácia. Contudo, corticosteroides sistémicos e outros imunossuppressores podem ser utilizados após começar tislelizumab para tratar reações adversas relacionadas com o sistema imunitário (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e amamentação

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

Tislelizumab não deve ser usado em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar um método contraceptivo eficaz a não ser que a situação clínica da mulher exija tratamento com tislelizumab. Mulheres com potencial para engravidar devem usar contraceção eficaz (métodos que resultem em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante o tratamento e durante pelo menos 4 meses após a última dose de tislelizumab.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de tislelizumab em mulheres grávidas. Com base no seu mecanismo de ação, tislelizumab pode causar dano ao feto quando administrado a uma mulher grávida.

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com tislelizumab. Contudo, em modelos murinos de gravidez, foi demonstrado que o bloqueio da sinalização de PD-1/PD-L1 perturba a tolerância ao feto e resulta em perda fetal aumentada.

As IgG4 (imunoglobulinas) humanas são conhecidas por atravessar a barreira placentária. Desta forma, sendo tislelizumab uma variante IgG4, tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. As mulheres devem ser advertidas sobre o potencial risco para o feto.

Tislelizumab não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que a situação clínica da mulher exija tratamento com tislelizumab.

Amamentação

Desconhece-se se tislelizumab é excretado no leite humano. Os seus efeitos em recém nascidos/bebés alimentados com leite materno e na produção de leite são igualmente desconhecidos.

Devido ao potencial de Tevimbra para reações adversas graves em recém nascidos/bebés alimentados com leite materno, as mulheres devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento e durante pelo menos 4 meses após a última dose de Tevimbra.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os possíveis efeitos de tislelizumab na fertilidade. Não foram realizados estudos de reprodução e de toxicidade de desenvolvimento com tislelizumab. Com base num estudo de toxicidade de dose repetida a 3 meses, não se verificaram efeitos relevantes nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos em macacos cinomolgo quando tislelizumab foi administrado em doses de 3, 10 ou 30 mg/kg a cada 2 semanas durante 13 semanas (7 administrações da dose) (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tevimbra sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Em alguns doentes, foi notificada fadiga após a administração de tislelizumab (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de tislelizumab em monoterapia é baseada em dados agrupados de 1534 doentes em vários tipos de tumores que receberam 200 mg de tislelizumab a cada 3 semanas. A reação adversa mais frequente foi anemia (29,2%). As reações adversas de grau 3/4 mais frequentes foram anemia (5,0%) e pneumonia (4,2%). 1,17% dos doentes sofreu reações adversas que levaram à morte. As reações adversas que levaram à morte foram pneumonia (0,78%), hepatite (0,13%), pneumonite (0,07%), dispneia (0,07%), diminuição do apetite (0,07%) e trombocitopenia (0,07%). Dos 1534 doentes, 40,1% foram expostos a tislelizumab por mais de 6 meses e 22,2% foram expostos por mais de 12 meses.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas no conjunto de dados agrupados de doentes tratados com Tevimbra em monoterapia (n = 1534) são apresentadas na Tabela 2. As reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecida (a frequência não pode ser estimada através dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 Reações adversas com Tevimbra em monoterapia (N = 1534)

Reações adversas	Categoria de frequência (Todos os graus)
Infeções e infestações	
Pneumonia ¹	Frequentes*
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Anemia ²	Muito frequentes
Trombocitopenia ³	Frequentes*
Neutropenia ⁴	Frequentes
Linfopenia ⁵	Frequentes
Doenças endócrinas	
Hipotiroidismo ⁶	Muito frequentes
Hipertiroidismo ⁷	Frequentes
Tiroidite ⁸	Frequentes
Insuficiência suprarrenal ⁹	Pouco frequentes
Hipofisite ¹⁰	Raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Hiperglicemia ¹¹	Frequentes
Hiponatremia ¹²	Frequentes
Hipocalemia ¹³	Frequentes
Diabetes mellitus ¹⁴	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	
Síndrome de Guillain-Barré	Pouco frequentes**
Afeções oculares	
Uveíte ¹⁵	Pouco frequentes
Cardiopatias	
Miocardite ¹⁶	Pouco frequentes
Pericardite	Raros
Vasculopatias	
Hipertensão ¹⁷	Frequentes

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Tosse	Muito frequentes
Dispneia	Frequentes*
Pneumonite ¹⁸	Frequentes*
Doenças gastrointestinais	
Náuseas	Frequentes
Diarreia ¹⁹	Frequentes
Estomatite ²⁰	Frequentes
Pancreatite ²¹	Pouco frequentes
Colite ²²	Pouco frequentes
Afeções hepatobiliares	
Hepatite ²³	Frequentes*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Erupção cutânea ²⁴	Muito frequentes
Prurido	Muito frequentes
Reações cutâneas graves ²⁵	Raros
Síndrome de Stevens Johnson ²⁶	Desconhecida
Necrólise Epidérmica Tóxica ²⁶	Desconhecida*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Artralgia	Frequentes
Mialgia	Frequentes
Miosite ²⁷	Pouco frequentes
Artrite ²⁸	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias	
Nefrite ²⁹	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Fadiga ³⁰	Muito frequentes
Diminuição do apetite	Muito frequentes*
Exames complementares de diagnóstico	
Aspartato aminotransferase aumentada	Muito frequentes
Alanina aminotransferase aumentada	Muito frequentes
Bilirrubina no sangue aumentada ³¹	Muito frequentes
Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Frequentes
Creatinina no sangue aumentada	Frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Reações relacionadas com a perfusão ³²	Pouco frequentes
¹ Pneumonia inclui os termos preferidos (TP) de pneumonia, infecção do trato respiratório inferior, infecção bacteriana do trato respiratório inferior, pneumonia bacteriana, pneumonia fúngica e pneumonia por pneumocystis jiroveci. ² Anemia inclui os TP de anemia e diminuição da hemoglobina. ³ Trombocitopenia inclui os TP de trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas ⁴ Neutropenia inclui os TP de neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos. ⁵ Linfopenia inclui TP de linfopenia, diminuição da contagem de linfócitos e diminuição da percentagem de linfócitos. ⁶ Hipotireoidismo inclui os TP de hipotireoidismo, diminuição da tiroxina livre, diminuição da tri-iodotironina livre, diminuição da tri-iodotironina, hipotireoidismo primário e diminuição da tiroxina. ⁷ Hipertireoidismo inclui os TP de hipertireoidismo, diminuição da hormona estimuladora da tiroide, aumento da tri-iodotiroxina livre, aumento da tiroxina livre, aumento da tiroxina e aumento da tri-iodotironina. ⁸ Tiroidite inclui os TP de tiroidite, tiroidite autoimune e tiroidite sub-aguda. ⁹ Insuficiência suprarrenal inclui os TP de insuficiência suprarrenal e insuficiência adrenocortical secundária. ¹⁰ Hipofisite inclui os TP de hipopituitarismo. ¹¹ Hiperglicemia inclui of TP de hiperglicemia e aumento da glucose no sangue. ¹² Hiponatremia inclui os TP de hiponatremia e diminuição do sódio no sangue. ¹³ Hipocalemia inclui os TP de hipocalemia e diminuição de potássio no sangue. ¹⁴ Diabetes <i>mellitus</i> inclui os TP de diabetes <i>mellitus</i> , diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 e diabetes autoimune latente em adultos. ¹⁵ Uveíte inclui os TP de uveíte e irite. ¹⁶ Miocardite inclui os TP de miocardite, miocardite mediada pelo sistema imunitário e miocardite autoimune.	

