

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tevimbra 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg tislelitsumabia.

Yksi 10 ml:n injektioampulli sisältää 100 mg tislelitsumabia (100 mg/10 ml).

Tislelitsumabi on Fc-muunnettu, humanisoitu immunoglobuliini G4:n (IgG4) monoklonaalinen vasta-ainevariantti, joka tuotetaan rekombinanteissa kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 0,069 mmol (eli 1,6 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai hieman kellertävä liuos.

Liuoksen pH on noin 6,5 ja osmolaliteetti noin 270–330 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ruokatorven levyepiteelikarsinooma

Tevimbra on tarkoitettu monoterapiana leikattavaksi soveltumattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoitoon aikuispotilaille aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Tevimbra-hoidon aloittaa ja hoitoa valvoo lääkäri, jolla on kokemusta syövän hoidosta.

Annostus

Suosittelun Tevimbra-annos on 200 mg infuusiona laskimoon 3 viikon välein.

Hoidon kesto

Tevimbra-hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee liiallista toksisuutta.

Annoksen viivästyminen tai hoidon lopettaminen (ks. myös kohta 4.4)

Tevimbra-annoksen pienentämistä ei suositella monoterapiassa. Tevimbra-hoito on tauotettava tai lopetettava taulukossa 1 kuvatulla tavalla.

Tarkemmat ohjeet immuunivälitteisten hättäväsikusten hoitoon on kuvattu kohdassa 4.4.

Taulukko 1 Suositellut Tevimbra-hoidon muutokset

Immuunivälitteinen hättäväsikus	Vaikeusaste¹	Tevimbra-hoidon muutos
Pneumoniitti	Aste 2	Tauotetaan. ^{2,3}
	Uusiutunut aste 2; aste 3 tai 4	Lopetetaan pysyvästi. ³
Hepatiitti	ALAT tai ASAT > 3–8 x ULN tai kokonaisbilirubiini > 1,5–3 x ULN	Tauotetaan. ^{2,3}
	ALAT tai ASAT > 8 x ULN tai kokonaisbilirubiini > 3 x ULN	Lopetetaan pysyvästi. ³
Ihottuma	Aste 3	Tauotetaan. ^{2,3}
	Aste 4	Lopetetaan pysyvästi. ³
Vaikeat ihoreaktiot	Epäilty vaikea ihoreaktio, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Tauotetaan. ^{2,3} Jos Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä epäillään, hoitoa ei saa aloittaa uudelleen ennen kuin oireyhtymä tai nekrolyysi on suljettu pois asianmukaisten erikoislääkärin konsultoinnin jälkeen.
	Vahvistettu vaikea ihoreaktio, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Lopetetaan pysyvästi.
Koliitti	Aste 2 tai 3	Tauotetaan. ^{2,3}
	Uusiutunut aste 3; aste 4	Lopetetaan pysyvästi. ³
Myosiitti/rabdomyolyyysi	Aste 2 tai 3	Tauotetaan. ^{2,3}
	Uusiutunut aste 3; aste 4	Lopetetaan pysyvästi. ³
Kilpirauhasen vajaatoiminta	Aste 2, 3 tai 4	Kilpirauhasen vajaatoimintaa voidaan hoitaa korvaushoidolla keskeyttämättä syöpähoitoa.
Kilpirauhasen liikatoiminta	Aste 3 tai 4	Tauotetaan. ² Jos asteen 3 tai 4 häitta on lievittänyt asteeseen ≤ 2 ja on hallinnassa kilpirauhasen liikatoiminnan estohoidolla, Tevimbra-hoidon jatkamista voidaan tarvittaessa harkita kortikosteroidihoidon asteittaisen purkamisen jälkeen. Muussa tapauksessa hoito on lopetettava.
Lisämunuaisten vajaatoiminta	Aste 2	Hoidon tauottamista on harkittava, kunnes häitta on saatu hallintaan hormonikorvaushoidolla.
	Aste 3 tai 4	Tauotetaan. ³ Jos asteen 3 tai 4 häitta on lievittänyt asteeseen ≤ 2 ja on hallinnassa hormonikorvaushoidolla, Tevimbra-hoidon jatkamista voidaan tarvittaessa harkita kortikosteroidihoidon asteittaisen purkamisen jälkeen. Muussa tapauksessa hoito on lopetettava. ³

Hypofysiitti	Aste 2	Hoidon tauottamista on harkittava, kunnes haitta on saatu hallintaan hormonikorvaushoidolla.
	Aste 3 tai 4	Tauotetaan. ^{2,3} Jos asteen 3 tai 4 haitta on lievittänyt asteeseen ≤ 2 ja on hallinnassa hormonikorvaushoidolla, Tevimbra-hoidon jatkamista voidaan tarvittaessa harkita kortikosteroidihoidon asteittaisen purkamisen jälkeen. Muussa tapauksessa hoito on lopetettava. ³
Tyypin 1 diabetes	Tyypin 1 diabetes, johon liittyy asteen ≥ 3 hyperglykemia (glukoosi >250 mg/dl tai $> 13,9$ mmol/l) tai johon liittyy ketoasidoosi	Tauotetaan. Jos asteen 3 tai 4 haitta on lievittänyt insuliinihoidolla asteeseen ≤ 2 , Tevimbra-hoidon jatkamista voidaan tarvittaessa harkita, kun diabetes on saatu hyvään hoitotasapainoon. Muussa tapauksessa hoito on lopetettava.
Nefriitti ja siihen liittyvä munuaisten toimintahäiriö	Aste 2 (kreatiniini $> 1,5-3$ x lähtöarvo tai $> 1,5-3$ x ULN)	Tauotetaan. ^{2,3}
	Aste 3 (kreatiniini > 3 x lähtöarvo tai $> 3-6$ x ULN) tai aste 4 (kreatiniini > 6 x ULN)	Lopetetaan pysyvästi. ³
Myokardiitti	Aste 2, 3 tai 4	Lopetetaan pysyvästi. ³
Neurologiset toksisuudet	Aste 2	Tauotetaan. ^{2,3}
	Aste 3 tai 4	Lopetetaan pysyvästi. ³
Pankreatiitti	Asteen 3 pankreatiitti tai asteen 3 tai 4 seerumin amylaasi- tai lipaasiarvon suureneminen (> 2 x ULN)	Tauotetaan. ^{2,3}
	Aste 4	Lopetetaan pysyvästi. ³
Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset	Aste 3	Tauotetaan. ^{2,3}
	Uusiutunut aste 3; aste 4	Lopetetaan pysyvästi. ³
Muut haittavaikutukset		
Infuusioreaktiot	Aste 1	Esilääkitystä myöhempien infuusioreaktioiden estämiseksi on harkittava. Infusionopeutta hidastetaan 50 %:lla.
	Aste 2	Infuusio keskeytetään. Infuusiota jatketaan, jos haitta häviää tai lievittyy asteeseen 1, ja infusionopeutta hidastetaan 50 %:lla.
	Aste 3 tai 4	Lopetetaan pysyvästi.
ALAT = alaniiniaminotransferaasi, ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, ULN = viitealueen yläraja		
¹ Toksisuusasteet perustuvat NCI-CTCAE v4.0 -kriteereihin (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versio 4.0). Hypofysiitin aste perustuu NCI-CTCAE v5.0 -kriteereihin.		
² Hoitoa jatketaan, jos haitta on korjautunut kokonaan tai osittain (asteeseen 0–1) sen jälkeen, kun kortikosteroidihoito on asteittain purettu vähintään 1 kuukauden aikana. Hoito lopetetaan pysyvästi, jos haitta ei ole korjautunut kokonaan eikä osittain 12 viikon kuluessa kortikosteroidihoidon aloittamisesta tai jos prednisoniannosta ei voida pienentää tasolle ≤ 10 mg/vrk (tai vastaavalle tasolle) 12 viikon kuluessa kortikosteroidihoidon aloittamisesta.		
³ 1–2 mg/kg/vrk aloitusannos prednisonia tai vastaava hoito ja sen jälkeen hoidon asteittainen purku tasolle ≤ 10 mg/vrk (tai vastaavalle tasolle) vähintään 1 kuukauden aikana on suositeltavaa lukuun ottamatta pneumoniittia, johon suositeltava aloitusannos on 2–4 mg/kg/vrk.		

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Tevimbra-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät

≥ 65-vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on liian vähän tietoa annostelusuositusten antamiseksi kyseiselle populaatiolle (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on liian vähän tietoa annostelusuositusten antamiseksi kyseiselle populaatiolle (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Tevimbra on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon. Tevimbra on annettava infuusiona, eikä sitä saa antaa laskimoon nopeana injektiona / kertaluonteisena bolusinjektiona. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Ensimmäinen infuusio on annettava 60 minuutin kestoisena. Jos potilas sietää sen hyvin, seuraavat infuusioid voidaan antaa 30 minuutin kestoisina. Infuusio on annettava infuusioletkulla, jossa on steriili, pyrogeeniton, heikosti proteiinia sitova 0,2 tai 0,22 mikrometrin kiinteä (in-line) tai irrallinen (add-on) suodatin.

Muita lääkevalmisteita ei saa sekoittaa samassa infuusioletkussa eikä antaa samalla infuusioletkulla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Potilaskortti

Tevimbra-hoitoa saaville potilaille on annettava potilaskortti, jossa kerrotaan immuunivälitteisten haittavaikutusten riskeistä Tevimbra-hoidon aikana (ks. myös pakkausseloste).

Lääkkeen määrääjän on keskusteltava potilaan kanssa Tevimbra-hoidon aikaisten immuunivälitteisten haittavaikutusten riskeistä.

Immuunivälitteiset haittavaikutukset

Tislelitsumabihoiton aikana on ilmoitettu immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, myös kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Valtaosa tapauksista lievittyi, kun tislelitsumabihoito keskeytettiin ja potilaalle annettiin kortikosteroideja ja/tai elintoimintoja tukevaa hoitoa. Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on ilmoitettu myös viimeisen tislelitsumabiannoksen jälkeen. Immuunivälitteiset haittavaikutukset voivat vaikuttaa samanaikaisesti useaan elinjärjestelmään.

