

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevimbra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 10 mg tislelizumab.

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

Tislelizumab är en Fc-modifierad humaniserad monoklonal antikropp av IgG4-typ (immunglobulin G4) framställd i rekombinanta ovarieceller från kinesisk hamster.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 0,069 mmol (eller 1,6 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Klar till något opaliserande, färglös till svagt gul lösning.

Lösningens pH är cirka 6,5 och osmolalitet cirka 270 till 330 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Esofaguscancer av skivepiteltyp (OSCC)

Tevimbra som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad esofaguscancer av skivepiteltyp efter tidigare platinabaserad kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Tevimbra behandling måste sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Rekommenderad dos Tevimbra är 200 mg administrerat genom intravenös infusion en gång var 3:e vecka.

Behandlingens längd

Patienterna ska behandlas med Tevimbra fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Uppehåll eller utsättning av behandling (se även avsnitt 4.4)

Inga dosminskningar rekommenderas när Tevimbra ges som monoterapi. Uppehåll eller utsättning av behandlingen med Tevimbra ska göras enligt beskrivning i tabell 1.

Detaljerade riktlinjer för hantering av immunrelaterade biverkningar finns i avsnitt 4.4.

Tabell 1 Rekommenderade justeringar av behandling med Tevimbra

Immunrelaterade biverkningar	Allvarlighet ¹	Justering av Tevimbra-behandling
Pneumonit	Grad 2	Uppehåll ^{2,3}
	Återkommande grad 2; grad 3 eller 4	Permanent utsättning ³
Hepatit	ALAT eller ASAT > 3 till 8 x ULN eller totalt bilirubin > 1,5 till 3 x ULN	Uppehåll ^{2,3}
	ALAT eller ASAT > 8 x ULN eller totalt bilirubin > 3 x ULN	Permanent utsättning ³
Hudutslag	Grad 3	Uppehåll ^{2,3}
	Grad 4	Permanent utsättning ³
Allvarlig kutan biverkning (SCAR)	Vid misstänkt SCAR, inklusive SJS eller TEN	Uppehåll ^{2,3} Vid misstänkt SJS eller TEN ska behandlingen inte återupptas om inte SJS/TEN har uteslutits i konsultation med specialist.
	Bekräftad SCAR, inklusive SJS eller TEN	Permanent utsättning
Kolit	Grad 2 eller 3	Uppehåll ^{2,3}
	Återkommenade grad 3; grad 4	Permanent utsättning ³
Myosit/rabdomyolys	Grad 2 eller 3	Uppehåll ^{2,3}
	Återkommande grad 3; grad 4	Permanent utsättning ³
Hypotyreos	Grad 2, 3 eller 4	Hypotyreos kan behandlas med hormonsubstitution utan behandlingsavbrott.
Hypertyreos	Grad 3 eller 4	Uppehåll ² Gäller vid grad 3 eller 4 som har förbättrats till grad ≤ 2 och är under kontroll på tyreostatika, om indicerat kan fortsatt behandling med Tevimbra övervägas efter nedtrappning av kortikosteroid-behandling. I annat fall ska behandlingen sättas ut.
Binjurebarksinsufficiens	Grad 2	Överväg behandlingssuppehåll tills tillståndet är under kontroll med HRT.
	Grad 3 eller 4	Uppehåll ³ Gäller vid grad 3 eller 4 som har förbättrats till grad ≤ 2 och är under kontroll på HRT, om indicerat kan fortsatt behandling med Tevimbra övervägas efter nedtrappning av kortikosteroid-behandling. I annat fall ska behandlingen sättas ut. ³

Hypofysit	Grad 2	Överväg behandlingssuppehåll tills tillståndet är under kontroll med HRT.
	Grad 3 eller 4	Uppehåll ^{2,3} Gäller vid grad 3 eller 4 som har förbättrats till grad ≤ 2 och är under kontroll på HRT, om indicerat kan fortsatt behandling med Tevimbra övervägas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. I annat fall ska behandlingen sättas ut. ³
Diabetes mellitus typ 1	Diabetes mellitus typ 1 med hyperglykemi grad ≥ 3 (glukos > 250 mg/dl eller $> 13,9$ mmol/l) eller med ketoacidosis	Uppehåll Gäller vid grad 3 eller 4 som har förbättrats till grad ≤ 2 med insulinbehandling, om indicerat kan fortsatt behandling med Tevimbra övervägas när metabol kontroll har uppnåtts. I annat fall ska behandlingen sättas ut.
Nefrit med nedsatt njurfunktion	Grad 2 (kreatinin $> 1,5$ till 3 x baslinjevärdet eller $> 1,5$ till 3 x ULN)	Uppehåll ^{2,3}
	Grad 3 (kreatinin > 3 x baslinjevärdet eller > 3 till 6 x ULN) eller grad 4 (kreatinin > 6 x ULN)	Permanent utsättning ³
Myokardit	Grad 2, 3 eller 4	Permanent utsättning ³
Neurologiska toxiciteter	Grad 2	Uppehåll ^{2,3}
	Grad 3 eller 4	Permanent utsättning ³
Pankreatit	Pankreatit grad 3 eller förhöjt serumamylas eller -lipas av grad 3 eller 4 (> 2 x ULN)	Uppehåll ^{2,3}
	Grad 4	Permanent utsättning ³
Övriga immunrelaterade biverkningar	Grad 3	Uppehåll ^{2,3}
	Återkommande grad 3; grad 4	Permanent utsättning ³
Övriga läkemedelsbiverkningar		
Infusionsrelaterade reaktioner	Grad 1	Överväg premedicinering som profylax med tanke på infusionsreaktioner. Minska infusionshastigheten med 50 %.
	Grad 2	Avbryt infusionen. Återuppta infusion om reaktionen gått tillbaka helt eller minskat till grad 1, samt minska infusionshastigheten med 50 %.
	Grad 3 eller 4	Permanent utsättning
ALAT = alaninaminotransferas, ASAT = aspartataminotransferas, HRT= hormonsubstitution, SJS = Stevens-Johnsons syndrom, TEN = toxisk epidermal nekrolys, ULN = övre normalvärdet		
¹ Toxicitet graderad enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Hypofysit graderad enligt NCI-CTCAE v5.0.		
² Återuppta behandling hos patienter med komplett eller partiell resolution (grad 0 till 1) efter nedtrappning av kortikosteroider under minst 1 månad. Sätt ut permanent om varken komplett eller partiell resolution uppnåtts inom 12 veckor efter insättning av kortikosteroider, eller om prednison inte kan reduceras till ≤ 10 mg/dag (eller motsvarande) inom 12 veckor efter insättning av kortikosteroider.		
³ Initial dos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, följt av nedtrappning till ≤ 10 mg/dag (eller motsvarande) under minst 1 månad rekommenderas, med undantag för pneumonit då en initial dos på 2 till 4 mg/kg/dag rekommenderas.		

Särskilda populationer

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Tevimbra för patienter under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Dosen behöver inte justeras för patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Dosen behöver inte justeras för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Data om patienter med gravt nedsatt njurfunktion är alltför begränsade för att möjliggöra dosrekommendationer för denna population (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosen behöver inte justeras för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Data om patienter med gravt nedsatt leverfunktion är alltför begränsade för att möjliggöra dosrekommendationer för denna population (se avsnitt 5.2).

Administreringsätt

Tevimbra är endast avsett för intravenös användning. Det ska ges som infusion och får inte ges som intravenös push- eller bolusinjektion. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Den första infusionen ska administreras under 60 minuter. Om detta tolereras väl kan efterföljande infusioner administreras under 30 minuter. Infusionen ska ges via intravenös slang med inbyggt eller monterat sterilt, icke-pyrogen, lågproteinbindande filter med porstorlek 0,2 eller 0,22 mikrometer.

Inga andra läkemedel får blandas in eller ges samtidigt via samma infusionsslang.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Patientkort

Patienter som behandlas med Tevimbra måste förses med ett patientkort där de informeras om riskerna för immunrelaterade biverkningar under behandlingen med Tevimbra (se även bipacksedeln).

Förskrivande läkare måste informera patienten om riskerna med immunrelaterade biverkningar under behandlingen med Tevimbra.

Immunrelaterade biverkningar

Immunrelaterade biverkningar, även med dödlig utgång, har rapporterats vid behandling med tislelizumab (se avsnitt 4.8). De flesta förbättrades vid avbruten behandling med tislelizumab, administrering av kortikosteroider och/eller stödjande behandling. Immunrelaterade biverkningar har också rapporterats efter den sista dosen tislelizumab. Immunrelaterade biverkningar i mer än ett organsystem kan förekomma samtidigt.

Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar ska en noggrann utvärdering göras för att bekräfta etiologi eller utesluta andra orsaker, inklusive infektion. Baserat på biverkningens svårighetsgrad ska tislelizumab sättas ut och kortikosteroider administreras (se avsnitt 4.2). Baserat på begränsade data från kliniska studier kan administrering av andra systemiska immunsuppressiva läkemedel övervägas hos patienter vars immunrelaterade biverkningar inte kan kontrolleras med kortikosteroider (se avsnitt 4.2 och 4.8). Vid förbättring till grad ≤ 1 ska kortikosteroiderna trappas ner under minst 1 månad.