17	Hipertensão inclui os TP de hipertensão, aumento da pressão arterial e hipertensão essencial.
18	Pneumonite inclui os TP de pneumonite, doença pulmonar mediana pelo sistema imunitário, doença pulmonar intersticial e pneumonia em organização.
19	Diarreia inclui os TP de diarreia e movimentos peristálticos frequentes.
20	Estomatite inclui os TP de estomatite, úlceras bucais e úlceras aftosas.
21	Pancreatite inclui os TP de aumento da amilase, aumento da lipase, pancreatite e pancreatite aguda.
22	Colite inclui os TP de colite e enterocolite mediada pelo sistema imunitário.
23	Hepatite inclui os TP de hepatite, função hepática fora do normal, hepatite mediada pelo sistema imunitário, dano no fígado e hepatite autoimune.
24	Erupção cutânea inclui os TP de erupção cutânea, erupção cutânea maculo-papular, eczema, erupção cutânea eritematosa, dermatite, dermatite alérgica, erupção cutânea papular, urticária, eritema, exfoliação cutânea, erupção medicamentosa, erupção cutânea macular, psoríase, erupção cutânea pustular, dermatite acneiforme, erupção cutânea pruriginosa, queratose liquenoide, dermatite das mãos, dermatite mediada pelo sistema imunitário, erupção cutânea folicular, dermatose neutrofílica febril aguda, eritema nodoso e penfigoide.
25	Reação cutânea grave inclui os TP de eritema multiforme.
26	Experiência pós-comercialização.
27	Miosite inclui os TP de miosite e miosite mediada pelo sistema imunitário.
28	Artrite inclui os TP de artrite e artrite mediada pelo sistema imunitário.
29	Nefrite inclui os TP de nefrite, glomerulonefrite focal segmentar e nefrite mediada pelo sistema imunitário.
30	Fadiga inclui os TP de fadiga, astenia, mal-estar e letargia.
31	Bilirrubina sanguínea aumentada inclui os TP de aumento da bilirrubina no sangue, aumento da bilirrubina conjugada, aumento da bilirrubina não conjugada no sangue e hiperbilirrubinemia.
32	Reações relacionadas com a perfusão inclui os TP de reação relacionada com a perfusão e reação de hipersensibilidade relacionada com a perfusão.
	*incluindo desfechos fatais
	**frequência com base nos estudos fora do grupo em monoterapia.

Descrição das reações adversas selecionadas

Os dados abaixo refletem informação das reações adversas significativas para tislelizumab em monoterapia nos estudos clínicos.

Pneumonite imunitária

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu pneumonite relacionada com o sistema imunitário em 4,3% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,3%), grau 2 (2,0%), grau 3 (1,5%), grau 4 (0,3%) e grau 5 (0,2%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 3,2 meses (intervalo: 1,0 dias a 16,5 meses), e a duração mediana do início até resolução foi 6,1 meses (intervalo: 1,0+ dia a 22,8+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 1,8% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 1,8% dos doentes. A pneumonite resolveu em 45,5% dos doentes.

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, a pneumonite ocorreu mais frequentemente em doentes com antecedente de radioterapia torácica prévia (6,3%) do que em doentes que não receberam radioterapia torácica prévia (2,8%).

Hepatite imunitária

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu hepatite relacionada com o sistema imunitário em 1,7% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,1%), grau 2 (0,5%), grau 3 (0,9%), grau 4 (0,1%) e grau 5 (0,1%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 31,0 dias (intervalo: 8,0 dias a 13,1 meses) e a duração mediana do início até resolução foi 2,0 meses (intervalo: 1,0+ dia a 37,9+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,4% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 1,0% dos doentes para hepatite relacionada com o sistema imunitário. A hepatite resolveu em 50,0% dos doentes.

Reações adversas cutâneas imunitárias

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreram reações adversas relacionadas com o sistema imunitário em 1,8% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,4%), grau 2 (0,8%), grau 3 (0,3%) e grau 4 (0,3%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 2,5 meses (intervalo: 7,0 dias a 11,6 meses). A duração mediana do início até resolução foi 11,4 meses (intervalo: 4,0 dias a 34,0+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,3% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,5% dos doentes. As reações adversas cutâneas resolveram em 51,9% dos doentes.

Foram notificados casos de SSJ e NET na experiência pós-comercialização, alguns com desfechos fatais (ver secção 4.2 e 4.4).

Colite imunitária

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu colite relacionada com o sistema imunitário em 0,7% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 2 (0,6%) e grau 3 (0,1%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 6,0 meses (intervalo: 12,0 dias a 14,4 meses) e a duração mediana do início até resolução foi 28,0 dias (intervalo: 9,0 dias a 3,6 meses). Tislelizumab não foi permanentemente descontinuado em nenhum doente e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,6% dos doentes. A colite resolveu em 81,8% dos doentes.

Miosite imunitária/rabdomiólise

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu miosite relacionada com o sistema imunitário /rabdomiólise em 0,9% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,2%), grau 2 (0,3%), grau 3 (0,3%) e grau 4 (0,1%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 1,8 meses (intervalo: 15,0 dias a 17,6 meses), e a duração mediana do início até resolução foi 2,1 meses (intervalo: 5,0 dias a 11,2+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,2% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,7% dos doentes. A miosite/rabdomiólise resolveu em 57,1% dos doentes.

Endocrinopatias imunitárias

Disfunções da tiroide

Hipotiroidismo:

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu hipotiroidismo em 7,6% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (1,4%), grau 2 (6,1%) e grau 4 (0,1%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 3,7 meses (intervalo: 0 dias a 16,6 meses) e a duração mediana do início até resolução foi 15,2 meses. (intervalo: 12,0 dias a 28,6+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab não foi permanentemente descontinuado em nenhum doente e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,4% dos doentes. Hipotiroidismo resolveu em 31,9% dos doentes.

Hipertiroidismo:

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu hipertiroidismo em 0,6% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,1%) e grau 2 (0,3%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 31,0 dias (intervalo: 19,0 dias a 14,5 meses). A duração mediana do início até resolução foi 1,4 meses (intervalo: 22,0 dias a 4,0+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,1% dos doentes e não foi suspenso em nenhum doente. O hipertiroidismo resolveu em 80,0% dos doentes.

Tiroidite:

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu tiroidite em 0,8% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,2%) e grau 2 (0,6%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 2,0 meses (intervalo: 20,0 dias a 20,6 meses). A duração mediana do início até resolução não foi avaliável com base nos dados atualmente disponíveis (intervalo: 22,0 dias a 23,1+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab não foi permanentemente descontinuado em nenhum doente e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,1% dos doentes. A tiroidite resolveu em 16,7% dos doentes.