Jos immuunivälitteistä haittavaikutusta epäillään, synn vahvistamiseksi tai muiden syiden (myös infektion) poissulkemiseksi on tehtävä riittävä arviointi. Tislelitsumabihoito on tauotettava ja potilaalle on annettava kortikosteroideja haittavaikutuksen vaikeusasteen perusteella (ks. kohta 4.2). Kliinisistä tutkimuksista saatujen suppeiden tietojen perusteella muiden systeemisten immunosuppressanttien antoa voidaan harkita, jos immuunivälitteistä haittavaikutusta ei saada hallintaan kortikosteroideilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Jos haitta korjautuu asteeseen ≤ 1 , aloitetaan kortikosteroidihoidon asteittainen purku ja sitä jatketaan vähintään 1 kuukauden ajan.

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu immuunivälitteistä pneumoniittia, myös kuolemaan johtaneita tapauksia. Potilaita on seurattava pneumoniitin oireiden ja löydösten varalta. Jos pneumoniittia epäillään, potilaalle on tehtävä kuvantamistutkimus ja infektioperäiset ja tautiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Immuunivälitteisen pneumoniitin yhteydessä on tehtävä taulukossa 1 suositellut hoitomuutokset (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen hepatiitti

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu immuunivälitteistä hepatiittia, myös kuolemaan johtaneita tapauksia. Potilaita on seurattava hepatiitin oireiden ja löydösten ja maksatoiminnan muutosten varalta. Maksan toimintakokeet on tehtävä lähtötilanteessa ja määräajoin hoidon aikana.

Immuunivälitteisen hepatiitin yhteydessä on tehtävä taulukossa 1 suositellut hoitomuutokset (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteiset ihoreaktiot

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu immuunivälitteistä ihottumaa tai dermatiittia. Potilaita on seurattava epäilyjen ihoreaktioiden varalta, ja muut syyt on suljettava pois. Tislelitsumabihoito on tauotettava tai lopetettava pysyvästi ihoon kohdistuvan haittavaikutuksen vaikeusasteen perusteella taulukon 1 suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita, kuten monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme (EM)), Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), joista jotkut ovat johtaneet kuolemaan (katso kohta 4.8). Potilaita on seurattava vaikeiden ihoreaktioiden oireiden ja löydösten varalta (esim. ennakko-oireena kuume, flunssankaltaiset oireet, limakalvomutokset tai etenevä ihottuma), ja muut syyt on suljettava pois. Jos vaikeaa ihoreaktiota epäillään, tislelitsumabihoito on tauotettava ja potilas on ohjattava erikoissairaanhoidon arviointia ja hoitoa varten. Jos vaikea ihoreaktio vahvistetaan, tislelitsumabihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen koliitti

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu immuunivälitteistä koliittia, johon on usein liittynyt ripuli. Potilaita on seurattava koliitin oireiden ja löydösten varalta. Infektioperäiset ja tautiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Immuunivälitteisen koliitin yhteydessä on tehtävä taulukossa 1 suositellut hoitomuutokset (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteiset endokrinopatiat

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu immuunivälitteisiä endokrinopatioita, mukaan lukien kilpirauhasen häiriöitä, lisämunuaisten vajaatoimintaa, hypofysiittia ja tyypin 1 diabetesta. Nämä voivat vaatia elintoimintoja tukevaa hoitoa umpierityshäiriön tyypistä riippuen. Immuunivälitteiset endokrinopatiat voivat vaatia pitkäaikaista hormonikorvaushoitoa.

Immuunivälitteisten endokrinopatioiden yhteydessä on tehtävä taulukossa 1 suositellut hoitomuutokset (ks. kohta 4.2).

Kilpirauhasen häiriöt

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu kilpirauhasen häiriöitä, mukaan lukien tyreoidiittia sekä kilpirauhasen vajaatoimintaa ja liikatoimintaa. Potilaita on seurattava kilpirauhasen toiminnan muutosten varalta ja kilpirauhasen häiriöiden kliinisten oireiden ja löydösten varalta (hoidon alkaessa, säännöllisesti hoidon aikana ja lisäksi tarvittaessa kliinisen arvioinnin perusteella). Kilpirauhasen vajaatoimintaa voidaan hoitaa korvaushoidolla keskeyttämättä syöpähoitoa ja käyttämättä kortikosteroideja. Kilpirauhasen liikatoimintaa voidaan hoitaa oireenmukaisesti (ks. kohta 4.2).

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu lisämunuaisten vajaatoimintaa. Potilaita on seurattava lisämunuaisten vajaatoiminnan oireiden ja löydösten varalta. Lisämunuaisten toiminnan ja hormonipitoisuuksien seuranta on harkittava. Kortikosteroideja ja hormonikorvaushoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Hypofysiitti

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu hypofysiittia. Potilaita on seurattava hypofysiitin / aivolisäkkeen vajaatoiminnan oireiden ja löydösten varalta. Aivolisäkkeen toiminnan ja hormonipitoisuuksien seuranta on harkittava. Kortikosteroideja ja hormonikorvaushoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Tyypin 1 diabetes

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu tyypin 1 diabetesta, mukaan lukien diabeettista ketoasidoosia. Potilaita on seurattava hyperglykemian ja muiden diabeteksen oireiden ja löydösten varalta. Tyypin 1 diabetesta on hoidettava insuliinilla. Jos potilaalla on vaikea (asteen ≥ 3) hyperglykemia tai ketoasidoosi, tislelitsumabihoito on tauotettava ja potilaalle on annettava antihyperglykeemistä hoitoa (ks. kohta 4.2). Tislelitsumabihoitoa voidaan jatkaa, kun diabetes on saatu hyvään hoitotasapainoon.

Immuunivälitteinen nefriitti ja siihen liittyvä munuaisten toimintahäiriö

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu immuunivälitteistä nefriittia ja siihen liittyvää munuaisten toimintahäiriötä. Potilaita on seurattava munuaistoiminnan muutosten (seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemisen) varalta, ja muut munuaisten toimintahäiriön syyt on suljettava pois.

Immuunivälitteisessä nefriitissä ja siihen liittyvässä munuaisten toimintahäiriön yhteydessä on tehtävä taulukossa 1 suositellut hoitomuutokset (ks. kohta 4.2).

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

Tislelitsumabia saaneilla on ilmoitettu myös seuraavia kliinisesti merkittäviä immuunivälitteisiä haittavaikutuksia: myosiitti, myokardiitti, artriitti, polymyalgia rheumatica, perikardiitti ja Guillain–Barrén oireyhtymä (ks. kohta 4.8).

Kyseisten muiden immuunivälitteisten haittavaikutusten yhteydessä on tehtävä taulukossa 1 suositellut hoitomuutokset (ks. kohta 4.2).

Kiinteän elinsiirteen hyljintä

Kiinteiden elinsiirteiden hyljintää on ilmoitettu PD-1:n estäjillä hoidetuilla potilailla markkinoilletulon jälkeen. Tislelitsumabihoito voi suurentaa kiinteän elinsiirteiden hyljintäriskiä. Tislelitsumabihoitoon hyöty verrattuna mahdollisen elinsiirteiden hyljinnän riskiin on otettava huomioon kyseisillä potilailla.

Infuusioreaktiot

Tislelitsumabimonoterapiaa saaneilla potilailla on ilmoitettu vaikeita infuusioreaktioita (\geq aste 3) (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava infuusioreaktioiden oireiden ja löydösten varalta.

Infuusioreaktioiden yhteydessä on tehtävä taulukossa 1 suositellut hoitomuutokset (ks. kohta 4.2).

Potilaat, jotka suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli jokin seuraavista tiloista: ECOG-toimintakykyluokka lähtötilanteessa ≥ 2 ; aktiiviset aivo- tai leptomeningeaaliset metastaasit; aktiivinen autoimmuunitauti tai taustalla autoimmuunitauti, joka voi uusiutua; mikä tahansa tila, joka oli vaatinut systeemistä hoitoa joko kortikosteroideilla (> 10 mg/vrk prednisonia tai vastaava hoito) tai muilla immunosuppressanteilla tutkimushoitoa edeltävien 14 vuorokauden aikana; aktiivinen tai hoitamaton HIV; hoitamaton hepatiitti B tai hepatiitti C; taustalla interstitiaalinen keuhkosairaus; elävän rokotteen anto tutkimushoitoa edeltävien 14 vuorokauden aikana; infektio, joka oli vaatinut systeemistä hoitoa tutkimushoitoa edeltävien 14 vuorokauden aikana; taustalla vaikea yliherkkyys jollekin muulle monoklonaaliselle vasta-aineelle. Tietojen puutteen takia tislelitsumabia on käytettävä varoen kyseisissä populaatioissa mahdollisten hyötyjen ja riskien huolellisen yksilöllisen harkinnan jälkeen.

Potilaat, joilla on ruokavalion natriumrajoitus

Yksi ml tätä lääkevalmistetta sisältää 0,069 mmol (eli 1,6 mg) natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää 16 mg natriumia per 10 ml:n injektioipullo, joka vastaa 0,8 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tislelitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka poistuu verenkierrosta kataboloitumalla. Varsinaisia muodollisia farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Monoklonaaliset vasta-aineet eivät metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien (CYP-entsyymien) eivätkä muiden lääkeainemetaboliaan osallistuvien entsyymien välityksellä. Muiden samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden inhiboiva tai indusoiva vaikutus näiden entsyymien toimintaan ei siis todennäköisesti vaikuta tislelitsumabin farmakokinetiikkaan.

Systeemisten kortikosteroidien ja muiden immunosuppressanttien käyttöä on vältettävä lähtötilanteessa ennen tislelitsumabihoitoa aloittamista lukuun ottamatta systeemisten kortikosteroidien fysiologisia annoksia (10 mg/vrk prednisonia tai vastaava hoito), sillä ne saattavat häiritä tislelitsumabin farmakodynaamista aktiivisuutta ja tehoa. Systeemisiä kortikosteroideja ja muita immunosuppressantteja voidaan kuitenkin käyttää tislelitsumabihoitoa aloittamisen jälkeen immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy

Tislelitsumabia ei pidä käyttää sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa tislelitsumabilla. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä (menetelmät, joihin liittyyvä raskausprosentti on alle 1 %) tislelitsumabihoitoa aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Tietoja tislelitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole saatavilla. Vaikutusmekanismin perusteella tislelitsumabin anto raskaana olevalle naiselle voi aiheuttaa haittaa sikiölle.

Eläimillä ei ole tutkittu tislelitsumabin vaikutusta lisääntymiseen. Hiiren tiineysmalleissa on kuitenkin osoitettu, että PD-1/PD-L1-signalointireitin estyminen häiritsee toleranssia sikiötä kohtaan, mikä lisää sikiökuolemia.