Immunrelaterad pneumonit

Immunrelaterad pneumonit, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på pneumonit. Patienter med misstänkt pneumonit ska utredas med röntgen och infektiös eller sjukdomsrelaterad etiologi ska uteslutas.

Patienter med immunrelaterad pneumonit ska behandlas i enlighet med de läkemedelsjusteringar som rekommenderas i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterad hepatit

Immunrelaterad hepatit, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på hepatit och förändrad leverfunktion. Leverfunktionstester ska utföras vid baslinjen och regelbundet under behandlingen.

Patienter med immunrelaterad hepatit ska behandlas i enlighet med de läkemedelsjusteringar som rekommenderas i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterade hudreaktioner

Immunrelaterat hudutslag eller dermatit har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende misstänkta hudreaktioner och andra orsaker ska uteslutas. Baserat på hudreaktionernas svårighetsgrad ska antingen uppehåll göras eller behandlingen med tislelizumab sättas ut permanent enligt rekommendationerna i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) inklusive erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), några av dem med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på SCAR (t.ex. prodromalsymtom som feber, influensaliknande symtom, slemhinnelesioner eller progredierande hudutslag) och andra orsaker ska uteslutas. Vid misstänkt SCAR, ska uppehåll göras i behandlingen med tislelizumab och patienten remitteras till specialist för bedömning och behandling. Om SCAR konstateras ska tislelizumab sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterad kolit

Immunrelaterad kolit, ofta i samband med diarré, har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på kolit. Infektiös och sjukdomsrelaterad etiologi ska uteslutas.

Patienter med immunrelaterad kolit ska behandlas i enlighet med de läkemedelsjusteringar som rekommenderas i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterade endokrinopatier

Immunrelaterade endokrinopatier som sköldkörtelsjukdomar, binjurebarksinsufficiens, hypofysit och diabetes mellitus typ 1, har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Dessa patienter kan behöva stödjande behandling beroende på den specifika endokrina rubbningen. Långtidsbehandling med hormonsubstitution (HRT) kan krävas vid immunrelaterade endokrinopatier.

Patienter med immunrelaterade endokrinopatier ska behandlas i enlighet med de läkemedelsjusteringar som rekommenderas i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Sköldkörtelrubbningar

Sköldkörtelrubbningar som tyreoidit, hypotyreos och hypertyreos har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende förändrad sköldkörtelfunktion och kliniska tecken och symtom på sköldkörtelrubbning (vid behandlingsstarten, regelbundet under behandlingen samt på indikation baserat på klinisk bedömning). Hypotyreos kan behandlas med hormonsubstitution utan att behandlingen avbryts och utan kortikosteroider. Hypertyreos kan behandlas symtomatiskt (se avsnitt 4.2).

Binjurebarksinsufficiens

Binjurebarksinsufficiens har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på binjurebarksinsufficiens. Övervakning av binjurefunktion och hormonnivåer ska övervägas. Kortikosteroider och hormonsubstitution ska ges på klinisk indikation (se avsnitt 4.2).

Hypofysit

Hypofysit har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på hypofysit/hypopituitarism. Övervakning av hypofysfunktion och hormonnivåer ska övervägas. Kortikosteroider och hormonsubstitution ska ges på klinisk indikation (se avsnitt 4.2).

Diabetes mellitus typ 1

Diabetes mellitus typ 1, inklusive diabetisk ketoacidosis, har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende hyperglykemi och andra tecken och symtom på diabetes. Insulin ska ges mot typ 1-diabetes. Hos patienter med allvarlig hyperglykemi eller ketoacidosis (grad ≥ 3) ska uppehåll göras i behandlingen med tislelizumab och blodsockersänkande behandling ges (se avsnitt 4.2). Behandlingen med tislelizumab kan återupptas när metabol kontroll uppnåtts.

Immunrelaterad nefrit med nedsatt njurfunktion

Immunrelaterad nefrit med nedsatt njurfunktion har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. Patienterna ska övervakas avseende förändrad njurfunktion (förhöjt serumkreatinin) och andra orsaker till nedsatt njurfunktion ska uteslutas.

Patienter med immunrelaterad nefrit med nedsatt njurfunktion ska behandlas i enlighet med de läkemedelsjusteringar som rekommenderas i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Övriga immunrelaterade biverkningar

Andra kliniskt betydelsefulla immunrelaterade biverkningar som rapporterats med tislelizumab är myosit, myokardit, artrit, polymyalgia reumatika, perikardit och Guillain-Barrés syndrom (se avsnitt 4.8).

Patienter med andra immunrelaterade biverkningar ska behandlas i enlighet med de läkemedelsjusteringar som rekommenderas i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Avstötning av solida organtransplantat

Avstötning av solida organtransplantat har rapporterats efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlats med PD-1-hämmare. Behandling med tislelizumab kan öka risken för avstötning av solida organ hos transplanterade patienter. Fördelen med behandling med tislelizumab för dessa patienter ska vägas mot risken för eventuell organavstötning.

Infusionsrelaterade reaktioner

Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner (grad 3 eller högre) har rapporterats hos patienter som fått tislelizumab som monoterapi (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner.

Infusionsrelaterade reaktioner ska behandlas enligt rekommendationerna i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Patienter som exkluderats från kliniska studier

Patienter med någon av följande sjukdomar exkluderades från kliniska studier: ECOG-funktionsstatus vid baslinjen på 2 eller högre; aktiva hjärn- eller leptomeningeala metastaser; aktiv autoimmun sjukdom eller anamnes på autoimmun sjukdom som kan recidivera; något tillstånd som krävt systemisk behandling med antingen kortikosteroider (prednison > 10 mg/dag eller motsvarande) eller andra immunhämmare under de 14 dagarna närmast före studiebehandlingen; aktiv eller obehandlad hiv; obehandlade bärare av hepatit B eller C; anamnes på interstitiell lungsjukdom; administrering av levande vaccin under de 14 dagarna närmast före studiebehandlingen; infektion som krävt systemisk behandling under de 14 dagarna närmast före studiebehandlingen; anamnes på allvarlig överkänslighet mot annan monoklonal antikropp. Om uppgifter saknas ska tislelizumab användas med försiktighet i dessa populationer efter noggrann bedömning av det individuella nytta/riskförhållandet.

Patienter som står på saltfattig kost

Detta läkemedel innehåller 0,069 mmol (eller 1,6 mg) natrium per ml. Detta läkemedel innehåller 16 mg natrium per 10 ml injektionsflaska, motsvarande 0,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tislelizumab är en humaniserad monoklonal antikropp som elimineras från cirkulationen genom katabolism. Av denna anledning har inga formella studier av farmakokinetiska interaktioner utförts. Eftersom monoklonala antikroppar inte metaboliseras av cytokrom P450- (CYP-)enzymerna eller andra läkemedelsmetaboliserande enzymer förväntas inte hämning eller induktion av dessa enzymer genom samtidig administrering av andra läkemedel påverka tislelizumabs farmakokinetik.

Användning av systemiska kortikosteroider och andra immunsuppressiva läkemedel vid baslinjen, innan behandlingen med tislelizumab inleds, undantaget fysiologiska doser av en systemisk kortikosteroid (prednison 10 mg/dag eller motsvarande), ska undvikas på grund av potentiell interferens med farmakodynamisk aktivitet och effekt. Systemiska kortikosteroider och andra immunsuppressiva läkemedel kan emellertid användas efter behandlingsstarten med tislelizumab för att behandla immunrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Tislelizumab ska inte användas till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med tislelizumab. Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod (med mindre än 1 % graviditeter) under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen tislelizumab.

Graviditet

Det finns inga data om användning av tislelizumab hos gravida kvinnor. Baserat på dess verkningsmekanism kan tislelizumab orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna.

Inga djurstudier av reproduktionstoxikologiska effekter har utförts med tislelizumab. I murina modeller av dräktighet har blockering av PD-1/PD-L1-signalvägen visat sig inverka på toleransen för fostret och resultera i ökade fosterförluster.

Humant IgG4 (immunglobulin) passerar placentabarriären. Eftersom tislelizumab är en IgG4-variant kan det därför föras över från modern till fostret. Kvinnor ska informeras om den potentiella risken för ett foster.

Tislelizumab ska användas under graviditet endast då det kliniska tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med tislelizumab.

Amning

Det är okänt om tislelizumab utsöndras i bröstmjolk. Även läkemedlets effekt på ammade nyfödda/spädbarn och på mjölkproduktionen är okänd.

På grund av risken för allvarliga läkemedelsbiverkningar av Tevimbra hos ammade nyfödda/spädbarn ska kvinnor rådas att avstå från amning under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen Tevimbra.

Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga om tislelizumabs eventuella effekter på fertiliteten. Inga reproduktions- eller utvecklingstoxikologiska studier har utförts på tislelizumab. I en 3-månadersstudie av toxicitet vid upprepad dosering sågs inga märkbara effekter på reproduktionsorganen hos cynomolgusapor av han- eller honkön när tislelizumab gavs i doser om 3, 10 eller 30 mg/kg varannan vecka i 13 veckor (7 administreringar) (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tevimbra har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Hos vissa patienter har trötthet rapporterats efter administrering av tislelizumab (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för tislelizumab som monoterapi baseras på sammanslagna data för 1 534 patienter med olika tumörtyper som fått 200 mg tislelizumab var 3:e vecka. Den vanligaste biverkningen var anemi (29,2 %). De vanligaste biverkningarna av grad 3/4 var anemi (5,0 %) och pneumoni (4,2 %). Biverkningar som ledde till döden förekom hos 1,17 % av patienterna. Biverkningarna som ledde till döden var pneumoni (0,78 %), hepatit (0,13 %), pneumonit (0,07 %), dyspné (0,07 %), minskad aptit (0,07 %) och trombocytopeni (0,07 %). Bland de 1 534 patienterna exponerades 40,1 % för tislelizumab i mer än 6 månader och 22,2 % exponerades i mer än 12 månader.

Biverkningstabell

I tabell 2 redovisas de biverkningar som rapporterats i ett sammanslaget dataset av patienter behandlade med Tevimbra som monoterapi (n = 1 534). Biverkningarna listas enligt MedDRA-systemet för organsystem. Inom varje organsystem redovisas biverkningar med fallande frekvens. Frekvenskategorierna för varje biverkning definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Biverkningar av Tevimbra som monoterapi (N = 1 534)

Biverkningar	Frekvens (Alla grader)
Infektioner och infestationer	
Pneumoni ¹	Vanliga*
Blodet och lymfsystemet	
Anaemi ²	Mycket vanliga
Trombocytopeni ³	Vanliga*
Neutropeni ⁴	Vanliga
Lymfopeni ⁵	Vanliga
Endokrina systemet	
Hypotyreos ⁶	Mycket vanliga
Hypertyreos ⁷	Vanliga
Tyreodit ⁸	Vanliga
Binjurebarkinsufficiens ⁹	Mindre vanliga
Hypofysit ¹⁰	Sällsynta
Metabolism och nutrition	
Hyperglykemi ¹¹	Vanliga
Hyponatremi ¹²	Vanliga
Hypokelami ¹³	Vanliga
Diabetes mellitus ¹⁴	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	
Guillain-Barrés syndrom	Mindre vanliga**
Ögon	
Uveit ¹⁵	Mindre vanliga
Hjärtat	
Myokardit ¹⁶	Mindre vanliga
Perikardit	Sällsynta
Blodkärl	
Hypertoni ¹⁷	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Hosta	Mycket vanliga
Dyspné	Vanliga *
Pneumonit ¹⁸	Vanliga *
Magtarmkanalen	
Illamående	Vanliga
Diarré ¹⁹	Vanliga
Stomatit ²⁰	Vanliga
Pankreatit ²¹	Mindre vanliga
Kolit ²²	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	
Hepatit ²³	Vanliga*
Hud och subkutan vävnad	
Utslag ²⁴	Mycket vanliga
Klåda	Mycket vanliga
Allvarliga hudreaktioner ²⁵	Sällsynta
Stevens Johnsons Syndrom ²⁶	Ingen känd frekvens
Toxisk Epidermal Nekrolys ²⁶	Ingen känd frekvens*
Muskuloskeletal systemet och bindväv	
Artralgi	Vanliga
Myalgi	Vanliga
Myosit ²⁷	Mindre vanliga
Artrit ²⁸	Mindre vanliga

Njurar- och urinvägar	
Nefrit ²⁹	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Trötthet ³⁰	Mycket vanliga
Minskad aptit	Mycket vanliga*
Undersökningar	
Förhöjt aspartataminotransferas	Mycket vanliga
Förhöjt alaninaminotransferas	Mycket vanliga
Förhöjt blodbilirubin ³¹	Mycket vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet	Vanliga
Förhöjt kreatinin i blodet	Vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Infusionsrelaterad reaktion ³²	Mindre vanliga
¹ Pneumoni inkluderar de rekommenderade termerna pneumoni, nedre luftvägsinfektion, bakteriell nedre luftvägsinfektion, bakteriell pneumoni, pneumoni orsakad av svamp och pneumocystis jirovecii pneumoni. ² Anemi inkluderar de rekommenderade termerna anemi och minskat hemoglobin. ³ Trombocytopeni inkluderar de rekommenderade termerna trombocytopeni och minskat trombocytantal. ⁴ Neutropeni inkluderar de rekommenderade termerna neutropeni och minskat neutrofilantal. ⁵ Lymfopeni inkluderar de rekommenderade termerna lymfopeni, minskat lymfocytantal och minskad lymfocytprocent. ⁶ Hypotyreoos inkluderar de rekommenderade termerna hypotyreoos, sänkt fritt tyroxin, sänkt fritt trijodtyronin, sänkt trijodtyronin, primär hypotyreoos och sänkt tyroxin. ⁷ Hypertyreoos inkluderar de rekommenderade termerna hypertyreoos, sänkt tyreoidastimulerande hormon i blodet, förhöjt fritt trijodtyronin, förhöjt fritt tyroxin, förhöjt tyroxin och förhöjt trijodtyronin. ⁸ Tyreoidit inkluderar de rekommenderade termerna tyreoidit, autoimmun tyreoidit och subakut tyreoidit. ⁹ Binjurebarksinsufficiens inkluderar de rekommenderade termerna binjurebarksinsufficiens och sekundär binjurebarksinsufficiens. ¹⁰ Hypofysit inkluderar de rekommenderade termerna hypopituitarism och lymfocytisk hypofysit. ¹¹ Hyperglykemi inkluderar de rekommenderade termerna hyperglykemi och förhöjt blodglukos. ¹² Hyponatremi inkluderar de rekommenderade termerna hyponatremi och minskad mängd natrium i blodet. ¹³ Hypokalemi inkluderar de rekommenderade termerna hypokalemi och minskad mängd kalium i blodet. ¹⁴ Diabetes mellitus inkluderar de rekommenderade termerna diabetes mellitus, diabetes mellitus typ 1 och latent autoimmun diabetes hos vuxna. ¹⁵ Uveit inkluderar de rekommenderade termerna uveit och irit. ¹⁶ Myokardit inkluderar de rekommenderade termerna myokardit, immunmedierad myokardit och autoimmun myokardit. ¹⁷ Hypertoni inkluderar de rekommenderade termerna hypertoni, förhöjt blodtryck och primär hypertoni. ¹⁸ Pneumonit inkluderar de rekommenderade termerna pneumonit, immunmedierad lungsjukdom, interstitiell lungsjukdom och organiserande pneumoni. ¹⁹ Diarré inkluderar de rekommenderade termerna diarré och frekvent avföring. ²⁰ Stomatit inkluderar de rekommenderade termerna stomatit, munsår och afte. ²¹ Pankreatit inkluderar de rekommenderade termerna förhöjt amylas, förhöjt lipas, pankreatit och akut pankreatit. ²² Kolit inkluderar de rekommenderade termerna kolit och immunmedierad enterokolit. ²³ Hepatit inkluderar de rekommenderade termerna hepatit, onormal leverfunktion, immunmedierad hepatit, leverskada och autoimmun hepatit. ²⁴ Hudutslag inkluderar de rekommenderade termerna hudutslag, makulopapulärt utslag, eksem, erytematöst utslag, dermatit, allergisk dermatit, papulärt utslag, urtikaria, erytem, hudexfoliering, läkemedelsutslag, makulärt utslag, psoriasis, pustulärt utslag, akneiform dermatit, pruritiskt utslag, likenoid keratos, handeksem, immunmedierad dermatit, follikulärt utslag, akut febril neutrofil dermatos, erythema nodosum och pemfigoid. ²⁵ Allvarliga hudreaktioner inkluderar den rekommenderade termen erythema multiforme. ²⁶ Erfarenhet efter godkännande för försäljning. ²⁷ Myosit inkluderar de rekommenderade termerna myosit och immunmedierad myosit. ²⁸ Artrit inkluderar de rekommenderade termerna artrit och immunmedierad artrit. ²⁹ Nefrit inkluderar de rekommenderade termerna nefrit, fokal segmentell glomeruloskleros och immunmedierad nefrit. ³⁰ Trötthet inkluderar de rekommenderade termerna fatigue, asteni, sjukdomskänsla och letargi. ³¹ Förhöjt blodbilirubin inkluderar de rekommenderade termerna förhöjt blodbilirubin, förhöjt konjugerat bilirubin, förhöjt okonjugerat blodbilirubin och hyperbilirubinemi.	

³² Infusionsrelaterade reaktioner inkluderar de rekommenderade termerna infusionsrelaterad reaktion och infusionsrelaterad överkänslighetsreaktion.

*även med dödlig utgång

**frekvens baserad på studier utanför monoterapigruppen.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Nedan beskrivs signifikanta läkemedelsbiverkningar av tislelizumab som monoterapi i kliniska studier.