Insuficiência suprarrenal

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu insuficiência suprarrenal em 0,3% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 2 (0,1%), grau 3 (0,1%) e grau 4 (0,1%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 3,1 meses (intervalo: 1,3 meses a 11,6 meses). A duração mediana do início até resolução não foi avaliável com base nos dados disponíveis no momento (intervalo: 1,0 mês a 6,5+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab não foi permanentemente descontinuado em nenhum doente e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,2% dos doentes. A insuficiência suprarrenal resolveu em 25,0% dos doentes.

Hipofisite

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu hipopituitarismo (grau 2) em 0,1% dos doentes.

Diabetes mellitus tipo 1

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu diabetes *mellitus* tipo 1 em 0,4% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,1%) e grau 3 (0,3%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 2,5 meses (intervalo: 33,0 dias a 13,8 meses). A duração mediana do início até resolução não foi avaliável com base nos dados atualmente disponíveis (intervalo: 4,0 dias a 19,9+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,1% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,1% dos doentes. A diabetes *mellitus* tipo 1 resolveu em 16,7% dos doentes.

Nefrite imunitária e disfunção renal

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu nefrite relacionada com o sistema imunitário e disfunção renal em 0,7% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 2 (0,3%), grau 3 (0,2%) grau 4 (0,1%) e grau 5 (0,1%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 1,2 meses (intervalo: 3,0 dias a 5,8 meses). A duração mediana do início até resolução 1,9 meses (intervalo: 3+ dias a 16,2+ meses). + denota uma observação censurada, com acontecimentos em curso à data da análise. Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,3% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,2% dos doentes. A nefrite imunitária e disfunção renal resolveram em 50,0% dos doentes.

Miocardite imunitária

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreu miocardite relacionada com o sistema imunitário em 0,5% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 1 (0,1%), grau 2 (0,1%), grau 3 (0,2%) e grau 4 (0,1%).

A duração mediana entre a primeira dose e o início do acontecimento foi 1,6 meses (intervalo: 14,0 dias a 6,1 meses), e a duração mediana do início até resolução foi 5,1 meses (intervalo: 4,0 dias a 7,6 meses). Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,3% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,2% dos doentes. A miocardite resolveu em 57,1% dos doentes.

Reações relacionadas com a perfusão

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, ocorreram reações relacionadas com a perfusão em 3,5% dos doentes, incluindo acontecimentos de grau 3 (0,3%). Tislelizumab foi permanentemente descontinuado em 0,1% dos doentes e o tratamento com tislelizumab foi suspenso em 0,5% dos doentes.

Alterações laboratoriais

Em doentes tratados com tislelizumab em monoterapia, a proporção de doentes que teve uma alteração dos valores iniciais para alterações laboratoriais de grau 3 ou 4 foi a seguinte: 0,1% para hemoglobina aumentada, 4,4% para hemoglobina diminuída, 0,9% para leucócitos diminuídos, 8,5% para linfócitos diminuídos, 1,7% para neutrófilos diminuídos, 1,1% para plaquetas diminuídas, 2,0% para alanina aminotransferase aumentada, 0,4% para albumina diminuída, 2,3% para fosfatase alcalina aumentada, 3,2% para aspartato aminotransferase aumentada, 2,2% para bilirrubina aumentada, 2,0% para creatinina cinase aumentada, 0,9% para creatinina aumentada, 0,9% para potássio aumentado, 2,2% para potássio diminuído, 0,1% para sódio aumentado, 5,7% para sódio diminuído.

Imunogenicidade

Dos 1916 doentes avaliados para anticorpos anti-medicação (ADA - *antidrug antibodies*) na dose recomendada de 200 mg uma vez a cada 3 semanas, 18,3% dos doentes testaram positivo para ADA emergentes de tratamento, e foram detetados anticorpos neutralizantes (NAbs - *neutralising antibodies*) em 0,9% dos doentes. A análise farmacocinética populacional mostrou que o estado de ADA era uma covariável estatisticamente significativa na eliminação; contudo, a presença de ADA emergentes de tratamento contra tislelizumab parece não ter impacto clinicamente relevante na farmacocinética ou eficácia.

Entre os doentes avaliados para ADA, foram observadas as seguintes taxas de acontecimentos adversos (AA) na população positiva para ADA comparativamente com a população negativa para ADA, respetivamente: AA grau ≥ 3 50,9% vs. 39,3%, acontecimentos adversos graves (AAG) 37,1% vs. 29,7%, AA que levaram à descontinuação do tratamento 10,8% vs. 10,2%. Doentes que desenvolveram ADA emergentes do tratamento tendiam a ter pior estado de saúde e características de doença no início do estudo que podem confundir a interpretação da análise de segurança. Os dados disponíveis não permitem tirar conclusões sólidas sobre padrões possíveis de reações adversas medicamentosas.

Idosos

Globalmente, não foram observadas diferenças na segurança com tislelizumab em monoterapia entre doentes com idade <65 anos e doentes com idade entre 65 e 74 anos. Dados de doentes com 75 anos de idade e acima são demasiado limitados para tirar conclusões nesta população.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre sobredosagem com tislelizumab. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais e sintomas de reações adversas medicamentosas, e deve ser instituído imediatamente tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo medicamento, Código ATC: L01FF09

Mecanismo de ação

Tislelizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da variante de imunoglobulina G4 (IG4) contra o PD-1, ligando-se ao domínio extracelular do PD-1 humano. Este bloqueia competitivamente a ligação de ambos PD-L1 e PD-L2, inibindo a sinalização negativa mediada pelo PD-1 e melhorando a atividade funcional das células T nos ensaios *in vitro* baseados em células.

Eficácia e segurança clínicas

Carcinoma de células escamosas do esôfago (CCEE)

BGB-A317-302

BGB-A317-302 foi um estudo global de fase III aleatorizado, controlado, aberto, para comparar a eficácia de tislelizumab *versus* quimioterapia em doentes com CCEE irrecorrível, recidivado, localmente avançado ou metastático, que progrediu durante ou após tratamento sistêmico prévio. Os doentes foram incluídos independentemente do nível de expressão do PD-L1 do seu tumor. Quando disponíveis, as amostras recolhidas de tecido tumoral fresco/arquivado foram testadas retrospectivamente para determinação do estado da expressão do PD-L1. A expressão do PD-L1 foi avaliada num laboratório central utilizando o ensaio Ventana PD-L1 (SP263) que identificou marcação PD-L1 em tanto no tumor como em células imunitárias relacionada com o tumor.

O estudo excluiu doentes com tratamento prévio com inibidores anti-PD-1 e invasão do tumor em órgãos adjacentes ao local da doença esofágica (p.ex. aorta ou trato respiratório).