Ihmisen G4-immunoglobuliinien (IgG4) tiedetään läpäisevän istukan, ja koska tislelitsumabi on IgG4-variantti, tislelitsumabi voi kulkeutua äidistä kehittyvään sikiöön. Naisille on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Tislelitsumabia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa tislelitsumabilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tislelitsumabi ihmisen rintamaitoon. Sen vaikutuksia rintaruokittuihin vastasyntyneisiin/imeväisiin ja maidontuotantoon ei myöskään tunneta.

Tevimbra-valmisteen aiheuttamien, rintaruokittuihin vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvien vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi naisia on ohjeistettava olemaan imettämättä Tevimbra-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen Tevimbra-annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Tislelitsumabin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla kliinisiä tietoja. Tislelitsumabilla ei ole tehty lisääntymis- eikä kehitystoksisuusutkimuksia. Kolme kuukautta kestäneessä, toistuvaisannoksilla tehdyssä toksisuusutkimuksessa ei havaittu merkittäviä vaikutuksia uros- eikä naaraspuolisten jaavanmakakien lisääntymiselimiin, kun tislelitsumabia annettiin 3, 10 tai 30 mg/kg 2 viikon välein 13 viikon ajan (7 antokertaa) (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tevimbra-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillain potilailla on ilmoitettu väsymystä tislelitsumabin annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tislelitsumabimonoterapian turvallisuus perustuu yhdistettyihin tietoihin 1 534 potilaasta, joilla oli erityyppisiä kasvaimia ja jotka saivat 200 mg tislelitsumabia 3 viikon välein. Yleisin haittavaikutus oli anemia (29,2 %). Yleisimmät asteen 3/4 haittavaikutukset olivat anemia (5,0 %) ja keuhkokuume (4,2 %). Potilaista 1,17 %:lle kehittyi haittavaikutus, joka johti kuolemaan. Kuolemaan johtaneet haittavaikutukset olivat keuhkokuume (0,78 %), hepatiitti (0,13 %), pneumoniitti (0,07 %), hengenahdistus (0,07 %), ruokahalun heikentyminen (0,07 %) ja trombosytopenia (0,07 %). 1 534 potilaasta 40,1 % altistui tislelitsumabille yli 6 kuukauden ajan ja 22,2 % yli 12 kuukauden ajan.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 esitetään haittavaikutukset, joita on ilmoitettu Tevimbra-monoterapiaa saaneiden potilaiden (n = 1 534) yhdistetyssä tietoaaineistossa. Haittavaikutukset esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutuksen yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutukset Tevimbra-monoterapiassa (N = 1 534)

Haittavaikutukset	Yleisyys (kaikki asteet)
Infektiot	
Keuhkokuume ¹	Yleinen*
Veri ja imukudos	
Anemia ²	Hyvin yleinen
Trombosytopenia ³	Yleinen*
Neutropenia ⁴	Yleinen
Lymfopenia ⁵	Yleinen
Umpieritys	
Kilpirauhasen vajaatoiminta ⁶	Hyvin yleinen
Kilpirauhasen liikatoiminta ⁷	Yleinen
Tyreoidiitti ⁸	Yleinen
Lisämunaisten vajaatoiminta ⁹	Melko harvinainen
Hypofysiitti ¹⁰	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyperglykemia ¹¹	Yleinen
Hyponatremia ¹²	Yleinen
Hypokalemia ¹³	Yleinen
Diabetes ¹⁴	Melko harvinainen
Hermosto	
Guillain-Barrén oireyhtymä	Melko harvinainen**
Silmät	
Uveiitti ¹⁵	Melko harvinainen
Sydän	
Myokardiitti ¹⁶	Melko harvinainen
Perikardiitti	Harvinainen
Verisuonisto	
Hypertensio ¹⁷	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yskä	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	Yleinen*
Pneumoniitti ¹⁸	Yleinen*
Ruoansulatuselimistö	
Pahoinvointi	Yleinen
Ripuli ¹⁹	Yleinen
Stomatiitti ²⁰	Yleinen
Pankreatiitti ²¹	Melko harvinainen
Koliitti ²²	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	
Hepatiitti ²³	Yleinen*

Iho ja ihonalainen kudos	
Ihottuma ²⁴	Hyvin yleinen
Kutina	Hyvin yleinen
Vaikea ihoreaktio ²⁵	Harvinainen
Stevens–Johnsonin oireyhtymä ²⁶	Tuntematon
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ²⁶	Tuntematon*
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Nivelkipu	Yleinen
Lihaskipu	Yleinen
Myosiitti ²⁷	Melko harvinainen
Artriitti ²⁸	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	
Nefriitti ²⁹	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Väsytys ³⁰	Hyvin yleinen
Ruokahalun heikentyminen	Hyvin yleinen*
Tutkimukset	
ASAT-arvon suureneminen	Hyvin yleinen
ALAT-arvon suureneminen	Hyvin yleinen
Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen ³¹	Hyvin yleinen
Veren AFOS-pitoisuuden suureneminen	Yleinen
Veren kreatiniiniarvon suureneminen	Yleinen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Infuusioreaktio ³²	Melko harvinainen
¹ Keuhkokuume sisältää seuraavat haittavaikutustermit: keuhkokuume, alahengitystieinfektio, alahengitysteiden bakteeri-infektio, bakteeriperäinen keuhkokuume, sieniperäinen keuhkokuume ja <i>pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuume. ² Anemia sisältää seuraavat haittavaikutustermit: anemia ja hemoglobiiniarvon pieneneminen. ³ Trombosytopenia sisältää seuraavat haittavaikutustermit: trombosytopenia ja trombosyyttiärvon pieneneminen. ⁴ Neutropenia sisältää seuraavat haittavaikutustermit: neutropenia ja neutrofiiliarvon pieneneminen. ⁵ Lymfopenia sisältää seuraavat haittavaikutustermit: lymfopenia, lymfosyyttiärvon pieneneminen ja lymfosyyttien prosenttiosuuden pieneneminen. ⁶ Kilpirauhasen vajaatoiminta sisältää seuraavat haittavaikutustermit: kilpirauhasen vajaatoiminta, vapaan tyroksiinin pitoisuuden pieneneminen, vapaan trijodityroniinin pitoisuuden pieneneminen, trijodityroniinin pitoisuuden pieneneminen, primaarinen kilpirauhasen vajaatoiminta ja tyroksiinipitoisuuden pieneneminen. ⁷ Kilpirauhasen liikatoiminta sisältää seuraavat haittavaikutustermit: kilpirauhasen liikatoiminta, veren TSH-pitoisuuden pieneneminen, vapaan trijodityroniinin pitoisuuden suureneminen, vapaan tyroksiinin pitoisuuden suureneminen, tyroksiinipitoisuuden suureneminen ja trijodityroniinin pitoisuuden suureneminen. ⁸ Tyreoidiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: tyreoidiitti, autoimmunityreoidiitti ja subakuutti tyreoidiitti. ⁹ Lisämunuaisten vajaatoiminta sisältää seuraavat haittavaikutustermit: lisämunuaisten vajaatoiminta ja sekundaarinen lisämunuaiskuoren vajaatoiminta. ¹⁰ Hypofysiitti sisältää seuraavan haittavaikutustermin: aivolisäkkeen vajaatoiminta. ¹¹ Hyperglykemia sisältää seuraavat haittavaikutustermit: hyperglykemia ja veren glukoosipitoisuuden suureneminen. ¹² Hyponatremia sisältää seuraavat haittavaikutustermit: hyponatremia ja veren natriumpitoisuuden pieneneminen. ¹³ Hypokalemia sisältää seuraavat haittavaikutustermit: hypokalemia ja veren kaliumpitoisuuden pieneneminen. ¹⁴ Diabetes sisältää seuraavat haittavaikutustermit: diabetes, tyypin 1 diabetes ja latentti autoimmuniidiabetes aikuisilla. ¹⁵ Uveiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: uveiitti ja iriitti. ¹⁶ Myokardiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: myokardiitti, immuunivälitteinen myokardiitti ja autoimmuniimykardiitti. ¹⁷ Hypertensio sisältää seuraavat haittavaikutustermit: hypertensio, verenpaineen kohoaminen ja essentiaalinen hypertensio. ¹⁸ Pneumoniitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: pneumoniitti, immuunivälitteinen keuhkosairaus, interstitiaalinen keuhkosairaus ja organisoituvaa keuhkokuume.	

- ¹⁹ Ripuli sisältää seuraavat haittavaikutustermit: ripuli ja tihentynyt suolen toiminta.
- ²⁰ Stomatiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: stomatiitti, suun haavaumat ja aftahaavaumat.
- ²¹ Pankreatiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: amylaasiarvon suureneminen, lipaasiarvon suureneminen, pankreatiitti ja akuutti pankreatiitti.
- ²² Koliitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: koliitti ja immuunivälitteinen enterokoliitti.
- ²³ Hepatiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: hepatiitti, poikkeava maksatoiminta, immuunivälitteinen hepatiitti, maksavaurio ja autoimmuunihepatiitti.
- ²⁴ Ihottuma sisältää seuraavat haittavaikutustermit: ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, punoittava ihottuma, dermatiitti, allerginen dermatiitti, papulaarinen ihottuma, nokkosihottuma, punoitus, ihon kesiminen, lääkeaineihottuma, makulaarinen ihottuma, psoriaasi, pustulaarinen ihottuma, aknea muistuttava dermatiitti, kutiava ihottuma, likenoidi keratoosi, käsien dermatiitti, immuunivälitteinen dermatiitti, follikulaarinen ihottuma, akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi, kyhmyruusu ja pemfigoidi.
- ²⁵ Vaikea ihoreaktio sisältää seuraavan haittavaikutustermin: monimuotoinen punavihoittuma (erythema multiforme).
- ²⁶ Markkinoille tulon jälkeinen kokemus.
- ²⁷ Myosiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: myosiitti ja immuunivälitteinen myosiitti.
- ²⁸ Artriitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: artriitti ja immuunivälitteinen artriitti.
- ²⁹ Nefriitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: nefriitti, fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi ja immuunivälitteinen nefriitti.
- ³⁰ Väsymys sisältää seuraavat haittavaikutustermit: väsymys, astenia, huonovointisuus ja letargia.
- ³¹ Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen sisältää seuraavat haittavaikutustermit: veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen, konjugoituneen bilirubiinin pitoisuuden suureneminen, konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuden suureneminen ja hyperbilirubinemia.
- ³² Infuusioreaktio sisältää seuraavat haittavaikutustermit: infuusioreaktio ja infuusion liittyvä yliherkkyysoireaktio.
- *sisältää kuolemaan johtaneet tapaukset
- **yleisyys perustuu muihin tutkimuksiin kuin monoterapiatutkimusten yhdistettyihin tietoaisteisiin

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavat tiedot kuvaavat tislelitsumabimonoterapian merkittäviä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa.