Immunrelaterad pneumonit

Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom immunrelaterad pneumonit hos 4,3 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (0,3 %), grad 2 (2,0 %), grad 3 (1,5 %), grad 4 (0,3 %) och grad 5 (0,2 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 3,2 månader (intervall: 1,0 dag till 16,5 månader), och medianduration från debut till resolution var 6,1 månader (intervall: 1,0+ dag till 22,8+ månader). + betecknar ett censurerat värde med pågående biverkningshändelse vid analysstidpunkten. Tislelizumab sattes ut permanent hos 1,8 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 1,8 % av patienterna. Pneumonit läkte ut hos 45,5 % av patienterna.

Bland patienter som behandlades med tislelizumab som monoterapi förekom pneumonit oftare hos patienter som tidigare fått thoraxstrålning (6,3 %) än hos patienter som inte hade fått thoraxstrålning (2,8 %).

Immunrelaterad hepatit

Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom immunrelaterad hepatit hos 1,7 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (0,1 %), grad 2 (0,5 %), grad 3 (0,9 %), grad 4 (0,1 %) och grad 5 (0,1 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 31,0 dagar (intervall: 8,0 dagar till 13,1 månader), och medianduration från debut till resolution var 2,0 månader (intervall: 1,0+ dag till 37,9+ månader). + betecknar ett censurerat värde med pågående biverkningshändelse vid analysstidpunkten. Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,4 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 1,0 % av patienterna på grund av immunrelaterad hepatit. Hepatit läkte ut hos 50,0 % av patienterna.

Immunrelaterade hudbiverkningar

Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom immunrelaterade hudbiverkningar hos 1,8 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (0,4 %), grad 2 (0,8 %), grad 3 (0,3 %) och grad 4 (0,3 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 2,5 månader (intervall: 7,0 dagar till 11,6 månader), och medianduration från debut till resolution var 11,4 månader (intervall: 4,0 dagar till 34,0+ månader). + betecknar ett censurerat värde med pågående biverkningshändelse vid analysstidpunkten. Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,3 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,5 % av patienterna. Hudbiverkningar läkte ut hos 51,9 % av patienterna.

Fall av SJS och TEN har rapporterats efter godkännande för försäljning, några med dödlig utgång (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Immunrelaterad kolit

Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom immunrelaterad kolit hos 0,7 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 2 (0,6 %) och grad 3 (0,1 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 6,0 månader (intervall: 12,0 dagar till 14,4 månader), och medianduration från debut till resolution var 28,0 dagar (intervall: 9,0 dagar till 3,6 månader). Tislelizumab sattes inte ut permanent hos någon av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,6 % av patienterna. Kolit läkte ut hos 81,8 % av patienterna.

Immunrelaterad myosit/rabdomyolys

Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom immunrelaterad myosit/rabdomyolys hos 0,9 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (0,2 %), grad 2 (0,3 %), grad 3 (0,3 %) och grad 4 (0,1 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 1,8 månader (intervall: 15,0 dagar till 17,6 månader), och medianduration från debut till resolution var 2,1 månader (intervall: 5,0 dagar till 11,2+ månader). + betecknar ett censurerat värde med pågående biverkningshändelse vid analysstidpunkten. Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,2 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,7 % av patienterna. Myosit/rabdomyolys gick i regress hos 57,1 % av patienterna.

Immunrelaterade endokrinopatier

Sköldkörtelrubbningar

Hypotyreos:

Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom hypotyreos hos 7,6 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (1,4 %), grad 2 (6,1 %) och grad 4 (0,1 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 3,7 månader (intervall: 0 dagar till 16,6 månader), och medianduration från debut till biverkan avtagit var 15,2 månader (intervall: 12,0 dagar till 28,6+ månader). + betecknar ett censurerat värde med pågående biverkningshändelse vid analysstidpunkten. Tislelizumab sattes inte ut permanent hos någon patient och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,4 % av patienterna. Hypotyreos gick i regress hos 31,9 % av patienterna.

Hypertyreos:

Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom hypertyreos hos 0,6 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (0,1 %) och grad 2 (0,3 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 31,0 dagar (intervall: 19,0 dagar till 14,5 månader). Medianduration från debut till resolution var 1,4 månader (intervall: 22,0 dagar till 4,0+ månader). + betecknar ett censurerat värde med pågående biverkningshändelse vid analysstidpunkten. Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,1 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes inte hos någon av patienterna. Hypertyreos gick i regress hos 80,0 % av patienterna.

Tyreoidit:

Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom tyreoidit hos 0,8 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (0,2 %) och grad 2 (0,6 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 2,0 månader (intervall: 20,0 dagar till 20,6 månader). Medianduration från debut till resolution kunde inte utvärderas baserat på tillgängliga data (intervall: 22,0 dagar till 23,1+ månader). + betecknar ett censurerat värde med pågående biverkningshändelse vid analysstidpunkten. Tislelizumab sattes inte ut permanent hos någon av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,1 % av patienterna. Tyreoidit läkte ut hos 16,7 % av patienterna.

Binjurebarksinsufficiens

Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom binjurebarksinsufficiens hos 0,3 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 2 (0,1 %), grad 3 (0,1 %) och grad 4 (0,1 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 3,1 månader (intervall: 1,3 månader till 11,6 månader). Medianduration från debut till resolution kunde inte utvärderas baserat på tillgängliga data (intervall: 1,0 månad till 6,5+ månader). + betecknar ett censurerat värde med pågående biverkning vid analysstidpunkten. Tislelizumab sattes inte ut permanent hos någon av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,2 % av patienterna. Binjurebarksinsufficiens gick i regress hos 25,0 % av patienterna.

Hypofysit

Hos patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom hypopituitarism (grad 2) hos 0,1 % av patienterna.

Diabetes mellitus typ 1

Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom diabetes mellitus typ 1 hos 0,4 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (0,1 %) och grad 3 (0,3 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 2,5 månader (intervall: 33,0 dagar till 13,8 månader). Medianduration från debut till resolution kunde inte utvärderas baserat på tillgängliga data (intervall: 4,0 dagar till 19,9+ månader). + betecknar ett censurerat värde med pågående biverkningshändelse vid analysstidpunkten. Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,1 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,1 % av patienterna. Diabetes mellitus typ 1 läkte ut hos 16,7 % av patienterna.

Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion

Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion hos 0,7 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 2 (0,3 %), grad 3 (0,2 %), grad 4 (0,1 %) och grad 5 (0,1 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 1,2 månader (intervall: 3,0 dagar till 5,8 månader). Medianduration från debut till resolution var 1,9 månader (intervall: 3,0+ dagar till 16,2+ månader). + betecknar ett censurerat värde med pågående biverkningshändelse vid analysstidpunkten. Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,3 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,2 % av patienterna. Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion gick tillbaka hos 50,0 % av patienterna.

Immunrelaterad myokardit

Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom immunrelaterad myokardit hos 0,5 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 1 (0,1 %), grad 2 (0,1 %), grad 3 (0,2 %) och grad 4 (0,1 %).

Mediantiden från första dos till biverkningsdebut var 1,6 månader (intervall: 14,0 dagar till 6,1 månader), och medianduration från debut till resolution var 5,1 månader (intervall: 4,0 dagar till 7,6 månader). Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,3 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,2 % av patienterna. Myokardit läkte ut hos 57,1 % av patienterna.

Infusionsrelaterade reaktioner

Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom infusionsrelaterade reaktioner hos 3,5 % av patienterna, vilket inkluderade händelser av grad 3 (0,3 %). Tislelizumab sattes ut permanent hos 0,1 % av patienterna och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,5 % av patienterna.

Avvikande laboratorievärden

Hos patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi var andelen patienter vars laboratorievärden förändrades från baslinjen till avvikande värden av grad 3 eller 4 som följer: 0,1 % för förhöjt hemoglobin, 4,4 % för sänkt hemoglobin, 0,9 % för minskat antal leukocyter, 8,5 % för minskat antal lymfocyter, 1,7 % för minskat antal neutrofiler, 1,1 % för minskat antal trombocyter, 2,0 % för förhöjt alaninaminotransferas, 0,4 % för sänkt albumin, 2,3 % för förhöjt alkaliskt fosfat, 3,2 % för förhöjt aspartataminotransferas, 2,2 % för förhöjt bilirubin, 2,0 % för förhöjt kreatinkinas, 0,9 % för förhöjt kreatinin, 0,9 % för förhöjt kalium, 2,2 % för sänkt kalium, 0,1 % för förhöjt natrium, 5,7 % för sänkt natrium.

Immunogenicitet

Av 1 916 patienter som var utvärderingsbara avseende läkemedelsantikroppar (ADA) och som behandlades med den rekommenderade dosen 200 mg var tredje vecka, testades 18,3 % positivt för behandlingsorsakade ADA och neutraliserande antikroppar (NAb) uppmättes hos 0,9 % av patienterna. Populationsfarmakokinetisk analys visade att ADA-status var en statistiskt signifikant kovariat för clearance. Dock verkar inte närvaron av behandlingsorsakade ADA mot tislelizumab ha någon kliniskt betydelsefull inverkan på farmakokinetik eller effekt.

Bland patienter som var utvärderingsbara avseende ADA observerades följande frekvenser av biverkningar för den ADA-positiva jämfört med den ADA-negativa populationen: grad ≥ 3 biverkningar 50,9 % mot 39,3 %, allvarliga biverkningar (SAEs) 37,1 % mot 29,7 %, biverkningar som resulterade i att behandlingen avbröts 10,8 % mot 10,2 %. Patienter som utvecklade behandlingskrävande ADA tenderade att ha totalt sett sämre hälso- och sjukdomskaraktistika vid baslinjen vilket kan påverka tolkningen av säkerhetsanalysen. Tillgängliga data gör det inte möjligt att dra några säkra slutsatser om mönster av biverkningar.