A aleatorização foi estratificada por região geográfica (Ásia [excluindo Japão] *versus* Japão *versus* EUA/UE), ECOG PS (0 *versus* 1) e opção de quimioterapia escolhida pelo médico investigador (ICC) (paclitaxel *versus* docetaxel *versus* irinotecano). A escolha da ICC foi determinada pelo médico investigador antes da aleatorização.

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber 200 mg de tislelizumab a cada 3 semanas ou quimioterapia escolhida pelo médico investigador (ICC – *investigator choice of chemotherapy*), selecionada entre as seguintes, todas administradas por via intravenosa:

- paclitaxel 135 a 175 mg/m² no dia 1, administrado a cada 3 semanas (também em doses de 80 a 100 mg/m² em regime semanal de acordo com as recomendações locais e/ou específicas do país para o tratamento padrão), ou
- docetaxel 75 mg/m² no dia 1, administrado a cada 3 semanas, ou
- irinotecano 125 mg/m² nos dias 1 e 8, administrado a cada 3 semanas.

Os doentes foram tratados com Tevimbra ou com uma das ICC até progressão da doença, conforme avaliação pelo médico investigador de acordo com a versão 1.1 do RECIST, ou até toxicidade inaceitável.

As avaliações do tumor foram realizadas a cada 6 semanas nos primeiros 6 meses e a cada 9 semanas daí em diante.

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a sobrevivência global (SG) na população por intenção de tratar (ITT). Os parâmetros de avaliação secundários de eficácia foram SG no Conjunto de Análise PD-L1 Positivo (*score* PD-L1 do *score* Positivo Combinado estimado visualmente, agora conhecido como *Tumour Area Positivity score* [TAP] [*score* vPD-L1] $\geq 10\%$), taxa de resposta objetiva (TRO), sobrevivência livre de progressão (SLP) e duração de resposta (DoR), conforme avaliação pelo médico investigador de acordo com a v 1.1 do RECIST.

Foram incluídos e aleatorizados um total de 512 doentes para tislelizumab (n = 256) ou ICC (n = 256; paclitaxel [n = 85], docetaxel [n = 53] ou irinotecano [n = 118]). Dos 512 doentes, 142 (27,7%) tinham *score* PD-L1 $\geq 10\%$, 222 (43,4%) tinham *score* PD-L1 $< 10\%$ e 148 (28,9%) tinham estado desconhecido do PD-L1 no início.

As características da população em estudo na avaliação inicial início eram: idade mediana 62 anos (intervalo: 35 a 86), 37,9% com 65 anos de idade ou mais; 84% masculinos; 19% Brancos e 80% Asiáticos; 25% com ECOG PS de 0 e 75% com ECOG PS de 1. Noventa e cinco por cento da população em estudo tinha doença metastática quando entrou no estudo. Todos os doentes tinham recebido pelo menos uma quimioterapia anticancerígena anterior, sendo quimioterapia de combinação baseada em platina em 97% dos doentes.

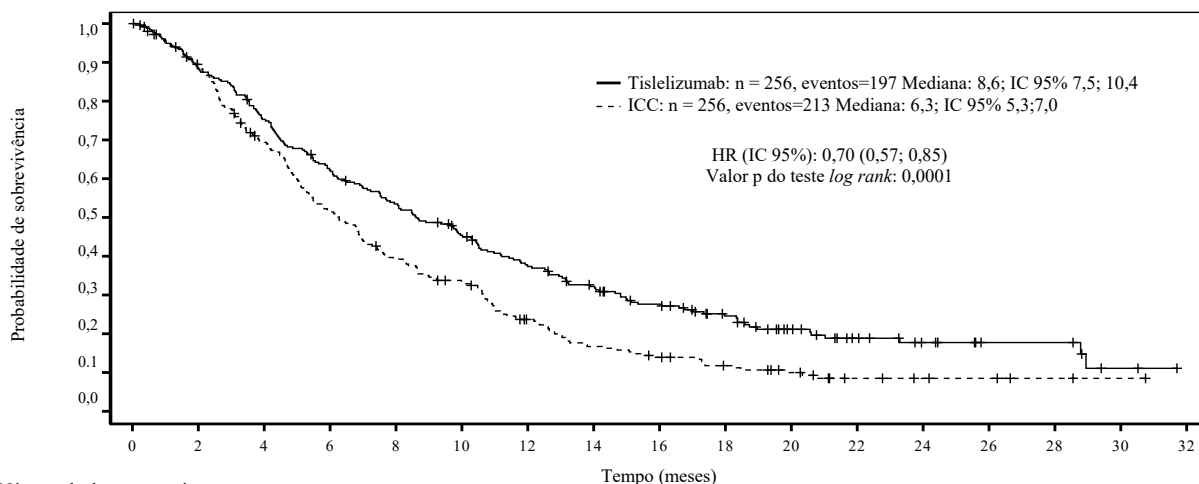
BGB-A317-302 mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na SG em doentes aleatorizados no grupo tislelizumab em comparação com o grupo ICC. Os tempos de acompanhamento medianos pela metodologia reversa de Kaplan-Meier foram 20,8 meses no grupo tislelizumab e 21,1 meses no grupo ICC.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 3 e na Figura 1.

Tabela 3 Resultados de eficácia no BGB-A317-302

Parâmetro de avaliação	Tevimbra (N=256)	Quimioterapia (N=256)
SG		
Mortes, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Mediana (meses) ^a (IC 95%)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%) ^b	0,70 (0,57; 0,85)	
Valor p ^c	P = 0,0001	
SLP avaliada pelo médico investigador^d		
Progressão da doença ou morte, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Mediana (meses) (IC 95%)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,83 (0,67; 1,01)	
TRO confirmado pelo médico investigador^d		
TRO (%) (IC 95%)	15,2 (11,1; 20,2)	6,6 (3,9; 10,4)
RC, n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)
RP, n (%)	34 (13,3)	16 (6,3)
SD, n (%)	81 (31,6)	90 (35,2)
Duração mediana de resposta confirmada pelo médico investigador (meses) (IC 95%)	10,3 (6,5; 13,2)	6,3 (2,8; 8,5)
SG=sobrevivência global; IC=intervalo de confiança; SLP=sobrevivência livre de progressão; TRO=taxa de resposta objetiva; RC=resposta completa; RP=resposta parcial; SD=doença estável		
^a Estimado utilizando o método de <i>Kaplan-Meier</i> .		
^b Baseado no modelo de regressão Cox incluindo tratamento como covariável, e estratificado pelo estado ECOG na avaliação inicial e quimioterapia escolhida pelo médico investigador.		
^c Baseado num teste de <i>log rank</i> unilateral estratificado pelo estado de desempenho ECOG e quimioterapia escolhida pelo médico investigador.		
^d Baseado em análise <i>ad-hoc</i> .		

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier da SG no BGB-A317-302 (conjunto de análise ITT)



Número de doentes em risco:

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

Eficácia e subgrupos do PD-L1:

Numa análise pré-especificada de SG no subgrupo PD-L1 positivo (*score* do PD-L1 $\geq 10\%$), o *hazard ratio* estratificado (HR) da SG foi 0,49 (IC 95%: 0,33 a 0,74), com um valor p do teste de log-rank estratificado, unilateral de 0,0003. A sobrevivência mediana foi 10,0 meses (IC 95%: 8,5 a 15,1 meses) e 5,1 meses (IC 95%: 3,8 a 8,2 meses) para os grupos tislelizumab e ICC, respetivamente.