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Immuunivälitteistä pneumoniittia esiintyi 4,3 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,3 %), asteen 2 (2,0 %), asteen 3 (1,5 %), asteen 4 (0,3 %) ja asteen 5 (0,2 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 3,2 kk (vaihteluväli: 1,0 vrk – 16,5 kk) ja ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani 6,1 kk (vaihteluväli: 1,0+ vrk – 22,8+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 1,8 %:lla potilaista ja tauotettiin 1,8 %:lla potilaista. Pneumoniitti korjautui 45,5 %:lla potilaista.

Tislelitsumabia monoterapiana saaneilla potilailla pneumoniittia esiintyi enemmän aiemmin rintakehän sädehoitoa saaneilla potilailla (6,3 %) verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet rintakehän sädehoitoa (2,8 %).

Immuunivälitteinen hepatiitti

Immuunivälitteistä hepatiittia esiintyi 1,7 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,1 %), asteen 2 (0,5 %), asteen 3 (0,9 %), asteen 4 (0,1 %) ja asteen 5 (0,1 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 31,0 vrk (vaihteluväli: 8,0 vrk – 13,1 kk) ja ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani 2,0 kk (vaihteluväli: 1,0+ vrk – 37,9+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Immuunivälitteisen hepatiitin takia tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,4 %:lla potilaista ja tauotettiin 1,0 %:lla potilaista. Hepatiitti korjautui 50,0 %:lla potilaista.

Immuunivälitteiset ihoreaktiot

Immuunivälitteisiä ihoreaktioita esiintyi 1,8 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,4 %), asteen 2 (0,8 %), asteen 3 (0,3 %) ja asteen 4 (0,3 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,5 kk (vaihteluväli: 7,0 vrk – 11,6 kk). Ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani oli 11,4 kk (vaihteluväli: 4,0 vrk – 34,0+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,3 %:lla potilaista ja tauotettiin 0,5 %:lla potilaista. Ihoreaktiot korjautuivat 51,9 %:lla potilaista.

SJS- ja TEN-tapauksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Jotkin näistä ovat johtaneet kuolemaan (katso kohdat 4.2 ja 4.4).

Immuunivälitteinen koliitti

Immuunivälitteistä koliittia esiintyi 0,7 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 2 (0,6 %) ja asteen 3 (0,1 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 6,0 kk (vaihteluväli: 12,0 vrk – 14,4 kk) ja ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani 28,0 vrk (vaihteluväli: 9,0 vrk – 3,6 kk). Tislelitsumabihoitoa ei lopetettu pysyvästi yhdelläkään potilaalla. Hoito tauotettiin 0,6 %:lla potilaista. Koliitti korjautui 81,8 %:lla potilaista.

Immuunivälitteinen myosiitti/rabdomyolyyysi

Immuunivälitteistä myosiittia/rabdomyolyyysiä esiintyi 0,9 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,2 %), asteen 2 (0,3 %), asteen 3 (0,3 %) ja asteen 4 (0,1 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,8 kk (vaihteluväli: 15,0 vrk – 17,6 kk) ja ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani 2,1 kk (vaihteluväli: 5,0 vrk – 11,2+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,2 %:lla potilaista ja tauotettiin 0,7 %:lla potilaista. Myosiitti/rabdomyolyyysi korjautui 57,1 %:lla potilaista.

Immuunivälitteiset endokrinopatiat

Kilpirauhasen häiriöt

Kilpirauhasen vajaatoiminta:

Kilpirauhasen vajaatoimintaa esiintyi 7,6 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (1,4 %), asteen 2 (6,1 %) ja asteen 4 (0,1 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 3,7 kk (vaihteluväli: 0 vrk – 16,6 kk) ja ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani 15,2 kk (vaihteluväli: 12,0 vrk – 28,6+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoitoa ei lopetettu pysyvästi yhdelläkään potilaalla. Hoito tauotettiin 0,4 %:lla potilaista. Kilpirauhasen vajaatoiminta korjautui 31,9 %:lla potilaista.

Kilpirauhasen liikatoiminta:

Kilpirauhasen liikatoimintaa esiintyi 0,6 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,1 %) ja asteen 2 (0,3 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 31,0 vrk (vaihteluväli: 19,0 vrk – 14,5 kk). Ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,4 kk (vaihteluväli: 22,0 vrk – 4,0+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,1 %:lla potilaista. Hoitoa ei tauotettu yhdelläkään potilaalla. Kilpirauhasen liikatoiminta korjautui 80,0 %:lla potilaista.

Tyreoidiitti:

Tyreoidiittia esiintyi 0,8 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,2 %) ja asteen 2 (0,6 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,0 kk (vaihteluväli: 20,0 vrk – 20,6 kk). Ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaania ei voitu arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella (vaihteluväli: 22,0 vrk – 23,1+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoitoa ei lopetettu pysyvästi yhdelläkään potilaalla. Hoito tauotettiin 0,1 %:lla potilaista. Tyreoidiitti korjautui 16,7 %:lla potilaista.

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Lisämunuaisten vajaatoimintaa esiintyi 0,3 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 2 (0,1 %), asteen 3 (0,1 %) ja asteen 4 (0,1 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 3,1 kk (vaihteluväli: 1,3–11,6 kk). Ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaania ei voitu arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella (vaihteluväli: 1,0–6,5+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoitoa ei lopetettu pysyvästi yhdelläkään potilaalla. Hoito tauotettiin 0,2 %:lla potilaista. Lisämunuaisten vajaatoiminta korjautui 25,0 %:lla potilaista.

Hypofysiitti

Aivolisäkkeen vajaatoimintaa (aste 2) esiintyi 0,1 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Tyypin 1 diabetes

Tyypin 1 diabetesta esiintyi 0,4 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,1 %) ja asteen 3 (0,3 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,5 kk (vaihteluväli: 33,0 vrk – 13,8 kk). Ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaania ei voitu arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella (vaihteluväli: 4,0 vrk – 19,9+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,1 %:lla potilaista ja tauotettiin 0,1 %:lla potilaista. Tyypin 1 diabetes korjautui 16,7 %:lla potilaista.

Immuunivälitteinen nefriitti ja munuaisten toimintahäiriö

Immuunivälitteistä nefriittia ja munuaisten toimintahäiriötä esiintyi 0,7 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 2 (0,3 %), asteen 3 (0,2 %), asteen 4 (0,1 %) ja asteen 5 (0,1 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,2 kk (vaihteluväli: 3,0 vrk – 5,8 kk). Ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,9 kk (vaihteluväli: 3,0+ vrk – 16,2+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,3 %:lla potilaista ja tauotettiin 0,2 %:lla potilaista. Immuunivälitteinen nefriitti ja munuaisten toimintahäiriö korjautuivat 50,0 %:lla potilaista.

Immuunivälitteinen myokardiitti

Immuunivälitteistä myokardiittia esiintyi 0,5 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,1 %), asteen 2 (0,1 %), asteen 3 (0,2 %) ja asteen 4 (0,1 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,6 kk (vaihteluväli: 14,0 vrk – 6,1 kk) ja ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani 5,1 kk (vaihteluväli: 4,0 vrk – 7,6 kk). Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,3 %:lla potilaista ja tauotettiin 0,2 %:lla potilaista. Myokardiitti korjautui 57,1 %:lla potilaista.

Infuusioreaktiot

Infuusioreaktioita esiintyi 3,5 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 3 (0,3 %) tapahtumat. Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,1 %:lla potilaista ja tauotettiin 0,5 %:lla potilaista.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

Tislelitsumabimonoterapiaa saaneilla potilailla lähtötilanteen laboratorioarvojen muuttumista asteen 3 tai 4 poikkeamiksi esiintyi seuraavilla prosenttiosuuksilla: hemoglobiiniarvon suureneminen 0,1 %:lla, hemoglobiiniarvon pieneneminen 4,4 %:lla, leukosyyttiarvon pieneneminen 0,9 %:lla, lymfosyyttiarvon pieneneminen 8,5 %:lla, neutrofiiliarvon pieneneminen 1,7 %:lla, trombosyyttiarvon pieneneminen 1,1 %:lla, ALAT-arvon suureneminen 2,0 %:lla, albumiiniarvon pieneneminen 0,4 %:lla, AFOS-arvon suureneminen 2,3 %:lla, ASAT-arvon suureneminen 3,2 %:lla, bilirubiiniarvon suureneminen 2,2 %:lla, kreatiinikinaasiarvon suureneminen 2,0 %:lla, kreatiniiniarvon suureneminen 0,9 %:lla, kaliumarvon suureneminen 0,9 %:lla, kaliumarvon pieneneminen 2,2 %:lla, natriumarvon suureneminen 0,1 %:lla ja natriumarvon pieneneminen 5,7 %:lla.

Immunogeenisuus

Lääkkeelle kehittyviä vasta-aineita voitiin arvioida 1 916 potilaalla, jotka saivat 200 mg:n suositusannoksen 3 viikon välein. 18,3 %:lla potilaista todettiin hoidon aikana lääkkeelle kehittyneitä vasta-aineita ja 0,9 %:lla neutraloivia vasta-aineita. Populaatiofarmakokinetiikan analyysi osoitti, että lääkkeelle kehittyneiden vasta-aineiden status oli tilastollisesti merkitsevä kovariaatti puhdistuman suhteen; hoidon aikana tislelitsumabille kehittyneillä vasta-aineilla ei kuitenkaan näytä olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta farmakokinetiikkaan eikä tehoon.