Äldre

Inga övergripande skillnader i säkerheten observerades med tislelizumab som monoterapi mellan patienter under 65 år och patienter som var mellan 65 och 74 år. Data om patienter 75 år och äldre är alltför begränsade för att några slutsatser ska kunna dras för denna population.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen information om överdosering av tislelizumab. I händelse av överdosering ska patienten övervakas noga avseende tecken och symtom på biverkningsreaktioner och lämplig symtomatisk behandling sättas in omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, ATC-kod: L01FF09

Verkningsmekanism

Tislelizumab är en humaniserad monoklonal IgG4- (immunglobulin G4-)antikropp mot PD-1 som binder till den extracellulära domänen hos humant PD-1. Den blockerar kompetitivt bindningen av både PD-L1 och PD-L2, hämmar PD-1-medierad negativ signalering och förstärker aktiviteten hos T-celler i cellbaserade *in vitro*-analyser.

Klinisk effekt och säkerhet

Skivepitelcancer i esofagus (OSCC)

BGB-A317-302

BGB-A317-302 var en randomiserad, kontrollerad, öppen, global fas 3-studie där man jämförde effekten av tislelizumab med kemoterapi hos patienter med ej resektabel, recidiverande, lokalt avancerad eller metastaserad OSCC som progredierat under eller efter tidigare systemisk behandling. Patienterna rekryterades utan hänsyn till tumörens PD-L1-uttryck. Om möjligt testades arkiverade eller färsktumörprover retrospektivt avseende PD-L1-uttryck. PD-L1-uttrycket utvärderades vid centrallaboratorium med användning av Ventana PD-L1-analys (SP263) som identifierade PD-L1-infärgning på såväl tumören som tumörassocierade immunceller.

Patienter som tidigare behandlats med PD-1-hämmare och med tumörinvasion i kringliggande organ nära sjukdomsstället i esofagus (t.ex. aorta eller luftvägar) exkluderades från studien.

Randomiseringen stratifierades efter geografisk region (Asien [förutom Japan] eller Japan eller USA/EU), ECOG-funktionsstatus (0 eller 1) och efter provarens val av kemoterapi (ICC) (paklitaxel eller docetaxel eller irinotekan). Valet av kemoterapi gjordes av provaren före randomiseringen.

Patienterna randomiserades (1:1) till att få tislelizumab 200 mg var 3:e vecka eller provarens val av kemoterapi (ICC) av något av de följande, som samtliga gavs intravenöst:

- paklitaxel 135-175 mg/m² dag 1, var 3:e vecka (även i doser om 80-100 mg/m² per vecka enligt lokala och/eller nationella riktlinjer för standardbehandling)
- docetaxel 75 mg/m² dag 1, var 3:e vecka
- irinotekan 125 mg/m² dag 1 och 8, var 3:e vecka.

Patienterna behandlades med Tevimbra eller en av provaren vald kemoterapi fram till sjukdomsprogression, bedömt av provaren enligt RECIST version 1.1, eller oacceptabel toxicitet.

Tumöranalyser utfördes var 6:e vecka under de första 6 månaderna och därefter var 9:e vecka.

Primärt effektmått var total överlevnad (OS) i intent-to-treat-gruppen (ITT). Sekundära effektmått var OS i gruppen med PD-L1-positivitet (PD-L1-score vid visuell bedömning enligt Combined Positive score, nu känd som Tumour Area Positivity score [TAP] [PD-L1-score] på $\geq 10\%$), objektiv responsfrekvens (ORR), progressionsfri överlevnad (PFS) och responsduration (DoR), bedömt av provaren enligt RECIST v1.1.

Totalt rekryterades 512 patienter och randomiserades till tislelizumab (n = 256) eller av provaren vald kemoterapi (n = 256; paklitaxel [n = 85], docetaxel [n = 53] eller irinotekan [n = 118]). Av de 512 patienterna hade 142 (27,7 %) PD-L1-uttryck $\geq 10\%$, 222 (43,4 %) hade PD-L1-uttryck $< 10\%$ och 148 (28,9 %) hade okänd PD-L1-status vid baslinjen.

Baslinjekaraktäristika för studiepopulationen var: medianålder 62 år (intervall: 35 till 86), 37,9 % var 65 år eller äldre, 84 % var män, 19 % var kaukasier och 80 % asiater, 25 % hade ECOG-funktionsstatus 0 och 75 % hade ECOG 1. 95 % av studiepopulationen hade metastaserad sjukdom när de gick med i studien. Samtliga patienter hade tidigare fått minst en kemoterapibehandling mot sin cancer, vilket hos 97 % av patienterna hade utgjorts av platinabaserad kemoterapi.

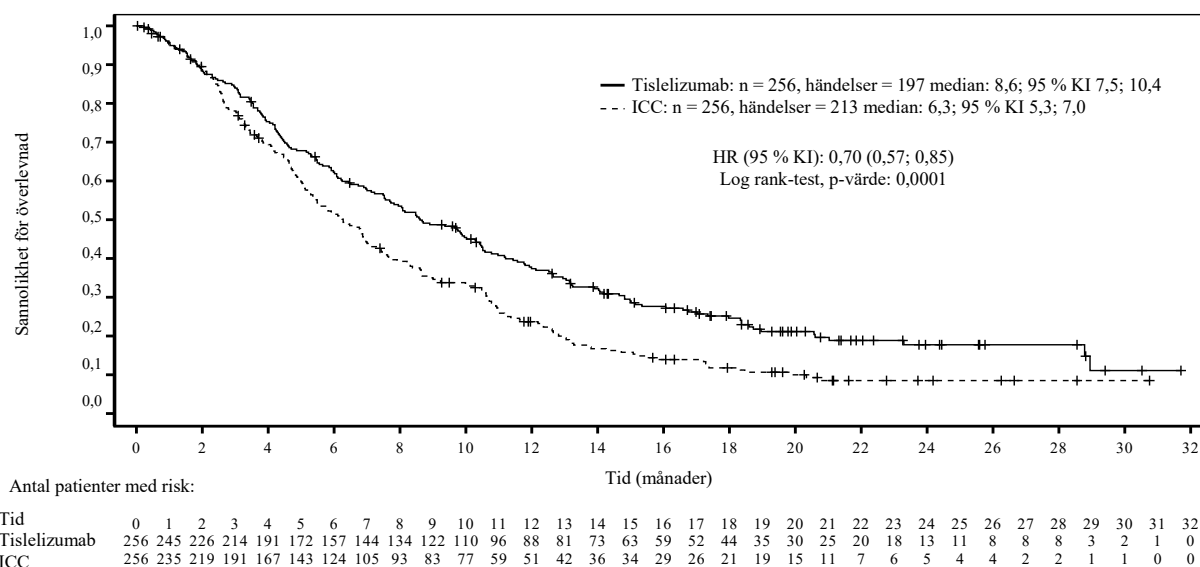
BGB-A317-302 visade en statistiskt signifikant förbättring av OS hos patienterna som randomiserats till tislelizumab jämfört med hos patienterna i ICC-gruppen. Mediantiden för uppföljning enligt omvänd Kaplan-Meier-metod var 20,8 månader i tislelizumabgruppen och 21,1 månader i ICC-gruppen.

Effektresultaten visas i tabell 3 och figur 1.

Tabell 3 Effektresultat i BGB-A317-302

Effektmått	Tevimbra (N = 256)	Kemoterapi (N = 256)
OS		
Antal dödsfall, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Median (månader) ^a (95 % KI)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,70 (0,57; 0,85)	
p-värde ^c	p = 0,0001	
PFS bedömd av prövaren^d		
Sjukdomsprogression eller död, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Median (månader) (95 % KI)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Riskkvot (95 % KI)	0,83 (0,67; 1,01)	
ORR, bekräftad av prövaren^d		
ORR (%) (95 % KI)	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)
Medianvärde för responsduration, bekräftat av prövaren (månader) (95 % KI)	10,3 (6,5; 13,2)	6,3 (2,8; 8,5)
OS = total överlevnad; KI = konfidensintervall; PFS = progressionsfri överlevnad; ORR = objektiv responsfrekvens; CR = komplett respons; PR = partiell respons; SD = stabil sjukdom		
^a Beräknat med Kaplan-Meier-metod.		
^b Beräknad med Cox regressionsmodell och med behandling som kovariat, stratifierad efter ECOG-status vid baslinjen och prövarens val av kemoterapi.		
^c Baserat på ensidigt log-rank-test stratifierat efter ECOG-funktionsstatus och prövarens val av kemoterapi.		
^d Baserat på ad hoc-analys.		