No subgrupo PD-L1 negativo (*score* do PD-L1 $< 10\%$), o HR estratificado da SG foi 0,83 (IC 95%: 0,62 a 1,12), com sobrevivência global mediana de 7,5 meses (IC 95%: 5,5 a 8,9 meses) e 5,8 meses (IC 95%: 4,8 a 6,9 meses) para os grupos tislelizumab e ICC, respetivamente.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com tislelizumab em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de neoplasias malignas (exceto sistema nervoso central, hematopoético e tecido linfóide) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A PK de tislelizumab foi caracterizada usando uma análise PK populacional com dados de concentração de 2596 doentes com neoplasias malignas avançadas que receberam doses de tislelizumab de 0,5 a 10 mg/kg a cada 2 semanas, 2,0 e 5,0 mg/kg a cada 3 semanas, e 200 mg a cada 3 semanas.

O tempo para atingir 90% do estado estacionário é aproximadamente 84 dias (12 semanas) após doses de 200 mg uma vez a cada 3 semanas, e a PK da taxa de acumulação de tislelizumab em estado estacionário é de aproximadamente 2 vezes.

Absorção

Tislelizumab é administrado por via intravenosa e, como tal, está imediata e completamente biodisponível.

Distribuição

Uma análise farmacocinética populacional indica que o volume de distribuição no estado estacionário é 6,42 l, o que é típico de anticorpos monoclonais com distribuição limitada.

Biotransformação

Espera-se que tislelizumab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através das vias catabólicas.

Eliminação

Com base numa análise farmacocinética populacional, a eliminação de tislelizumab foi 0,153 l/dia com uma variedade interindividual de 26,3% e a semivida geométrica mediana terminal foi de aproximadamente 23,8 dias com um coeficiente de variação (CV) de 31 %.

Linearidade/não-linearidade

Nos regimes de dose de 0,5 mg/kg a 10 mg/kg uma vez a cada 2 ou 3 semanas (incluindo 200 mg uma vez a cada 3 semanas), observou-se que a PK de tislelizumab era linear e que a exposição era proporcional à dose.

Populações especiais

Os efeitos das várias covariáveis na PK de tislelizumab PK foram avaliados em análises PK populacionais. Os fatores seguintes não tiveram efeito clinicamente relevante na exposição ao tislelizumab: idade (intervalo 18 a 90 anos), peso (intervalo 32 a 130 kg), género, raça (Caucasiano, Asiático e outro), compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), compromisso hepático ligeiro a moderado (bilirrubina total ≤ 3 vezes LSN e qualquer AST), e carga tumoral.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos dedicados a tislelizumab em doentes com compromisso renal. Nas análises PK populacionais de tislelizumab, não foram encontradas diferenças clinicamente significativas na eliminação de tislelizumab entre os doentes com compromisso renal ligeiro (CL_{Cr} 60 a 89 ml/min, n = 1046) ou compromisso renal moderado (CL_{Cr} 30 a 59 ml/min, n = 320) e os doentes com função renal normal ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, n=1223). Compromisso renal ligeiro ou moderado não teve efeito na exposição a tislelizumab (ver secção 4.2). Com base no número limitado de doentes com compromisso renal grave (n = 5), o efeito de compromisso renal grave na farmacocinética de tislelizumab não é conclusivo.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos dedicados a tislelizumab em doentes com compromisso hepático. Nas análises PK populacionais de tislelizumab, não foram encontradas diferenças clinicamente significativas na eliminação de tislelizumab entre os doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina \leq LSN e AST $>$ LSN ou bilirrubina $>1,0$ a $1,5$ x LSN e qualquer AST, n = 396) ou compromisso hepático moderado (bilirrubina $>1,5$ a 3 x LSN e qualquer AST; n = 12), em comparação com doentes com função hepática normal (bilirrubina \leq LSN e AST=LSN, n = 2182) (ver secção 4.2). Com base no número limitado de doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina >3 x LSN e qualquer AST, n = 2), desconhece-se o efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética de tislelizumab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de dose repetida em macacos cinomologo com administrações de doses intravenosas de 3, 10, 30 ou 60 mg/kg a cada 2 semanas durante 13 semanas (7 administrações de dose), não foram observadas alterações histopatológicas ou toxicidade relacionada com o tratamento aparente em doses até 30 mg/kg a cada 2 semanas, correspondendo a exposições 4,3 a 6,6 vezes a exposição do ser humano na dose clínica de 200 mg.

Não foram realizados estudos de toxicidade de desenvolvimento e na reprodução ou estudos na fertilidade animal com tislelizumab.

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial de tislelizumab para carcinogenicidade e genotoxicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Citrato de sódio dihidratado
Ácido cítrico monohidratado
Cloridrato de L-histidina monohidratado
L-histidina
Trealose dihidratada
Polissorbato 20
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos.

Após abertura

Uma vez aberto, o medicamento deve ser diluído e perfundido de imediato (ver secção 6.6 para instruções sobre diluição do medicamento antes da administração).

Após preparação da solução para perfusão

Tevimbra não contém conservantes. A estabilidade química e física em utilização foram demonstradas durante 24 horas entre 2°C a 8°C. As 24 horas incluem o armazenamento da solução diluída sob refrigeração (entre 2°C a 8°C) por não mais do que 20 horas, o tempo necessário para voltar à temperatura ambiente (25°C ou abaixo) e o tempo para perfusão completa dentro de 4 horas.

De uma perspetiva microbiológica, a não ser que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Caso não seja usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador. A solução diluída não pode ser congelada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem caixa para proteger da luz.

Condições de conservação após diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 ml de concentrado de Tevimbra são fornecidos num frasco para injetáveis de vidro incolor tipo 1, com uma rolha cinzenta de clorobutilo com revestimento FluroTec e tampa de vedação com um botão *flip-off*.

Tevimbra está disponível em embalagens unitárias contendo 1 frasco para injetáveis e em embalagens multiplas contendo 2 (2 embalagens de 1) frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução diluída para perfusão deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica.

Preparação da solução para perfusão

- São necessários dois frascos para injetáveis de Tevimbra para cada dose.
- Retire os frascos para injetáveis do frigorífico, cuidadosamente para não os agitar.
- Antes da administração inspecione visualmente cada frasco para injetáveis para identificação de partículas e descoloração. O concentrado é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada. Não utilize o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, ou se forem visíveis partículas ou descoloração.
- Inverta cuidadosamente os frascos para injetáveis sem agitar. Retire a solução dos dois frascos para injetáveis (um total de 200 mg em 20 ml) para uma seringa e transfira para um saco de perfusão intravenosa contendo uma solução para injeção de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), para preparar uma solução diluída com uma concentração final entre 2 a 5 mg/ml. Misturar a solução diluída através de inversão suave para evitar a formação de espuma ou cisalhamento excessivo.