Potilailla, joilla lääkkeelle kehittyviä vasta-aineita voitiin arvioida, havaittiin seuraavanlaisia haittatapahtumaprosentteja (vasta-ainepositiivinen populaatio vs. vasta-ainenegatiivinen populaatio): asteen ≥ 3 haittatapahtumat 50,9 % vs. 39,3 %, vakavat haittatapahtumat 37,1 % vs. 29,7 % ja hoidon lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat 10,8 % vs. 10,2 %. Potilailla, joille kehittyi hoidon aikana vasta-aineita, oli yleensä kokonaisuudessaan huonompi terveydentila ja huonommat tautiominaisuudet lähtötilanteessa, mikä voi sekoittaa turvallisuusanalyysin tulkintaa. Saatavilla olevat tiedot eivät mahdollista selvien johtopäätösten tekoa mahdollisista haittavaikutusmaisista kaavoista.

Läkkäät

Yleisesti ottaen tislelitsumabimonoterapian turvallisuudessa ei havaittu eroja < 65-vuotiaiden ja 65–74-vuotiaiden potilaiden välillä. 75 vuotta täyttäneistä potilaista on liian vähän tietoa johtopäätösten tekemiseksi kyseisessä populaatiossa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tislelitsumabin yliannostuksesta ei ole tietoa. Yliannostustapauksissa potilaita on seurattava tarkoin haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta, ja asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FF09

Vaikutusmekanismi

Tislelitsumabi on humanisoitu immunoglobuliini G4:n (IgG4) monoklonaalinen vasta-ainevariantti PD-1:tä vastaan. Se sitoutuu ihmisen PD-1:n solunulkoiseen domeeniin ja estää kilpailevasti sekä PD-L1:n että PD-L2:n sitoutumista. Soluilla tehdyissä *in vitro* -määrityksissä tislelitsumabi estää PD-1-välitteistä negatiivista signaalointia ja vahvistaa T-solujen toiminnallista aktiivisuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ruokatorven levyepiteelikarsinooma

BGB-A317-302

BGB-A317-302 oli satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, maailmanlaajuinen vaiheen III tutkimus, jossa tislelitsumabin tehoa verrattiin solunsalpaajahoidon tehoon. Potilaille oli leikattavaksi soveltumaton, uusiutunut, paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ruokatorven levyepiteelikarsinooma, joka oli edennyt aiemman systeemisen hoidon aikana tai sen jälkeen. Potilaat otettiin tutkimukseen kasvaimen PD-L1-ilmentymisen tasosta riippumatta. Jos saatavilla oli arkistoitu/tuore kasvainkudosnäyte, kasvaimen PD-L1-ilmentymisstatus tutkittiin retrospektiivisesti. PD-L1-ilmentyminen arvioitiin keskuslaboratoriossa Ventana PD-L1 (SP263) -määrityksellä, jossa värjäyksellä tunnistettiin PD-L1-ilmentymä sekä kasvainsoluissa että kasvaimen sisältämissä immuunisoluissa.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet aiemmin hoitoa PD-1:n estäjällä tai joilla kasvain oli invasoitunut ruokatorven karsinooman sijaintipaikan viereisiin elimiin (esim. aorttaan tai hengitysteihin).

Satunnaistaminen stratifioitiin maantieteellisen alueen mukaan (Aasia [pois lukien Japani] vs. Japani vs. Yhdysvallat/EU), ECOG-toimintakykyluokan mukaan (0 vs. 1) ja tutkijan valitseman solunsalpaajahoitovaihtoehdon mukaan (paklitakseli vs. dosetakseli vs. irinotekaani). Tutkija valitsi solunsalpaajahoidon ennen satunnaistamista.

Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan 200 mg tislelitsumabia laskimoon 3 viikon välein tai jotakin seuraavista solunsalpaajahoitoista laskimoon tutkijan valitsemana:

- paklitakselia 135–175 mg/m² päivänä 1 kolmen viikon välein (myös annoksina 80–100 mg/m² viikoittain paikallisten ja/tai maakohtaisten tavanomaisen hoidon suositusten mukaisesti) tai
- dosetakselia 75 mg/m² päivänä 1 kolmen viikon välein tai
- irinotekaania 125 mg/m² päivinä 1 ja 8 kolmen viikon välein.

Potilaat saivat Tevimbra-hoitoa tai yhtä tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoitoa, kunnes tauti eteni (tutkijan arvio RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti) tai ilmeni liiallista toksisuutta.

Kasvaimet arvioitiin 6 viikon välein ensimmäisten 6 kuukauden ajan ja tämän jälkeen 9 viikon välein.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaolo (OS) hoitoaikeen mukaisessa (ITT) populaatiossa. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat OS PD-L1-positiivisessa analyysipopulaatiossa (PD-L1-osuus $\geq 10\%$ vCPS-testillä [visually-estimated Combined Positive Score, nyt tunnettu Tumour Area Positivity score eli TAP-testinä] arvioituna [PD-L1-osuus]), objektiivinen vasteprosentti (ORR), etenemättömyysaika (PFS) ja vasteen kesto (DoR) tutkijan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti arvioimina.

Yhteensä 512 potilasta otettiin tutkimukseen ja satunnaistettiin tislelitsumabihoitoon (n = 256) tai tutkijan valitsemaan solunsalpaajahoitoon (n = 256; paklitakseli [n = 85], dosetakseli [n = 53] tai irinotekaani [n = 118]). Kyseisistä 512 potilaasta 142:lla (27,7 %) PD-L1-osuus oli ≥ 10 % ja 222:lla (43,4 %) < 10 %. Lähtötilanteen PD-L1-status ei ollut tiedossa 148 potilaalla (28,9 %).

Tutkimuspopulaation lähtötilanteen ominaisuudet olivat seuraavat: iän mediaani 62 vuotta (vaihteluväli: 35–86), 37,9 % oli 65 vuotta täyttäneitä tai vanhempia, 84 % oli miehiä, 19 % oli valkoihoisia ja 80 % aasialaisia, 25 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 75 %:lla 1. Tutkimuspopulaatiosta 95 %:lla oli tutkimukseen ottovaiheessa metastasoitunut tauti. Kaikki potilaat olivat saaneet syöpään vähintään yhtä aiempaa solunsalpaajahoitoa, joka oli 97 %:lla potilaista platinapohjainen solunsalpaajayhdistelmähoito.

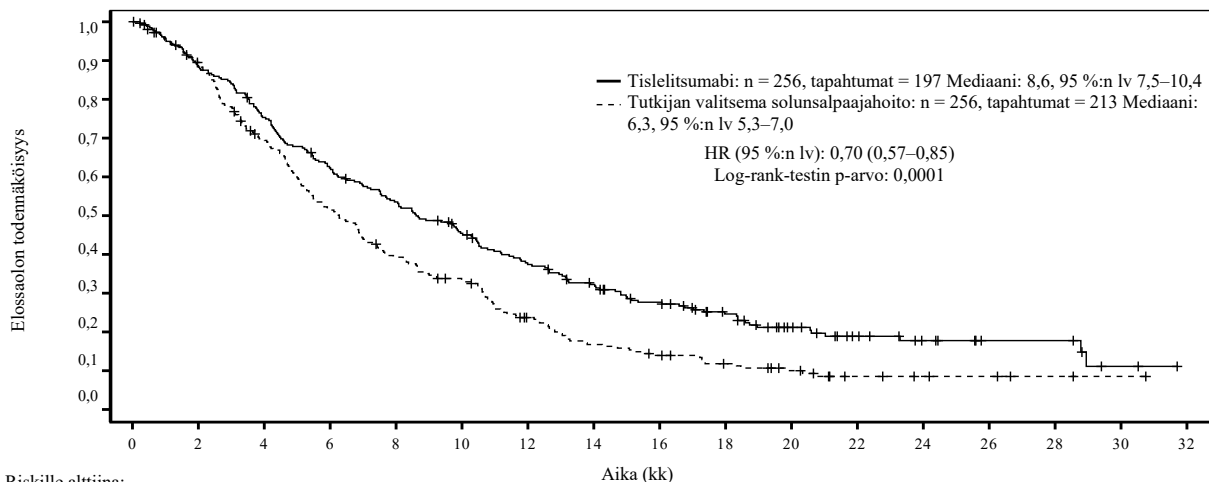
BGB-A317-302-tutkimuksessa OS parani tislelitsumabiryhmään satunnaistetuilla potilailla tilastollisesti merkitsevästi verrattuna tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoitoa saaneiden ryhmään. Käänteisellä Kaplan–Meierin menetelmällä laskettu seuranta-ajan mediaani oli tislelitsumabiryhmässä 20,8 kk ja tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoitoa saaneiden ryhmässä 21,1 kk.

Tehotulokset esitetään taulukossa 3 ja kuvassa 1.

Taulukko 3 BGB-A317-302-tutkimuksen tehotulokset

Päätetapahtuma	Tevimbra (N = 256)	Solunsalpaajahoito (N = 256)
OS		
Kuolemat, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Mediaani (kk) ^a (95 %:n lv)	8,6 (7,5–10,4)	6,3 (5,3–7,0)
Riskitiheysuhde (95 %:n lv) ^b	0,70 (0,57–0,85)	
p-arvo ^c	p = 0,0001	
PFS, tutkijan arvio^d		
Taudin eteneminen tai kuolema, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Mediaani (kk) (95 %:n lv)	1,6 (1,4–2,7)	2,1 (1,5–2,7)
Riskitiheysuhde (95 %:n lv)	0,83 (0,67–1,01)	
ORR, tutkijan vahvistama^d		
ORR (%) (95 %:n lv)	15,2 (11,1–20,2)	6,6 (3,9–10,4)
CR, n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)
PR, n (%)	34 (13,3)	16 (6,3)
SD, n (%)	81 (31,6)	90 (35,2)
Vasteen mediaanikesto, tutkijan vahvistama (kk) (95 %:n lv)	10,3 (6,5–13,2)	6,3 (2,8–8,5)
OS = kokonaiseelossaolo; lv = luottamusväli; PFS = etenemättömyysaika; ORR = objektiivinen vasteprosentti; CR = täydellinen vaste; PR = osittainen vaste; SD = vakaa tauti.		
^a Arvioitu Kaplan–Meierin menetelmällä.		
^b Perustuu Coxin regressiomalliin, jossa hoito kovariaattina, ja stratifioitu lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokan ja tutkijan valitseman solunsalpaajahoidon mukaan.		
^c Perustuu yksisuuntaiseen log-rank-testiin, joka stratifioitiin ECOG-toimintakykyluokan ja tutkijan valitseman solunsalpaajahoidon mukaan.		
^d Perustuu ad hoc -analyysiin.		