Figur 1 Kaplan-Meier-kurva över OS i BGB-A317-302 (ITT-gruppen)



Effekt och PD-L1-undergrupper:

I en förspecifierad analys av OS i PD-L1-positiva undergrupper (PD-L1-uttryck $\geq 10\%$), var stratifierad riskkvot (HR) för OS 0,49 (95 % KI: 0,33 till 0,74), med ett 1-sidigt stratifierat p-värde för log rank-test på 0,0003. Medianöverlevnaden var 10,0 månader (95 % KI: 8,5 till 15,1 månader) i tislelizumabgruppen och 5,1 månader (95 % KI: 3,8 till 8,2 månader) i ICC-gruppen.

I den PD-L1-negativa undergruppen (PD-L1-uttryck $< 10\%$) var stratifierad riskkvot (HR) för OS 0,83 (95 % KI: 0,62 till 1,12), med en total överlevnad på i median 7,5 månader (95 % KI: 5,5 till 8,9 månader) i tislelizumabgruppen och 5,8 månader (95 % KI: 4,8 till 6,9 månader) i ICC-gruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för tislelizumab för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av maligna tumörer (undantaget centrala nervsystemet, hematopoetisk och lymfoid vävnad) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik (PK) för tislelizumab har beskrivits med användning av populationsfarmakokinetisk analys med sammanslagna data för 2 596 patienter med avancerade maligniteter som fick tislelizumabdoser på 0,5 till 10 mg/kg varannan vecka, 2,0 och 5,0 mg/kg var 3:e vecka och 200 mg var 3:e vecka.

Tiden för att uppnå 90 % steady state är cirka 84 dagar (12 veckor) efter 200 mg-doser givna en gång var 3:e vecka, och ackumuleringskvoten vid steady state för tislelizumabs PK-exponering är cirka tvåfaldig.

Absorption

Tislelizumab administreras intravenöst och är därför fullständigt biotillgängligt omedelbart.

Distribution

En populationsfarmakokinetisk analys visar att distributionsvolymen vid steady state är 6,42 l, vilket är typiskt för monoklonala antikroppar med begränsad distribution.

Metabolism

Tislelizumab förväntas brytas ner till små peptider och aminosyror genom katabolism.

Eliminering

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var clearance av tislelizumab 0,153 l/dag med en variabilitet mellan individer på 26,3 %. Geometriskt medelvärde för halveringstiden i terminalfasen var cirka 23,8 dagar med en variationskoefficient på 31 %.

Linjäritet/icke-linjäritet

Vid doseringsregimerna 0,5 mg/kg till 10 mg/kg en gång varannan eller var tredje vecka (inklusive 200 mg en gång var tredje vecka) var PK för tislelizumab linjär och exponeringen dosproportionell.

Särskilda populationer

Effekterna av olika kovariater på tislelizumabs farmakokinetik har undersökts i populationsfarmakologiska analyser. Följande faktorer hade ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för tislelizumab: ålder (intervall 18-90 år), vikt (intervall 32 till 130 kg), kön, etnicitet (kaukasier, asiater, övriga), lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin ≤ 3 gånger ULN, oavsett ASAT) samt tumörbörda.

Nedsatt njurfunktion

Inga dedikerade studier av tislelizumab har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. I populationsfarmakokinetiska analyser av tislelizumab fann man inga kliniskt relevanta skillnader i clearance av tislelizumab mellan patienter med lätt nedsatt njurfunktion (CL_{Cr} 60-89 ml/min, $n = 1\ 046$) eller måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{Cr} 30-59 ml/min, $n = 320$) och patienter med normal njurfunktion ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1\ 223$). Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion hade ingen effekt på exponeringen för tislelizumab (se avsnitt 4.2). Baserat på det begränsade antalet patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ($n = 5$) kan inga säkra slutsatser dras om effekten av kraftigt nedsatt njurfunktion på tislelizumabs farmakokinetik.

Nedsatt leverfunktion

Inga dedikerade studier av tislelizumab har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. I populationsfarmakokinetiska analyser av tislelizumab fann man inga kliniskt relevanta skillnader i clearance av tislelizumab mellan patienter med lätt nedsatt leverfunktion (bilirubin \leq ULN och ASAT $>$ ULN eller bilirubin $> 1,0$ till $1,5$ x ULN, oavsett ASAT, $n = 396$) eller måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin $> 1,5$ till 3 x ULN, oavsett ASAT; $n = 12$), jämfört med hos patienter med normal leverfunktion (bilirubin \leq ULN och ASAT = ULN, $n = 2\ 182$) (se avsnitt 4.2). På grund av det begränsade antalet patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (bilirubin > 3 x ULN, oavsett ASAT, $n = 2$) kan inga säkra slutsatser dras om effekten av kraftigt nedsatt leverfunktion på tislelizumabs farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologistudier med upprepad dosering till cynomolgusapor med intravenös administrering vid doserna 3, 10, 30 eller 60 mg/kg varannan vecka i 13 veckor (7 dosadministreringar) observerades ingen behandlingsrelaterad toxicitet eller histopatologiska förändringar upp till 30 mg/kg varannan vecka motsvarande 4,3 till 6,6 gånger exponeringen hos människa vid den kliniska dosen 200 mg.

Inga studier av utvecklings- eller reproduktionstoxicitet eller djurstudier av fertiliteten har utförts med tislelizumab.

Inga studier har utförts för att bedöma tislelizumabs potentiella karcinogenicitet eller gentoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat (dihydrat)
Citronsyramonohydrat
L-histidinhydrokloridmonohydrat
L-histidin
Trehalosdihydrat
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som omnämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska

3 år.

Efter öppnandet

Efter öppnandet ska läkemedlet spädas och infunderas omedelbart (se avsnitt 6.6 för anvisningar om spädning före administrering av läkemedlet).

Efter beredning av infusionslösning

Tevimbra innehåller inget konserveringsmedel. Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnandet har visats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. I dessa 24 timmar inräknas förvaring av utspädd lösning i kylskåp (2 °C till 8 °C) under högst 20 timmar, tid för läkemedlet att återfå rumstemperatur (25 °C eller lägre) och tid för att utföra infusionen inom 4 timmar.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart, såvida inte spädningmetoden eliminerar risken för kontaminering med mikroorganismer.

Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden. Utspädd lösning får inte frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml Tevimbra-koncentrat levereras i injektionsflaska av klart typ 1-glas, med grå propp av klorbutyl med FluroTec-beläggning och förseglat flipoff-lock.

Tevimbra finns i förpackning om 1 injektionsflaska samt i flerpäck innehållande 2 injektionsflaskor (2 förpackningar med en i varje).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Utspädd infusionslösning ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik.

Beredning av infusionslösning

- Det behövs två injektionsflaskor med Tevimbra för varje dos.
- Ta ut injektionsflaskorna ur kylskåpet utan att skaka dem.

- Inspektera varje injektionsflaska avseende partiklar och missfärgning före administreringen. Koncentratet är en klar till lätt opaliserande, färglös till ljus gul lösning. Använd inte injektionsflaskan om lösningen är grumlig, innehåller partiklar eller är missfärgad.
- Vänd injektionsflaskorna försiktigt upp och ner utan att skaka dem. Dra upp lösning ur två injektionsflaskor (totalt 200 mg i 20 ml) i en spruta och överför lösningen till en intravenös infusionspåse innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, för att bereda en utspädd lösning med en slutlig koncentration på 2 till 5 mg/ml. Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända den upp och ner för att undvika skumbildning eller att lösningen skär sig.

Administrering

- Administrera den utspädda Tevimbralösningen via infusion genom en intravenös administreringsslang med ett sterilt, icke-pyrogent lågproteinbindande inbyggt eller monterat filter med porstorlek 0,2 eller 0,22 mikrometer och en area på cirka 10 cm².
- Den första infusionen ska ges under 60 minuter. Om den tolereras väl kan efterföljande infusioner ges under 30 minuter.
- Inga andra läkemedel ska administreras samtidigt via samma infusions slang.
- Tevimbra får inte administreras som intravenös push eller engångsbolus.
- Den intravenösa slangen måste spolras igenom efter infusionens slut.
- Kassera eventuell oanvänd mängd som finns kvar i injektionsflaskan.
- Injektionsflaskor med Tevimbra är endast avsedda för engångsbruk.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1758/001-002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Tevimbra lanseras i en medlemsstat måste innehavaren av godkännande för försäljning komma överens med nationell behörig myndighet om patientkortet innehåll och format, inklusive kommunikationsmetoder, distributionsmodeller och andra aspekter av programmet.

Patientkortet syftar till att öka patienternas kunskaper om tecken och symtom relevanta för tidig upptäckt/identifiering av potentiella immunrelaterade biverkningar och att informera dem om när de ska söka medicinsk vård. Patienterna uppmanas även att på kortet notera kontaktuppgifter till läkaren och att informera andra läkare om att patienten behandlas med Tevimbra. Patientkortet är utformat att bäras av patienten hela tiden så att det kan uppvisas för all sjukvårdspersonal som patienten träffar.

I alla medlemsstater där Tevimbra marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdare som förväntas förskriva och använda Tevimbra har tillgång till/föreses med patientkortet som de får av sjukvårdspersonalen..