Administração

- Administre a solução diluída de Tevimbra por perfusão através de uma linha de administração intravenosa com um filtro de 0,2 ou 0,22 micron, estéril, não pirogénico, com ligação de proteínas baixa em linha ou adicione filtro com uma área de superfície de aproximadamente 10 cm².
- A primeira perfusão deve ser administrada durante 60 minutos. Se for bem tolerada, as perfusões subsequentes podem ser administradas durante 30 minutos.
- Não devem ser coadministrados outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- Tevimbra não deve ser administrado por injeção ou bólus intravenoso.
- A linha intravenosa deve ser enxaguada no final da perfusão.
- Elimine qualquer porção deixada no frasco para injetáveis.
- Os frascos para injetáveis de Tevimbra são apenas para utilização única.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1758/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DE LOTES**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Tevimbra em cada Estado Membro, o TAIM deve acordar com a Autoridade Nacional Competente o conteúdo e formato do Cartão do Doente, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O Cartão do Doente tem como objetivo aumentar a sensibilização dos doentes para os sinais e sintomas relevantes para o reconhecimento/identificação atempadas de potenciais RA relacionadas com o sistema imunitário e avisá-los de quando devem procurar cuidados médicos. Também contém instruções para inserir os contactos do médico e para alertar outros médicos de que o doente está a ser tratado com Tevimbra. O Cartão do Doente destina-se a acompanhar sempre o doente e a ser apresentado a qualquer profissional de saúde que possa ajudar o doente.

O TAIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde Tevimbra está comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores que possam prescrever e utilizar Tevimbra tenham acesso a/recebam o Cartão do Doente através dos profissionais de saúde.

O Cartão do Doente deve incluir os seguintes elementos-chave:

- Descrição dos principais sinais ou sintomas de RA relacionadas com o sistema imunitário (pneumonite, colite, hepatite, endocrinopatias, reações adversas cutâneas imuno-mediadas, nefrite e outras RA imuno-mediadas) e reações relacionadas com a perfusão, e a importância da notificação imediata ao seu médico caso apareçam sintomas.
- A importância de não tentar automedicar quaisquer sintomas sem consultar primeiro o seu profissional de saúde.
- A importância de andar sempre com o Cartão do Doente e de o mostrar aos profissionais de saúde que não o prescritor em todas as visitas médicas (p. ex. profissionais de saúde das urgências).
- Uma mensagem de aviso para informar os profissionais de saúde que tratem o doente em qualquer altura, inclusive em situações de emergência, que o doente está a ser tratado com Tevimbra.
- Um lembrete de que todas as reações adversas a medicamentos (RAM) suspeitas ou conhecidas também podem ser notificadas às autoridades reguladoras locais.
- Os contactos do médico prescritor de Tevimbra.

O Cartão do Doente relembra os doentes dos sintomas-chave que devem ser notificados imediatamente ao médico.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tevimbra 100 mg concentrado para solução para perfusão
tislelizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Também contém: citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico monohidratado, cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, trealose dihidratada, polissorbato 20, água para injetáveis. **Para mais informações consulte o folheto informativo.**

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis
100 mg/10 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após diluição.
Utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar no frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlanda

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1758/001

1 frasco para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tevimbra 100 mg concentrado para solução para perfusão
tislelizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico monohidratado, cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, trealose dihidratada, polissorbato 20, água para injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

Embalagem múltipla: 2 (2 x 1) frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após diluição.
Utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar no frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlanda

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tevimbra 100 mg concentrado para solução para perfusão
tislelizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Também contém: citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico monohidratado, cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, trealose dihidratada, polissorbato 20, água para injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após diluição.
Utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar no frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlanda

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Tevimbra 100 mg concentrado estéril
tislelizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Também contém: citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico monohidratado, cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, trealose dihidratada, polissorbato 20, água para injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

100 mg/10 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IV após diluição
Utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar no frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BeiGene Ireland Limited

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1758/001

1 frasco para injetáveis

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o doente

Tevimbra 100 mg concentrado para solução para perfusão tislelizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- É importante que mantenha o Cartão do Doente consigo durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Tevimbra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tevimbra
3. Como lhe é administrado Tevimbra
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tevimbra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tevimbra e para que é utilizado

Tevimbra é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa tislelizumab. É um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína que funciona reconhecendo e ligando-se a uma substância-alvo específica no organismo denominada recetor de morte programada 1 (PD-1) que se encontra na superfície das células T e B (tipos de glóbulos brancos que formam parte do sistema imunitário, as defesas naturais do organismo). Quando o PD-1 é ativado pelas células cancerígenas pode desativar a atividade das células T. Ao bloquear o PD-1, Tevimbra impede a desativação das células T ajudando o sistema imunitário a lutar contra o cancro.

Tevimbra é utilizado em adultos para tratar:

- Um tipo de cancro do esófago chamado carcinoma de células escamosas do esófago que se espalhou para outras partes do corpo, já foi tratado com terapêutica anticancerígena e não pode ser removido por cirurgia.

Pergunte ao seu médico, caso tenha dúvidas sobre como funciona Tevimbra ou por que motivo este medicamento lhe foi prescrito.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tevimbra

Não lhe deve ser administrado Tevimbra

- se tem alergia a tislelizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Fale com o seu médico caso tenha dúvidas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Tevimbra se tem ou teve:

- doença autoimune (uma situação em que o sistema de defesa do organismo ataca as células normais)
- inflamação do fígado (hepatite) ou outros problemas no fígado

- inflamação dos rins (nefrite)
- pneumonia ou inflamação dos pulmões (pneumonite)
- inflamação do intestino grosso (colite)
- erupção na pele grave
- problemas com glândulas que produzem hormonas (incluindo as glândulas suprarrenais, pituitária e tiroide)
- diabetes *mellitus* tipo 1
- transplante de um órgão sólido
- reação relacionada com a perfusão

Se alguma das condições acima se aplica a si, ou caso tenha dúvidas, fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Tevimbra.