Kuva 1 OS (Kaplan–Meier-käyrä) BGB-A317-302-tutkimuksessa (ITT-analyysipopulaatio)



Riskille alttiina:

Aika	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
Tislelitsumabi	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
Solusalpaaja-hoito	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

Teho PD-L1-alaryhmissä:

Ennalta määritellyssä OS-analyysissä PD-L1-positiivisten alaryhmässä (PD-L1-osuus $\geq 10\%$) stratifioitu riskitehyyssuhde (HR) OS-ajalle oli 0,49 (95 %:n lv: 0,33–0,74); yksisuuntaisen stratifioitujen log-rank-testin p-arvo oli 0,0003. Elinajan mediaani oli tislelitsumabiryhmässä 10,0 kk (95 %:n lv: 8,5–15,1 kk) ja tutkijan valitsemaa solusalpaajahoitoa saaneiden ryhmässä 5,1 kk (95 %:n lv: 3,8–8,2 kk).

PD-L1-negatiivisten alaryhmässä (PD-L1-osuus $< 10\%$) stratifioitu HR OS-ajalle oli 0,83 (95 %:n lv: 0,62–1,12): OS-mediaani oli tislelitsumabiryhmässä 7,5 kk (95 %:n lv: 5,5–8,9 kk) ja tutkijan valitsemaa solusalpaajahoitoa saaneiden ryhmässä 5,8 kk (95 %:n lv: 4,8–6,9 kk).

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tislelitsumabin käytöstä pahanlaatuisten kasvainten (lukuun ottamatta keskushermoston ja hematopoiettisten kudosten ja imukudosten kasvaimia) hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Tislelitsumabin farmakokinetiikan ominaisuuksia tutkittiin populaatiofarmakokinetiikan analyysissä. Pitoisuustietoja analysoitiin 2 596 potilaalta, joilla oli pitkälle edennyt maligniteetti ja jotka saivat tislelitsumabia annoksina 0,5–10 mg/kg 2 viikon välein, 2,0 ja 5,0 mg/kg 3 viikon välein ja 200 mg 3 viikon välein.

90 %:n vakaan tilan tason saavuttamiseen kuluva aika on noin 84 vrk (12 viikkoa) annostuksella 200 mg 3 viikon välein, ja tislelitsumabin farmakokineettisen altistuksen vakaan tilan kumulointimissuhde on noin kaksinkertainen.

Imeytyminen

Tislelitsumabi annetaan laskimoon, ja se on täten välittömästi ja täydellisesti biologisesti hyödynnettävissä.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella vakaan tilan jakautumistilavuus on 6,42 l, mikä on tyypillistä monoklonaalisille vasta-aineille, joiden jakautuminen on suppeaa.

Biotransformaatio

Tislelitsumabi hajoaa todennäköisesti pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi kataboliareittien välityksellä.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella tislelitsumabin puhdistuma oli 0,153 l/vrk. Yksilöidenvälinen vaihtelu oli 26,3 %, terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo noin 23,8 vrk ja variaatiokerroin (CV) 31 %.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kun tislelitsumabin annostus oli 0,5–10 mg/kg 2 tai 3 viikon välein (mukaan lukien 200 mg 3 viikon välein), tislelitsumabin farmakokinetiikan havaittiin olevan lineaarinen ja altistuksen suhteessa annokseen.

Erityisryhmät

Eri kovariaattien vaikutuksia tislelitsumabin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä. Seuraavilla tekijöillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta tislelitsumabialtistukseen: ikä (vaihteluväli 18–90 vuotta), paino (vaihteluväli 32–130 kg), sukupuoli, etninen tausta (valkoihoinen, aasialainen ja muut), lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiiniarvo ≤ 3 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) ja kasvaintaakka.

Munuaisten vajaatoiminta

Tislelitsumabia ei ole tutkittu nimenomaan munuaisten vajaatoimintapotilailla. Tislelitsumabia koskeneissa populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja tislelitsumabin puhdistumassa, kun lievää munuaisten vajaatoimintaa (CL_{Cr} 60–89 ml/min, n = 1 046) ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CL_{Cr} 30–59 ml/min, n = 320) sairastavia potilaita verrattiin tutkittaviin, joiden munuaistoiminta oli normaalia ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, n = 1 223). Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut tislelitsumabialtistukseen (ks. kohta 4.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden pienen määrän (n = 5) takia vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksesta tislelitsumabin farmakokinetiikkaan ei voida tehdä lopullisia päätelmiä.

Maksan vajaatoiminta

Tislelitsumabia ei ole tutkittu nimenomaan maksan vajaatoimintapotilailla. Tislelitsumabia koskeneissa populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja tislelitsumabin puhdistumassa, kun lievää maksan vajaatoimintaa (bilirubiini \leq ULN ja ASAT $>$ ULN tai bilirubiini $> 1,0$ – $1,5$ x ULN ja mikä tahansa ASAT, n = 396) ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (bilirubiini $> 1,5$ – 3 x ULN ja mikä tahansa ASAT; n = 12) sairastavia potilaita verrattiin tutkittaviin, joiden maksatoiminta oli normaalia (bilirubiini \leq ULN ja ASAT = ULN, n = 2 182) (ks. kohta 4.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (bilirubiini > 3 x ULN ja mikä tahansa ASAT, n = 2) sairastavien potilaiden pienen määrän takia vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta tislelitsumabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun jaavanmakakeille annettiin toistuvan altistuksen toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa 3, 10, 30 tai 60 mg/kg annoksia laskimoon 2 viikon välein 13 viikon ajan (7 antokertaa), ilmeistä hoitoon liittyvää toksisuutta tai histopatologisia muutoksia ei havaittu annostuksen ollessa enimmillään 30 mg/kg 2 viikon välein. Altistus oli 4,3–6,6-kertainen verrattuna 200 mg:n kliinisen annoksen tuottamaan altistukseen ihmisillä.

Tislelitsumabin kehitys- ja lisääntymistoksisuutta tai vaikutusta eläinten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

Tislelitsumabin mahdollista karsinogeenisuutta tai genotoksisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
L-histidiini
Trehaloosidihydraatti
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Avattu injektiopullo

Injektiopullon avaamisen jälkeen lääkevalmiste on laimennettava ja infusoitava välittömästi (ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa).

Infuusionesteen valmistamisen jälkeen

Tevimbra ei sisällä säilöntäainetta. Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C:n lämpötilassa. 24 tunnin ajanjakso sisältää laimennetun liuoksen säilytyksen jääkaapissa (2–8 °C) enintään 20 tunnin ajan, huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) palautumiseen vaadittavan ajan sekä infuusion antamiseen kuluvan ajan (enintään 4 tuntia).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennustapa estä mikrobikontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Laimennettu liuos ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml Tevimbra-konsentraattia toimitetaan kirkkaassa tyypin 1 lasi-injektiopullossa, jossa on harmaa, FluroTec-päällysteinen klorobutyylitulppa ja irti napsautettava sinetikorkki.

Tevimbra on saatavana yksikköpakkauksissa, joissa on 1 injektiopullo, ja monipakkausissa, joissa on 2 injektiopulloa (2 yhden injektiopullon pakkausta).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Terveydenhuollon ammattilaisen on laimennettava infuusioneste aseptista tekniikkaa käyttäen.

Infuusionesteen valmistus

- Yhtä annosta varten tarvitaan kaksi Tevimbra-injektiopulloa.
- Ota injektiopullot jääkaapista. Älä ravista injektiopulloja.
- Tarkasta ennen antoa silmämääräisesti, että kummassakaan injektiopullossa ei ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Konsentraatti on kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai hieman kellertävää liuosta. Älä käytä injektiopulloa, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Käännä injektiopullot varovasti ylösalaisin ravistamatta niitä. Vedä liuos kummastakin injektiopullostani (yhteensä 200 mg 20 ml:ssa) ruiskuun ja siirrä liuos infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä. Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 2–5 mg/ml. Sekoita laimennettua liuosta kääntelemällä pussia varovasti ylösalaisin vaahtoamisen ja liiallisten sekoitusvoimien estämiseksi.

Anto

- Anna laimennettu Tevimbra-liuos infuusiona infuusioletkulla, jossa on steriili, pyrogeeniton, heikosti proteiinia sitova 0,2 tai 0,22 mikrometrin kiinteä (in-line) tai irrallinen (add-on) suodatin ja jonka pinta-ala on noin 10 cm².
- Ensimmäinen infuusio on annettava 60 minuutin kestoisena. Jos potilas sietää sen hyvin, seuraavat infuusioid voidaan antaa 30 minuutin kestoisina.
- Muita lääkevalmisteita ei saa antaa samalla infuusioletkulla.
- Tevimbra-valmistetta ei saa antaa laskimoon nopeana injektiona / kertaluonteisena bolusinjektiona.
- Infuusioletku on huuhdeltava infuusion loppuksi.
- Hävitä mahdollisesti käyttämättä jäänyt injektiopullon sisältö.

- Tevimbra-injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanti
Puhelin: +353 1 566 7660
Sähköposti: bg.ireland@beigene.com

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/23/1758/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
Alankomaat

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkauselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Tevimbra-valmisteen lanseerausta kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa potilaskortin sisällöstä ja muodosta, mm. viestintämediasta, jakelumodaliteeteista ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Potilaskortin tavoitteena on antaa potilaille tietoa oireista ja löydöksistä, jotka ovat merkityksellisiä mahdollisten immuunivälitteisten haittavaikutusten varhaisen tunnistamisen kannalta, ja tilanteista, jolloin on hakeuduttava lääkärinhoitoon. Kortissa kehoitetaan myös lisäämään korttiin lääkärin yhteystiedot ja ilmoittamaan muille lääkäreille, että potilas saa Tevimbra-hoitoa. Potilaskortti on suunniteltu pidettäväksi mukana koko ajan ja esitettäväksi kenelle tahansa terveydenhuollon ammattilaiselle, joka voi auttaa potilaita.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Tevimbra on markkinoilla, kaikki Tevimbra -valmistetta todennäköisesti määräävät ja käyttävät terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat / potilasta hoitavat henkilöt saavat käyttöönsä kyseisen potilaskortin, joka jaetaan terveydenhuollon ammattilaisten kautta.