Patientkortet ska innehålla följande huvuddelar:

- Beskrivning av de viktigaste tecknen och symtomen på immunrelaterade biverkningar (pneumonit, kolit, hepatit, endokrinopatier, immunrelaterade hudbiverkningar, nefrit och andra immunrelaterade biverkningar) och infusionsrelaterade reaktioner, och vikten av att omedelbart meddela behandlande läkare vid symtom.
- Vikten av att inte själv försöka behandla några symtom utan att första tala med hälso- och sjukvårdspersonal.
- Vikten av att alltid bära med sig patientkortet och visa upp det för all hälso- och sjukvårdspersonal de träffar, förutom förskrivaren (t.ex. personal på akutmottagning).
- Ett varningsmeddelande för att informera vårdpersonal som behandlar patienten oavsett tillfälle, inklusive vid akuta tillstånd, att patienten behandlas med Tevimbra.
- En påminnelse om att alla kända eller misstänkta biverkningar också kan rapporteras till lokala tillsynsmyndigheter.
- Kontaktuppgifter till patientens Tevimbra-förskrivare.

Patientkortet påminner patienterna om viktiga symtom som omedelbart måste rapporteras till läkaren.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tevimbra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
tislelizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriumcitrat (dihydrat), citronsyramonohydrat, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, trehalosdihydrat, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
10 ml = 100 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.
För engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1758/001

1 injektionsflaska

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR FLERPACK (INKLUSIVE BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tevimbra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
tislelizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriumcitrat (dihydrat), citronsyramonohydrat, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, trehalosdihydrat, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Flerpack: 2 (2 x 1) injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.
För engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MELLANKARTONG I FLERPACK (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevimbra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
tislelizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriumcitrat (dihydrat), citronsyramonohydrat, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, trehalosdihydrat, polysorbit 20, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska. Del av multipelförpackning. Få inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.
För engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Tevimbra 100 mg sterilt koncentrat
tislelizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriumcitrat (dihydrat), citronsyramonohydrat, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, trehalosdihydrat, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

10 ml = 100 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

i.v. efter spädning
För engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

BeiGene Ireland Limited

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1758/001
EU/1/23/1758/002

1 injektionsflaska
2 (2 x 1) injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIG ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Tevimbra 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning tislelizumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Det är viktigt att du alltid har med dig patientkortet under behandlingen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tevimbra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Tevimbra
3. Hur Tevimbra ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tevimbra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tevimbra är och vad det används för

Tevimbra är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen tislelizumab. Det är en monoklonal antikropp, en typ av protein som har utformats för att känna igen och fästa på ett särskilt mål i kroppen som kallas programmerad celldöd 1-receptor (PD-1) och finns på ytan av T- och B-celler (vita blodkroppar som utgör en del av immunsystemet, kroppens naturliga försvar). När PD-1 aktiveras av cancerceller kan den stänga av aktiviteten hos T-celler. Genom att blockera PD-1 kan Tevimbra hjälpa immunsystemet att bekämpa cancer.

Tevimbra används till vuxna för att behandla:

- en typ av cancer i matstrupen, så kallad skivepitelcancer i esofagus, som har spridit sig till andra delar av kroppen, som redan har behandlats med något cancerläkemedel och inte kan opereras bort.

Fråga din läkare om du undrar hur Tevimbra fungerar eller varför du har ordinerats detta läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du får Tevimbra

Du ska inte få Tevimbra

- om du är allergisk mot tislelizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Tala med läkare om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Tevimbra om du har eller har haft:

- en autoimmun sjukdom (innebär att kroppens eget försvarssystem angriper normala celler)
- inflammation i levern (hepatit) eller andra leverproblem
- inflammation i njuren (nefrit)
- pneumoni eller inflammation i lungorna (pneumonit)
- inflammation i tjocktarmen (kolit)

- ett allvarligt hudutslag
- problem med hormonproducerande körtlar (binjurar, hypofys, sköldkörtel)
- diabetes mellitus typ 1
- en transplantation av solida organ
- en infusionsrelaterad reaktion.

Om något av det ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, tala med läkaren innan du får Tevimbra.

Var uppmärksam på allvarliga biverkningar

Tevimbra kan ge allvarliga biverkningar, som ibland kan bli livshotande och kan leda till döden. Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av dessa allvarliga biverkningar under behandlingen med Tevimbra:

- inflammation i levern (hepatit) eller andra leverproblem
 - inflammation i njuren (nefrit)
 - inflammation i lungorna (pneumonit)
 - inflammation i tjocktarmen (kolit)
 - kraftiga hudreaktioner (inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN)): du kan få symtom som feber, influensaliknande symtom, utslag, klåda, blåsor eller sår i munnen eller på andra fuktiga ställen
 - problem med hormonproducerande körtlar (i synnerhet binjurar, hypofys och sköldkörtel): du kan få symtom som snabba hjärtslag, utmattnings, viktökning eller viktnedgång, yrsel eller svimning, håravfall, du blir kall och fryser, får förstoppning, huvudvärk som inte går över eller en ovanlig typ av huvudvärk
 - diabetes mellitus typ 1
 - infusionsrelaterad reaktion
 - muskelinflammation (myosit)
 - hjärtmuskelinflammation (myokardit)
 - ledinflammation (artrit)
 - inflammatorisk sjukdom som orsakar muskelsmärta och stelhet, särskilt i axlar och höfter (polymyalgia reumatika): symtom kan omfatta smärta i axlar, nacke, överarmar, skinkor, höfter eller lår, stelhet i de drabbade områdena, smärta eller stelhet i handleder, armbågar eller knän
 - inflammation i hinnorna som omger hjärtat (perikardit).
 - nervinflammation: symtom kan omfatta smärta, svaghet och förlamning i kroppens lemmar (Guillain-Barres syndrom)
- Mer information om symtomen på ovanstående biverkningar finns i avsnitt 4 ("Eventuella biverkningar"). Rådfråga läkare om du undrar något eller känner dig orolig.

Patientkort

Viktig information i denna bipacksedel hittar du även i patientkortet som du har fått av läkaren. Det är viktigt att du alltid har med dig patientkortet och visar det för hälso- och sjukvårdspersonalen om du har tecken och symtom som kan tyda på immunrelaterade biverkningar (se listan ovan under "Var uppmärksam på allvarliga biverkningar") för att få en snabb diagnos och rätt behandling.

Övervakning under behandling med Tevimbra

Läkaren kommer att göra undersökningar och tester med jämna mellanrum (t.ex. tester av lever- och njurfunktion, röntgen) både före och under behandlingen.

Läkaren kommer också att ta blodprover regelbundet före och under behandlingen med Tevimbra för att följa upp blodsockervärde och hormonnivåer i kroppen. Tevimbra kan påverka blodsockervärdet och hormonnivåerna.

Barn och ungdomar

Tevimbra ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Tevimbra

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även växtbaserade läkemedel och receptfria läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkaren om du tar några läkemedel som hämmar immunsystemet, t.ex. kortikosteroider (som prednison), eftersom dessa läkemedel kan inverka på effekten av Tevimbra. När du väl har börjat med Tevimbra kan läkaren dock ge dig kortikosteroider för att minska eventuella biverkningar.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel.

Du ska inte ges Tevimbra om du är gravid såvida inte läkaren ordinerat det åt dig. Effekterna av Tevimbra på gravida kvinnor är inte kända, men det finns en risk att det aktiva innehållsämnet, tislelizumab, kan skada ett foster.

- Om du är kvinna och kan bli gravid måste du använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Tevimbra och i minst 4 månader efter den sista dosen Tevimbra.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, tala om det för läkaren.

Det är okänt om Tevimbra kan passera över i bröstmjolk. En risk för spädbarn som ammas kan inte uteslutas. Om du ammar ska du tala om det för läkaren. Du ska inte amma under behandling med Tevimbra och i minst 4 månader efter den sista dosen Tevimbra.

Körförmåga och användning av maskiner

Tevimbra har mindre effekt på din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Trötthet och svaghet är möjliga biverkningar av Tevimbra. Kör inte något fordon och använd inte maskiner när du har fått Tevimbra om du inte är säker på att du mår bra.

Tevimbra innehåller natrium

Tala om för läkaren om du står på saltfattig kost innan du får Tevimbra. Detta läkemedel innehåller 1,6 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per ml koncentrat. En enskild infusion av Tevimbra innehåller 32 mg natrium ifrån två 10 ml-injektionsflaskor. Detta motsvarar 1,6 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur Tevimbra ges

Du får Tevimbra på sjukhus eller läkarmottagning under övervakning av en erfaren läkare.

- Den vanliga dosen Tevimbra är 200 mg, vilket ges som intravenös infusion (dropp i en ven) var tredje vecka.
- Den första dosen Tevimbra ges genom infusion under 60 minuter. Om du tål den första dosen väl kommer nästa infusion att ges under 30 minuter.
- Läkaren bestämmer hur många behandlingar du behöver.

Om du missar en dos av Tevimbra

- Ring omedelbart till läkaren och boka en ny tid.
- Det är mycket viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel.