Tenha atenção a efeitos adversos graves

Tevimbra pode ter efeitos indesejáveis graves, que podem por vezes vir a colocar a vida em risco e serem fatais. Fale com o seu médico imediatamente caso tenha algum dos efeitos adversos graves enumerados abaixo, durante o tratamento com Tevimbra:

- inflamação do fígado (hepatite) ou outros problemas no fígado
- inflamação dos rins (nefrite)
- inflamação dos pulmões (pneumonite)
- inflamação do intestino grosso (colite)
- reações na pele graves (incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)): sintomas podem incluir febre, sintomas semelhantes a gripe, erupção na pele, prurido, bolhas na pele ou úlceras na boca ou noutras superfícies húmidas
- problemas em glândulas produtoras de hormonas (especialmente as glândulas suprarrenal, pituitária ou tiroide): sintomas podem incluir ritmo cardíaco elevado, cansaço extremo, aumento de peso ou perda de peso, tonturas ou desmaios, perda de cabelo, sensação de frio, obstipação, dores de cabeça que não passam ou dores de cabeça que não são normais
- diabetes *mellitus* tipo 1
- reação relacionada com a perfusão
- inflamação dos músculos (miosite)
- inflamação do músculo do coração (miocardite)
- inflamação das articulações (artrite)
- distúrbio inflamatório que provoca dor e rigidez muscular, especialmente nos ombros e anca (polimialgia reumática): os sintomas podem incluir dor nos ombros, pescoço, parte superior do braço, nádegas, ancas ou coxas, rigidez em áreas afetadas, dor ou rigidez nos pulsos, cotovelo ou joelhos
- inflamação da membrana à volta do coração (pericardite)
- inflamação dos nervos: os sintomas podem incluir dor, fraqueza e paralisia nas extremidades (síndrome de Guillain-Barré)

- Para mais informações sobre qualquer dos sintomas acima, ver secção 4 (“Efeitos indesejáveis possíveis”). Fale com o seu médico caso tenha alguma dúvida ou preocupação.

Cartão do Doente

Vai também encontrar informações chave deste folheto informativo no Cartão do Doente que lhe foram dados pelo seu médico. É importante que traga sempre consigo o Cartão do Doente e que o mostre a um profissional de saúde em caso de sinais e sintomas que possam indicar reações adversas relacionadas com o sistema imunitário (listadas abaixo em “Tenha atenção a efeitos indesejáveis graves”), para um diagnóstico rápido e um tratamento adequado.

Monitorização durante o tratamento com Tevimbra

O seu médico irá realizar exames regulares (testes à função hepática, testes à função renal, testes imagiológicos radiográficos) antes e durante o tratamento.

O seu médico também irá realizar análises ao sangue regulares antes e durante o tratamento com Tevimbra para monitorizar os níveis de açúcar e de hormonas no sangue. Isto porque os níveis de açúcar e de hormonas podem ser afetados por Tevimbra.

Crianças e adolescentes

Tevimbra não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Tevimbra

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem prescrição médica.

Em particular, informe o seu médico caso esteja a tomar alguns medicamentos que suprimam o seu sistema imunitário, incluindo corticosteroides (como a prednisolona), uma vez que estes medicamentos podem interferir com o efeito de Tevimbra. Contudo, uma vez que tenha começado o tratamento com Tevimbra, o seu médico pode dar-lhe corticosteroides para reduzir quaisquer efeitos indesejáveis que possa vir a ter.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Não lhe deve ser administrado Tevimbra se estiver grávida a não ser que o seu médico lho prescreva. Os efeitos de Tevimbra em mulheres grávidas não são conhecidos, mas é possível que a substância ativa, tislelizumab, possa prejudicar um bebé em gestação.

- Se é uma mulher que pode vir a estar grávida, deve usar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a ser tratada com Tevimbra e durante pelo menos 4 meses após a última dose de Tevimbra.
- Se estiver grávida, pensa que pode estar grávida ou planeia ter um bebé, fale com o seu médico.

Desconhece-se se Tevimbra passa para o leite materno. Não pode ser excluído risco para o bebé em amamentação. Se estiver a amamentar, fale com o seu médico. Não deve amamentar durante o tratamento com Tevimbra e durante pelo menos 4 meses após a última dose de Tevimbra.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tevimbra tem um efeito menor na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Sentir-se cansado ou fraco são efeitos indesejáveis possíveis de Tevimbra. Não conduza ou utilize máquinas após ter utilizado Tevimbra a menos que tenha certeza de que está a sentir-se bem.

Tevimbra contém sódio

Fale com o seu médico se estiver a seguir uma dieta com pouco sódio (pouco sal) antes de utilizar Tevimbra. Este medicamento contém 1,6 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada ml de concentrado. Uma única perfusão de Tevimbra contém 32 mg de sódio em dois frascos para injetáveis de 10 ml. Isto é equivalente a 1,6% da ingestão diária máxima recomendada na dieta para um adulto.

3. Como lhe é administrado Tevimbra

Tevimbra ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica sob a supervisão de um médico experiente.

- A dose diária habitual de Tevimbra é 200 mg, que é administrada por perfusão intravenosa (gota a gota numa veia) a cada 3 semanas.
- A primeira dose de Tevimbra será administrada por perfusão por um período de 60 minutos. Se tolerar bem a primeira dose, a próxima perfusão poderá ser administrada por um período de 30 minutos.
- O seu médico irá decidir quantos tratamentos precisa.

Se faltar a uma administração da dose de Tevimbra

- Ligue ao seu médico imediatamente para remarcar a sua consulta.

- É muito importante que não falte a uma administração da dose deste medicamento.

Se parar o tratamento com Tevimbra

Parar o seu tratamento pode parar o efeito deste medicamento. Não pare o tratamento com Tevimbra a menos que tenha discutido isso com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento ou sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns dos efeitos indesejáveis de Tevimbra podem ser graves (ver lista em “Tenha atenção a efeitos indesejáveis graves” na secção 2. Se tiver algum dos efeitos indesejáveis graves, **fale com o seu médico imediatamente**.

Os efeitos indesejáveis seguintes foram notificados com Tevimbra isoladamente:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Glândula tiroide hipoativa, que pode causar cansaço, ganho de peso, alterações na pele e no cabelo (hipotiroidismo)
- Tosse
- Erupção da pele
- Comichão (prurido)
- Cansaço (fadiga)
- Diminuição do apetite
- Fraqueza, sangramento espontâneo ou hematoma e infeções frequentes, febre, calafrios e dor de garganta (anemia)
- Nível elevados de bilirrubina no sangue, um produto de degradação dos glóbulos vermelhos que pode causar amarelecimento da pele e dos olhos, indicativos de problemas no fígado
- Níveis aumentados da enzima do fígado aspartato aminotransferase no sangue
- Níveis aumentados da enzima do fígado alanina aminotransferase no sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Pneumonia
- Diarreia
- Náuseas
- Sangramento espontâneo ou hematomas (trombocitopenia)
- Infeções frequentes, febre, calafrios, dor de garganta ou úlceras na boca devido a infeções (neutropenia ou linfopenia)
- Enjoos (náuseas), vômitos, perda de apetite, dor no lado direito do estômago, amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, sonolência, urina de cor escura, sangramento ou hematomas mais frequentes que o normal – possíveis sintomas de problemas no fígado (hepatite)
- Dor nas articulações (artralgia)
- Dor muscular (mialgia)
- Falta de ar, tosse ou dor no peito – possíveis sintomas de problemas nos pulmões (pneumonite)
- Fadiga, inchaço na base do pescoço, dor em frente à garganta – possíveis sintomas de problemas na glândula tiroide (tiroidite)
- Nível aumentados de açúcar no sangue, sede, boca seca, necessidade de urinar mais frequentemente, cansaço, aumento do apetite com perda de peso, confusão, náuseas, vômitos, hálito com cheiro frutado, dificuldade em respirar e pele seca ou ruborizada – possíveis sintomas de hiperglicemia
- Cansaço, confusão, espasmos musculares, convulsões (hiponatremia)
- Fraqueza muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco alterado (hipocalcemia)