Potilaskortin on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:

- Kuvaus immuunivälitteisten haittavaikutusten merkittävimmistä oireista ja löydöksistä (pneumoniitti, koliitti, hepatiitti, endokrinopatiat, immuunivälitteiset ihoreaktiot, nefriitti ja muut immuunivälitteiset haittavaikutukset) ja infuusioreaktioista, ja maininta siitä, että on tärkeää ilmoittaa hoitavalle lääkärille viipymättä, jos oireita ilmaantuu.
- Tieto siitä, että on tärkeää, että potilas ei yritä hoitaa mitään oiretta itse keskustelematta ensin terveydenhuoltohenkilöstön kanssa.
- Tieto siitä, että on tärkeää pitää potilaskortti aina mukana ja näyttää kortti kaikille potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille lääkkeen määrääjää lukuun ottamatta (esim. päivystyshenkilökunnalle).
- Varoitusviesti kertoa potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, mukaan lukien päivystys-/häätötilanteet, että potilasta hoidetaan Tevimbra-valmisteella.
- Muistutus siitä, että kaikki tunnetut tai epäillyt haittavaikutukset voidaan ilmoittaa myös paikalliselle viranomaiselle.
- Tevimbra-valmisteen määrääjän yhteystiedot.

Potilaskortti muistuttaa potilaita merkittävimmistä oireista, joista on ilmoitettava lääkärille viipymättä.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tevimbra 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
tislelitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg tislelitsumabia (100 mg/10 ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, trehalosidihydraatti, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo
100 mg/10 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna laskimoon.
Yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/23/1758/001 1 injektiopullo

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUSTEN ULKOPAKKAUS (JOSSA BLUE BOX -MERKINNÄT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tevimbra 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
tislelitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg tislelitsumabia (100 mg/10 ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, trehalosidihydraatti, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Monipakkaus: 2 (2 x 1) injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna laskimoon.
Yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUSTEN VÄLIPAKKAUS (EI BLUE BOX -MERKINTÖJÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tevimbra 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
tislelitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg tislelitsumabia (100 mg/10 ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, trehalosidihydraatti, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo. Kuuluu monipakkaukseen. Ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna laskimoon.
Yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tevimbra 100 mg steriili konsentraatti
tislelitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg tislelitsumabia (100 mg/10 ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti,
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, trehalosidihydraatti, polysorbaatti 20,
injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

100 mg/10 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna i.v.
Yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BeiGene Ireland Limited

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1758/001

EU/1/23/1758/002

1 injektio pullo

2 (2 x 1) injektio pulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tevimbra 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten tislelitsumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- On tärkeää, että pidät potilaskorttia mukana hoidon aikana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tevimbra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tevimbra-valmistetta
3. Miten Tevimbra-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tevimbra-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tevimbra on ja mihin sitä käytetään

Tevimbra on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on tislelitsumabi. Tislelitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine eli tietyntyyppinen proteiini, joka on kehitetty tunnistamaan tietty kohde elimistössä ja kiinnittymään siihen. Tislelitsumabin kohteena ovat PD-1-reseptorit, joita esiintyy immuunijärjestelmään (elimistön luontaiseen puolustusjärjestelmään) kuuluvien valkosolujen eli T- ja B-solujen pinnalla. Kun syöpäsolut aktivoivat PD-1-reseptorit, T-solujen toiminta voi pysähtyä. Estämällä PD-1-reseptorien toiminnan Tevimbra estää T-solujen toiminnan pysähtymisen, mikä auttaa immuunijärjestelmää syövän torjunnassa.

Tevimbra-hoito on tarkoitettu aikuisille, joilla on:

- tietyntyyppinen ruokatorven syöpä (ruokatorven levyepiteelikarsinooma), joka on levinnyt muualle elimistöön, jota on jo hoidettu syöpälääkkeillä ja jota ei voida poistaa leikkauksella.

Jos sinulla on kysyttävää Tevimbra-valmisteen vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tevimbra-valmistetta

Sinulle ei pidä antaa Tevimbra-valmistetta

- jos olet allerginen tislelitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Keskustele lääkärin kanssa, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Tevimbra-valmistetta, jos sinulla on tai on joskus ollut:

- autoimmuunisairaus (tila, jossa elimistön oma puolustusjärjestelmä hyökkää normaaleja soluja vastaan)

- maksatulehdus (hepatiitti) tai jokin muu maksavaiva
- munuaistulehdus
- keuhkokuume tai keuhkotulehdus
- paksusuolitulehdus
- vakava ihottuma
- jokin hormoneja tuottavan rauhasen (esim. lisämunuaisten, aivolisäkkeen tai kilpirauhasen) vaiva
- tyypin 1 diabetes
- elinsiirre
- infuusioreaktio.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma siitä, kerro asiasta lääkärille ennen kuin sinulle annetaan Tevimbra-valmistetta.

Silmällä pidettävät vakavat haittavaikutukset

Tevimbra voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, jotka voivat joissain tapauksissa olla henkeä uhkaavia ja johtaa kuolemaan. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista Tevimbra-hoidon aikana:

- maksatulehdus tai muut maksavaivat
- munuaistulehdus
- keuhkotulehdus
- paksusuolitulehdus
- vaikeat ihoreaktiot (mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)): oireita voivat olla mm. kuume, flunssan kaltaiset oireet, ihottuma, kutina, ihon rakkalamuodostus tai suun tai muiden kosteiden pintojen haavaumat
- hormoneja tuottavan rauhasen (etenkin lisämunuaisten, aivolisäkkeen tai kilpirauhasen) vaivat: oireita voivat olla mm. sydämen nopealyöntisyys, voimakas väsymys, painonnousu tai painonlasku, huimaus tai pyörtyminen, hiustenlähtö, paleleminen, ummetus, pitkittynyt päänsärky tai poikkeava päänsärky
- tyypin 1 diabetes
- infuusioreaktio
- lihastulehdus
- sydänlihastulehdus
- niveltulehdus
- tulehduksellinen vaiva, joka aiheuttaa lihaskipua ja -jäykkyyttä, etenkin olkapäissä ja lonkissa (polymyalgia rheumatica/lihasreuma): oireita voivat olla olkapää-, niska-, olkavarsi-, pakara-, lonkka- tai reisikipu, oireilevien alueiden jäykkyys, ranteiden, kynärpäiden tai polvien kipu tai jäykkyys
- sydänpussitulehdus
- hermojuuritulehdus: oireita voivat olla raajojen kipu, heikkous ja halvaus (Guillain–Barrén oireyhtymä).

- Lisätietoa edellä mainituista oireista, lue kohta 4 (Mahdolliset haittavaikutukset). Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulla on kysyttävää tai jokin huolestuttaa sinua.

Potilaskortti

Tämän pakkausselosteen keskeiset tiedot ovat myös potilaskortissa, jonka olet saanut lääkäriltä. On tärkeää, että pidät potilaskorttia aina mukana ja että näytät sen terveydenhuollon ammattilaiselle, jos sinulle ilmaantuu oireita tai löydöksiä, jotka voivat viitata immuunivälitteiseen haittavaikutukseen (lueteltu edellä kohdassa Silmällä pidettävät vakavat haittavaikutukset). Näin diagnoosi voidaan tehdä nopeasti ja saat riittävää hoitoa.

Seuranta Tevimbra-hoidon aikana

Lääkäri tekee säännöllisiä tutkimuksia (maksan ja munuaisten toimintakokeet, kuvantamistutkimukset) ennen hoitoa ja hoidon aikana.

Lääkäri seuraa myös elimistön verensokeri- ja hormonipitoisuuksia säännöllisin verikokein ennen Tevimbra-hoitoa ja hoidon aikana, sillä Tevimbra voi vaikuttaa verensokeri- ja hormonipitoisuuksiin.

Lapset ja nuoret

Tevimbra-valmistetta ei saa käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Tevimbra

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös rohdosvalmisteita ja itsehoitolääkkeitä.

Kerro lääkärille etenkin, jos käytät immuunijärjestelmää lamaavia lääkkeitä, kuten kortikosteroideja (esim. prednisoni), sillä kyseiset lääkkeet voivat vaikuttaa Tevimbra-valmisteen tehoon. Kun Tevimbra-hoito on aloitettu, lääkäri voi kuitenkin antaa sinulle kortikosteroideja mahdollisten haittavaikutusten hoitoon.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Sinulle ei pidä antaa Tevimbra-valmistetta, jos olet raskaana, ellei lääkäri nimenomaan määrää valmistetta sinulle. Tevimbra-valmisteen vaikutuksia raskaana olevilla naisilla ei tunneta, mutta vaikuttava aine, tislelitsumabi, saattaa vahingoittaa sikiötä.

- Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Tevimbra-hoidon ajan ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen Tevimbra-annoksen jälkeen.
- Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

Ei tiedetä, erittyykö Tevimbra rintamaitoon. Mahdollisuutta, että lääke aiheuttaa riskejä imetettävälle lapselle, ei voida sulkea pois. Kerro lääkärille, jos imetät. Älä imetä Tevimbra-hoidon aikana äläkä vähintään 4 kuukauteen viimeisen Tevimbra-annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tevimbra-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

Väsymys ja heikotus ovat Tevimbra-valmisteen mahdollisia haittavaikutuksia. Älä aja äläkä käytä koneita Tevimbra-valmisteen annon jälkeen, ellei ole varma, että voitisi on hyvä.

Tevimbra sisältää natriumia

Kerro lääkärille ennen Tevimbra-valmisteen antoa, jos sinua on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota. Tämä lääkevalmiste sisältää 1,6 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per ml konsentraattia. Yksittäinen Tevimbra-infuusio sisältää 32 mg natriumia kahdessa 10 ml:n injektio-pullossa. Tämä vastaa 1,6 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Tevimbra-valmistetta annetaan

Tevimbra annetaan sairaalassa tai klinikalla kokeneen lääkärin valvonnassa.

- Tavanomainen Tevimbra-annos on 200 mg infuusiona (tiputuksena) laskimoon 3 viikon välein.
- Ensimmäinen Tevimbra-annos annetaan infuusiona 60 minuutin aikana. Jos siedät ensimmäisen annoksen hyvin, seuraava infuusio voidaan antaa 30 minuutin kestoisena.
- Lääkäri päättää, montako hoitokertaa tarvitset.

Jos Tevimbra-annos jää saamatta

- Ota heti yhteys lääkäriin uuden hoitokäynnin sopimiseksi.
- On erittäin tärkeää, että lääkeannos ei jää väliin.