Om du slutar med Tevimbra behandling

Om du slutar med behandlingen kan effekten av läkemedlet upphöra. Avbryt inte behandlingen med Tevimbra utan att först tala med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om din behandling eller om användning av detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar av Tevimbra kan vara allvarliga (se listan under ”Var uppmärksam på allvarliga biverkningar” i avsnitt 2 av denna bipacksedel). Om du får någon av dessa allvarliga biverkningar, **tala omedelbart om det för din läkare.**

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med enbart Tevimbra:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- underaktiv sköldkörtel, vilket kan leda till trötthet, viktökning, hud- och hårförändringar (hypotyreos)
- hosta
- hudutslag
- klåda (pruritus)
- trötthet (fatigue)
- minskad aptit
- svaghet, spontan blödning eller blåmärken och frekventa infektioner, feber, frossa och halsont (anemi)
- högt bilirubinvärde i blodet, en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar som kan orsaka gulaktig hud och gulaktiga ögon, vilket tyder på leverproblem
- förhöjd nivå av leverenzymet aspartataminotransferas i blodet
- förhöjd nivå av leverenzymet alaninaminotransferas i blodet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- lunginflammation
- diarré
- illamående
- spontan blödning eller blåmärken (trombocytopeni)
- frekventa infektioner, feber, frossa, halsont eller munsår på grund av infektioner (neutropeni eller lymfopeni)
- sjukdomskänsla (illamående), kräkningar, aptitförlust, smärta i högra sidan av buken, gulfärgning av hud eller ögonvitor, dåsighet, mörkfärgad urin, blödningar eller blåmärken lättare än vanligt – kan vara symtom på leverproblem (hepatit)
- ledvärk (artralgi)
- muskelsmärta (myalgi)
- andfåddhet, hosta eller bröstsmärtor – kan vara symtom på lungproblem (pneumonit)
- utmattning, svullnad längst ner på halsen, smärtor på framsidan av halsen – kan vara symtom på sköldkörtelproblem (tyreoidit)
- förhöjt blodsocker, törst, muntorrhet, att behöva kissa oftare, trötthet, ökad aptit med viktminskning, förvirring, illamående, kräkningar, fruktdoftande andedräkt, andningssvårigheter eller torr och rodnad hud – kan vara symtom på högt blodsocker (hyperglykemi).
- trötthet, förvirringstillstånd, muskelryckningar, kramper (hyponatremi)
- muskelsvaghet, muskelspasmer, onormal hjärtrytm (hypokalemi)
- överaktiv sköldkörtel vilket kan leda till hyperaktivitet, svettningar, viktminskning och törst (hypertyreos)
- andningssvårigheter (dyspné)
- ökat blodtryck (hypertoni)
- munsår eller sår med inflammation i tandköttet (stomatit)
- förhöjd nivå av leverenzymet alkaliskt fosfatas
- hög nivå av enzymet kreatinkinas i blodet
- hög nivå av kreatinin i blodet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- förändringar i mängden urin eller dess färg, smärta när man kissar, smärta i njurtrakten – kan vara symtom på njurproblem (nefrit)
- diarré eller tätare tarmtömningar än normalt, svart avföring, klabbig avföring, blod eller slem i avföringen, svår smärta eller ömhet i buken – kan vara symtom på tarmproblem (kolit)
- svår smärta i övre delen av buken, illamående, kräkningar, feber, ömhet över buken – kan vara symtom på problem med bukspottkörteln (pankreatit)
- högt blodsocker, hungrigare eller törstigare än normalt, kissar oftare än normalt – kan vara symtom på diabetes mellitus
- muskelsmärta, stelhet, svaghet, bröstsmärtor eller kraftig trötthet – kan vara symtom på muskelproblem (myosit)
- bröstsmärtor, snabba eller onormala hjärtslag, andfåddhet vid vila eller under aktivitet, vätskeansamling med svullnad av benen, fotlederna och fötterna, trötthet – kan vara symtom på hjärtmuskelpproblem (myokardit)
- ledvärk, stelhet, svullnad eller rodnad, minskat rörelseomfång i lederna – kan vara symtom på ledproblem (artrit)
- röda ögon, ont i ögonen och svullna ögon – kan vara symtom på problem med uvea, skiktet i ögat mellan ögonvitan och ögongloben (uveit)
- binjurebarksvikt (tillstånd där binjurerna inte tillverkar tillräckligt av vissa hormoner)
- nervinflammation: symtom kan omfatta smärta, svaghet och förlamning i kroppens lemmar (Guillain-Barrés syndrom)
- frossa eller skakningar, klåda eller utslag, rodnad, ansträngd andhämtning eller väsande andning, svindel eller feber som kan förekomma under infusionen eller upp till 24 timmar efter infusion – möjliga symtom på infusionsrelaterad reaktion
- låga nivåer av leukocyter i blodet
- höga nivåer av hemoglobin, kalium och natrium i blodet
- låga nivåer av albumin i blodet

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- bröstsmärtor, feber, hosta, hjärtklappning - kan vara symtom på problem med hjärtsäcken som omger hjärtat (perikardit)
- frekvent huvudvärk, synförändringar (sämre syn eller dubbelseende), utmattning och/eller svaghet, förvirring, lågt blodtryck, yrsel – kan vara symtom på problem med hypofysen (hypofysit)
- klåda eller flagande hud, sår i huden – kan vara symtom på kraftiga hudreaktioner

Användning av Tevimbra ska avslutas och läkare ska uppsökas omedelbart om du märker några av följande symtom:

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Rödaktiga icke upphöjda, måltavleliknande eller runda fläckar på bålen, ofta med blåsor i mitten, fjällning av huden, sår i mun, svalg, näsa, könsorgan och ögon. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (SJS eller TEN)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tevimbra ska förvaras

Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska är ansvarig för att förvara detta läkemedel och kassera eventuellt oanvänd produkt på rätt sätt. Följande information är avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

Tevimbra innehåller inget konserveringsmedel. Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnandet har visats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. I dessa 24 timmar inräknas förvaring av utspädd lösning i kylskåp (2 °C till 8 °C) under högst 20 timmar, tid för läkemedlet att återfå rumstemperatur (25 °C eller lägre) och tid för att utföra infusionen inom 4 timmar.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart, såvida inte spädningsmetoden eliminerar risken för kontaminering med mikroorganismer.

Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden. Utspädd lösning får inte frysas.

Spara inte oanvänd infusionslösning för senare användning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tislelizumab. Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 10 mg tislelizumab.
- Varje injektionsflaska innehåller 100 mg tislelizumab i 10 ml koncentrat.

Övriga innehållsämnen är natriumcitrat (dihydrat) (se avsnitt 2 "Tevimbra innehåller natrium"), citronsyramonohydrat, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, trehalosdihydrat, polysorbit 20 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tevimbra koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat) är en klar till lätt opaliserande, färglös till ljusgul lösning.

Tevimbra finns i förpackningar om 1 injektionsflaska och i flerpack innehållande 2 (2 förpackningar med 1 i varje) injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irland

Tel. +353 1 566 7660

E-mail: bg.ireland@beigene.com

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Tevimbra injektionsflaskor är endast avsedda för engångsbruk. Varje injektionsflaska innehåller 100 mg tislelizumab.

Utspädd infusionslösning ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik.

Beredning av infusionslösning

- Det behövs två injektionsflaskor med Tevimbra för varje dos.
- Ta ut injektionsflaskorna ur kylskåpet utan att skaka dem.
- Inspektera varje injektionsflaska avseende partiklar och missfärgning före administreringen. Koncentratet är en klar till lätt opaliserande, färglös till ljus gul lösning. Använd inte injektionsflaskan om lösningen är grumlig, innehåller partiklar eller är missfärgad.
- Vänd injektionsflaskorna försiktigt upp och ner utan att skaka dem. Dra upp lösning ur två injektionsflaskor (totalt 200 mg i 20 ml) i en spruta och överför lösningen till en intravenös infusionspåse innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning, för att bereda en utspädd lösning med en slutlig koncentration på 2 till 5 mg/ml. Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända den upp och ner för att undvika skumbildning eller att lösningen skär sig.

Administrering

- Administrera den utspädda Tevimbralösningen via infusion genom en intravenös administrerings slang med ett sterilt, icke-pyrogen lågproteinbindande inbyggt eller monterat filter med porstorlek 0,2 eller 0,22 mikrometer och en area på cirka 10 cm².
- Den första infusionen ska ges under 60 minuter. Om den tolereras väl kan efterföljande infusioner ges under 30 minuter.
- Inga andra läkemedel ska administreras samtidigt via samma infusions slang.
- Tevimbra får inte administreras som intravenös push eller engångsbolus.
- Tevimbra innehåller inget konserveringsmedel. Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnandet har visats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. I dessa 24 timmar inräknas förvaring av utspädd lösning i kylskåp (2 °C till 8 °C) under högst 20 timmar, tid för läkemedlet att återfå rumstemperatur (25 °C eller lägre) och tid för att utföra infusionen inom 4 timmar. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart, såvida inte spädningmetoden eliminerar risken för kontaminering med mikroorganismer. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden.
- Utspädd lösning får inte frysas.
- Eventuella läkemedelsrester i injektionsflaskan ska kasseras.
- Den intravenösa slangen måste spolats igenom efter infusionens slut.
- Tevimbra injektionsflaskor är endast avsedda för engångsbruk.