- Glândula tireóide hiperativa, que pode causar hiperatividade, sudorese, perda de peso e sede (hipertiroidismo)
- Dificuldade em respirar (dispneia)
- Tensão arterial alta (hipertensão)
- Feridas na boca ou úlceras com inflamação das gengivas (estomatite)
- Nível elevado da enzima do fígado alcalina fosfatase no sangue
- Nível elevado da enzima creatina cinase no sangue
- Nível elevado de creatinina no sangue

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Alterações na quantidade e cor da urina, dor enquanto urina, dor nos rins – possíveis sintomas de problemas nos rins (nefrite)
- Diarreia ou mais movimentos intestinais do que o normal, fezes escuras, fezes pegajosas, fezes com sangue ou muco, dor grave ou sensibilidade no estômago – possíveis sintomas de problemas nos intestinos (colite)
- Dor grave na parte superior do estômago, vômitos, febre, sensibilidade no abdômen – possíveis sintomas de problemas no pâncreas (pancreatite)
- Açúcar no sangue aumentado, sentir mais fome ou sede do que o habitual, urinar mais frequentemente do que o normal – possíveis sintomas de diabetes *mellitus*
- Dor nos músculos, rigidez, fraqueza, dor no peito ou cansaço extremo – possíveis sintomas de problemas nos músculos (miosite)
- Dor no peito, batimento cardíaco rápido ou anormal, falta de ar em repouso ou durante atividade física, acumulação de fluídos com inchaço das pernas, tornozelos e pés, cansaço – possíveis sintomas de problemas no coração (miocardite)
- Dor nas articulações, rigidez, inchaço ou vermelhidão, diminuição da amplitude de movimentos das articulações – possíveis sintomas de problemas nas articulações (artrite)
- Vermelhidão nos olhos, dor ou inchaço nos olhos – possíveis sintomas de problemas que afetam a úvea, a camada abaixo da parte branca dos olhos (uveíte)
- Insuficiência supra renal (distúrbio em que as glândulas supra-renais não produzem certas hormonas em quantidade suficiente)
- Inflamação dos nervos: os sintomas podem incluir dor, fraqueza e paralisia nas extremidades (Síndrome de Guillain-Barré)
- Calafrios ou tremores, comichão ou erupção da pele, rubor, falta de ar ou respiração ofegante, tonturas ou febre que pode ocorrer durante a perfusão ou até 24 horas após a perfusão – possíveis sintomas de reação relacionada com a perfusão
- Nível baixo de leucócitos no sangue
- Níveis altos de hemoglobina, potássio e sódio no sangue
- Nível baixo de albumina no sangue

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- Dor no peito, febre, tosse, palpitações - possíveis sintomas de problemas que afetam a membrana à volta do coração (pericardite)
- Dores de cabeça frequentes, alterações da visão (perda de visão ou visão dupla), fadiga e/ou fraqueza, confusão, tensão arterial baixa, tonturas – possíveis sintomas de problemas na glândula pituitária (hipofisite)
- Comichão ou descamação da pele, lesões na pele – possíveis sintomas de reações graves na pele

O uso de Tevimbra deve ser interrompido e um médico deve ser procurado imediatamente se notar algum dos seguintes sintomas:

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Manchas avermelhadas, não elevadas, em forma de alvo ou circulares no tronco, muitas vezes com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos. Estas erupções cutâneas graves podem ser precedidas por febre e sintomas semelhantes aos da gripe (SJS ou NET)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não incluídos neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tevimbra

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro é responsável por armazenar este medicamento e eliminar qualquer produto não utilizado corretamente. A informação seguinte destina-se aos profissionais de saúde.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Tevimbra não contém conservantes. A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 24 horas de 2°C a 8°C. As 24 horas incluem o armazenamento da solução diluída sob refrigeração (de 2°C a 8°C) durante no máximo 20 horas, tempo necessário para atingir a temperatura ambiente (25°C ou abaixo) e o tempo para completar a perfusão dentro de 4 horas.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador. A solução diluída não deve ser congelada.

Não conserve qualquer porção da solução para perfusão não utilizada para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tevimbra

- A substância ativa é tislelizumab. Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 10 mg de tislelizumab.
- Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de tislelizumab em 10 ml de concentrado.

Os outros componentes são citrato de sódio dihidratado (ver secção 2, “Tevimbra contém sódio”), ácido cítrico monohidratado, cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, trealose dihidratada, polissorbato 20 e água para injetáveis.

Qual o aspeto de Tevimbra e conteúdo da embalagem

Tevimbra concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada.

Tevimbra está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis e em embalagens múltiplas contendo 2 (2 embalagens de 1) frascos para injetáveis.

Titular da Autorização da Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Os frascos para injetáveis de Tevimbra são apenas para utilização única. Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de tislelizumab.

A solução diluída para perfusão deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica.

Preparação da solução para perfusão

- São necessários dois frascos para injetáveis de Tevimbra para cada dose.
- Retire os frascos para injetáveis do frigorífico, cuidadosamente para não os agitar.
- Antes da administração inspecione visualmente cada frasco para injetáveis para identificação de partículas e descoloração. O concentrado é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada. Não utilize o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, ou se forem visíveis partículas ou descoloração.
- Inverta cuidadosamente os frascos para injetáveis sem agitar. Retire a solução dos dois frascos para injetáveis (um total de 200 mg em 20 ml) para uma seringa e transfira para um saco de perfusão intravenosa contendo uma solução para injeção de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), para preparar uma solução diluída com uma concentração final entre 2 a 5 mg/ml. Misturar a solução diluída através de inversão suave para evitar a formação de espuma ou cisalhamento excessivo.

Administração

- Administre a solução diluída de Tevimbra por perfusão através de uma linha de administração intravenosa contendo um filtro de 0,2 ou 0,22 micron, estéril, não pirogénico, com ligação de proteínas baixa em linha ou adicione filtro com uma área de superfície de aproximadamente 10 cm².
- A primeira perfusão deve ser administrada durante 60 minutos. Se for bem tolerada, as perfusões subsequentes podem ser administradas durante 30 minutos.
- Não devem ser coadministrados outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- Tevimbra não deve ser administrado por injeção ou bólus intravenoso.
- Tevimbra não contém conservantes. A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 24 horas entre 2°C a 8°C. As 24 horas incluem armazenamento da solução diluída no frigorífico (entre 2°C a 8°C) durante não mais do que 20 horas, o tempo necessário para que volte à temperatura ambiente (25°C e abaixo) e o tempo para completar a perfusão em 4 horas. Do ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de diluição impeça o risco de contaminação microbiológica, o medicamento de ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento em utilização são da responsabilidade do utilizador.
- A solução diluída não deve ser congelada.
- Rejeite qualquer porção não utilizada que fique no frasco para injetáveis.
- A linha intravenosa deve ser enxaguada no final da perfusão.
- Os frascos para injetáveis de Tevimbra são apenas para utilização única.