Jos lopetat Tevimbra-hoidon

Hoidon lopettaminen voi johtaa lääkkeen vaikutuksen hiipumiseen. Älä lopeta Tevimbra-hoitoa keskustelematta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä hoidostasi tai tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin Tevimbra-valmisteen haittavaikutuksista voivat olla vakavia (ks. luettelo tämän pakkausselosteen kohdassa 2, Silmällä pidettävät vakavat haittavaikutukset). Jos sinulle ilmaantuu jokin vakavista haittavaikutuksista, **ilmoita asiasta heti lääkärille**.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu, kun Tevimbra-valmistetta on annettu ainoana lääkkeenä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- kilpirauhasen vajaatoiminta, joka voi aiheuttaa väsymystä, painonnousua sekä ihon ja hiusten muutoksia
- yskä
- ihottuma
- kutina
- väsymys
- ruokahalun heikentyminen
- heikotus, itsestään alkava verenvuoto tai mustelmanmuodostus sekä toistuvat infektiot, kuume, vilunväristykset ja kurkkukipu (anemia)
- suuri bilirubiiniin (punasolujen hajoamistuote) pitoisuus veressä, mikä voi aiheuttaa ihon ja silmien keltaisuutta ja viittaa maksavaivaan
- aspartaattiaminotransferaasin (maksaentsyymi) pitoisuuden suureneminen veressä
- alaniiniaminotransferaasin (maksaentsyymi) pitoisuuden suureneminen veressä.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- keuhkokuume
- ripuli
- pahoinvointi
- itsestään alkava verenvuoto tai mustelmanmuodostus (trombosytopenia)
- toistuvat infektiot, kuume, vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat, jotka johtuvat infektiosta (neutropenia tai lymfopenia)
- pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, oikeanpuoleinen vatsakipu, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, uneliaisuus, virtsan tummuus, verenvuoto- tai mustelma-alttius – mahdollisia maksavaivojen (maksatulehduksen) oireita
- nivelkipu
- lihaskipu
- hengenahdistus, yskä tai rintakipu – mahdollisia keuhkovaivojen (keuhkotulehduksen) oireita
- väsymys, kaulan alaosan turvotus, kipu nielun etupuolella – mahdollisia kilpirauhasvaivojen (kilpirauhastulehduksen) oireita
- verensokeripitoisuuden suureneminen, jano, suun kuivuus, tihentynyt virtsaamistarve, väsymys, ruokahalun lisääntyminen ja painonlasku, sekavuus, pahoinvointi, oksentelu, hedelmäinen haju hengityksessä, hengitysvaikeus ja ihon kuivuus tai punoitus – mahdollisia hyperglykemian (liian suuren verensokeripitoisuuden) oireita
- väsymys, sekavuus, lihaskrampit, kouristukset (hyponatremia)
- lihasheikkous, lihassupistukset, poikkeava sydämen rytmi (hypokalemia)
- kilpirauhasen liikatoiminta, joka voi aiheuttaa yliaktiivisuutta, hikoilua, painonlaskua ja janoa
- hengenahdistus
- kohonnut verenpaine

- suun haavaumat ja ientulehdus (suutulehdus)
- alkalisen fosfataasin (maksaentsyymi) pitoisuuden suureneminen veressä
- suuri veren kreatiinikinaasientsyymien pitoisuus
- suuri veren kreatiniinipitoisuus.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- virtsan määrän tai värin muutokset, virtsaamiskipu, kipu munuaisten alueella – mahdollisia munuaisvaivojen (munuaistulehduksen) oireita
- ripuli tai tihentynyt ulostamistarve, mustat, tervamaiset, tahmaiset ulosteet, veri tai lima ulosteessa, vaikea vatsan kipu tai aristus – mahdollisia suolistovaivojen (paksusuolitulehduksen) oireita
- vaikea ylävatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, kuume, vatsan aristus – mahdollisia haimavaivojen (haimatulehduksen) oireita
- verensockeriarvojen suureneminen, tavanomaista voimakkaampi nälkä tai jano, tihentynyt virtsaamistarve – mahdollisia diabeteksen oireita
- lihaskipu, lihasjäykkyys, lihasheikkous, rintakipu tai vaikea väsymys – mahdollisia lihasvaivojen (lihastulehduksen) oireita
- rintakipu, nopea tai poikkeava sydämen syke, hengenahdistus levossa tai toimien aikana, nesteen kertyminen ja turvotus jaloissa, nilkoissa ja jalkaterissä, väsymys – mahdollisia sydänlihaskipu- ja sydänlihastulehduksen oireita
- nivelten kipu, jäykkyys, turvotus tai punoitus, nivelten liikelaajuuden rajoittuminen – mahdollisia nivelvaivojen (niveltulehduksen) oireita
- silmien punoitus, silmäkipu ja silmien turvotus – mahdollisia silmänvalkuaisen takana sijaitsevan suonikalvoston (uvean) tulehduksen oireita
- lisämunuaisten vajaatoiminta (lisämunuaiset eivät tuota riittävästi tiettyjä hormoneja)
- hermojuuritulehdus: oireita voivat olla raajojen kipu, heikkous ja halvaus (Guillain-Barrén oireyhtymä)
- vilunväristykset tai vapina, kutina tai ihottuma, ihon punoitus, hengenahdistus tai hengityksen vinkuminen, huimaus tai kuume, jotka voivat ilmaantua infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusiosta – mahdollisia infuusioreaktion oireita
- pieni veren leukosyyttipitoisuus
- suuri veren hemoglobiini-, kalium- ja natriumpitoisuus
- pieni veren albumiinipitoisuus.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- rintakipu, kuume, yskä ja sydämentykytys - mahdollisia sydänpussitulehduksen oireita
- tiheät päänsäryt, näön muutokset (joko näön heikentyminen tai kaksoiskuvat), väsymys ja/tai heikotus, sekavuus, verenpaineen aleneminen, huimaus – mahdollisia aivolisäkevaivojen (aivolisäketulehduksen) oireita
- ihon kutina tai kuoriutumisen, ihon haavaumat – mahdollisia vaikeiden ihoreaktioiden oireita.

Tevimbran käyttö on lopetettava ja sinun on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon, jos jokin seuraavista oireista ilmenee:

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Vartalon punertavat, ei koholla olevat, maalitaulumaiset tai pyöreät läiskät, joiden keskellä on usein rakkuloita, ihon hilseily tai haavaumat suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä. Näitä vakavia ihottumia voi edeltää kuume ja flunssaoireet (SJS tai TEN).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tevimbra-valmisteen säilyttäminen

Tämän lääkkeen säilyttäminen ja käyttämättä jääneen valmisteen asianmukainen hävittäminen ovat lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan vastuulla. Seuraavat tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tevimbra ei sisällä säilöntäainetta. Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C:n lämpötilassa. 24 tunnin ajanjakso sisältää laimennetun liuoksen säilytyksen jääkaapissa (2–8 °C) enintään 20 tunnin ajan, huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) palautumiseen vaadittavan ajan sekä infuusion antamiseen kuluvan ajan (enintään 4 tuntia).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennustapa estä mikrobikontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Laimennettu liuos ei saa jäätyä.

Jos infuusioliuosta jää yli, sitä ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tevimbra sisältää

- Vaikuttava aine on tislelitsumabi. Yksi ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg tislelitsumabia.
- Yksi injektiopullo sisältää 100 mg tislelitsumabia 10 millilitrassa konsentraattia.

Muut aineet ovat natriumsitraattidihydraatti (ks. kohta 2, ”Tevimbra sisältää natriumia”), sitruunahappomonohydraatti, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tevimbra-infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti) on kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai hieman kellertävää liuosta.

Tevimbra on saatavana pakkauksissa, joissa on 1 injektiopullo, ja monipakkauksissa, joissa on 2 injektiopulloa (2 yhden injektiopullon pakkausta).

Myyntiluvan haltija

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlanti

Puhelin: +353 1 566 7660

Sähköposti: bg.ireland@beigene.com

Valmistaja

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch

Evert Van De Beekstraat 1/104

Schiphol

1118 CL

Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Tevimbra-injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Yksi injektiopullo sisältää 100 mg tislelitsumabia.

Terveydenhuollon ammattilaisen on laimennettava infuusioneste aseptista tekniikkaa käyttäen.

Infuusionesteen valmistus

- Yhtä annosta varten tarvitaan kaksi Tevimbra-injektiopulloa.
- Ota injektiopullot jääkaapista. Älä ravista injektiopulloja.
- Tarkasta ennen antoa silmämääräisesti, että kummassakaan injektiopullossa ei ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Konsentraatti on kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai hieman kellertävää liuosta. Älä käytä injektiopulloa, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Käännä injektiopullot varovasti ylösalaisin ravistamatta niitä. Vedä liuos kummastakin injektiopullostani (yhteensä 200 mg 20 ml:ssa) ruiskuun ja siirrä liuos infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä. Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 2–5 mg/ml. Sekoita laimennettua liuosta kääntelemällä pussia varovasti ylösalaisin vaahtoamisen ja liiallisten sekoitusvoimien estämiseksi.

Anto

- Anna laimennettu Tevimbra-liuos infuusiona infuusioletkulla, jossa on steriili, pyrogeeniton, heikosti proteiinia sitova 0,2 tai 0,22 mikrometrin kiinteä (in-line) tai irrallinen (add-on) suodatin ja jonka pinta-ala on noin 10 cm².
- Ensimmäinen infuusio on annettava 60 minuutin kestoisena. Jos potilas sietää sen hyvin, seuraavat infuusioidut voidaan antaa 30 minuutin kestoisina.
- Muita lääkevalmisteita ei saa antaa samalla infuusioletkulla.
- Tevimbra-valmistetta ei saa antaa laskimoon nopeana injektiona / kertaluonteisena bolusinjektiona.
- Tevimbra ei sisällä säilöntäainetta. Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C:n lämpötilassa. 24 tunnin ajanjakso sisältää laimennetun liuoksen säilytyksen jääkaapissa (2–8 °C) enintään 20 tunnin ajan, huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) palautumiseen vaadittavan ajan sekä infuusion antamiseen kuluvan ajan (enintään 4 tuntia). Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennustapa estä mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.
- Laimennettu liuos ei saa jäätyä.
- Hävitä injektiopulloon mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos.
- Infuusioletku on huuhdeltava infuusion loppuksi.
- Tevimbra-injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.