

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

Tizveni 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Varje injektionsflaska om 10 ml innehåller 100 mg tislelizumab.

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

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Tizveni i kombination med pemetrexed och platinainnehållande kemoterapi är avsett för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp vars tumörer har PD-L1-uttryck på ≥ 50 % av tumörcellerna utan EGFR- eller ALK-positiva mutationer och som har:

- lokalt avancerad NSCLC och inte är lämpliga för kirurgisk resektion eller platinabaserad kemoradioterapi, eller
- metastaserad NSCLC.

Tizveni i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel är avsett för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp som har:

- lokalt avancerad NSCLC och inte är lämpliga för kirurgisk resektion eller platinabaserad kemoradioterapi, eller
- metastaserad NSCLC.

Tizveni som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer efter tidigare platinabaserad behandling. Patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC ska även ha fått målriktade behandlingar innan de får tislelizumab.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Tizveni måste sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Patienter med första linjens icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp ska utvärderas för behandling baserat på tumörcellens PD-L1-uttryck bekräftat av ett certifierat *in vitro*-diagnostiskt medicintekniskt test (se avsnitt 5.1).

Dosering

Tizveni monoterapi

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

Kombinationsbehandling med Tizveni

Den rekommenderade dosen av Tizveni är 200 mg administrerat genom intravenös infusion en gång var tredje vecka, i kombination med kemoterapi.

När Tizveni och kemoterapi administreras samma dag ska Tizveni administreras före kemoterapin. Produktresumén för kemoterapiprodukten ska användas för dosering och för rekommendationer om användning av kortikosteroider som premedicinering för att förebygga kemoterapirelaterade biverkningar.

Behandlingens längd

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

Uppehåll eller utsättning av behandling (se även avsnitt 4.4)

Ingen minskning av dosen av Tizveni när det används som monoterapi eller i kombinationsbehandling rekommenderas. Uppehåll eller utsättning av behandlingen med Tizveni 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 Tizveni

Immunrelaterade biverkningar	Allvarlighet ¹	Justering av Tizveni-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 utslutits 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 Tizveni 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 Tizveni 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 Tizveni övervägas efter nedtrappning av kortikosteroid-behandling. 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 insulin-behandling, om indicerat kan fortsatt behandling med Tizveni övervägas så snart metabolisk kontroll 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 Tizveni 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

Tizveni 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 infusions slang.

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

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

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) har rapporterats hos patienter som behandlats med tislelizumab. 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 (t.ex. allvarlig erythema multiforme [EM], SJS eller TEN), ska uppehåll göras i behandlingen med tislelizumab och patienten remitteras till specialist för bedömning och behandling. Om SCAR konstateras, inklusive SJS eller TEN, 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 organtransplantat

Avstötning av organtransplantat har rapporterats efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlats med PD-1-hämmare. Behandling med tislelizumab kan öka risken för avstötning hos organtransplanterade 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 (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-)enzymers 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). Kortikosteroider kan även användas som premedicinering när tislelizumab ges i kombination med kemoterapi, som antiemetisk profylax och/eller för att lindra biverkningar relaterade till kemoterapi.

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 placentabariären. 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 Tizveni hos ammade nyfödda/spädbarn ska kvinnor rådas att avstå från amning under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen Tizveni.

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

Tizveni 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 och som fick 200 mg tislelizumab var tredje vecka. De vanligaste biverkningarna var anemi (29,2 %), trötthet (22,9 %) och förhöjt aspartataminotransferas (20,9 %). De vanligaste biverkningarna av grad 3/4 var anemi (5,0 %), lunginflammation (4,2 %), hyponatremi (2,7 %), förhöjt aspartataminotransferas (2,6 %), ökat bilirubin i blodet (2,0 %), pneumonit (2,0 %) och trötthet (2,0 %). Biverkningar som ledde till döden förekom hos 1,2 % av patienterna. Biverkningarna som ledde till döden var lunginflammation (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.

Säkerhetsprofilen för tislelizumab i kombination med kemoterapi baseras på data från 497 patienter med NSCLC. De vanligaste biverkningarna var anemi (88,3 %), neutropeni (86,5 %), trombocytopeni (67,0 %), förhöjt alaninaminotransferas (46,1 %), trötthet (43,1 %), förhöjt aspartataminotransferas (42,3 %), illamående (41,4 %), minskad aptit (40,6 %) och hudutslag (26,4 %). De vanligaste biverkningarna av grad 3/4 var neutropeni (58,6 %), trombocytopeni (18,3 %), anemi (15,7 %), lunginflammation (5,0 %), pneumonit (3,4 %), förhöjt alaninaminotransferas (3,2 %), lymfopeni (2,8 %), hudutslag (2,6 %) och trötthet (2,2 %). Biverkningar som ledde till döden förekom hos 1,6 % av patienterna. Biverkningarna som ledde till döden var pneumonit (0,60 %), dyspné (0,40 %), myokardit (0,40 %), lunginflammation (0,20 %) och hypokalemi (0,20 %). Bland de 497 patienterna exponerades 65,8 % för tislelizumab i mer än 6 månader och 37,8 % exponerades i mer än 12 månader.

Biverkningstabell

Biverkningar rapporterade i sammanslaget dataset hos patienter behandlade med Tizveni som monoterapi (n = 1 534) och i kombination med kemoterapi (n = 497) redovisas i tabell 2. 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 Tizveni som monoterapi (N = 1 534) och i kombination med kemoterapi (n = 497)

	Tislelizumab som monoterapi N = 1 534	Tislelizumab plus kemoterapi n = 497
Biverkningar	Frekvenskategori (alla grader)	Frekvenskategori (alla grader)
Infektioner och infestationer		
Lunginflammation ¹	Vanliga*	Mycket vanliga*
Blodet och lymfsystemet		
Anemi ²	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Trombocytopeni ³	Vanliga*	Mycket vanliga
Neutropeni ⁴	Vanliga	Mycket vanliga
Lymfopeni ⁵	Vanliga	Mycket vanliga
Endokrina systemet		
Hypotyreoos ⁶	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypertyreoos ⁷	Vanliga	Mycket vanliga
Tyreoidit ⁸	Vanliga	Mindre vanliga
Binjurebarksinsufficiens ⁹	Mindre vanliga	-
Hypofysit ¹⁰	Sällsynta	-
Metabolism och nutrition		
Hyperglykemi ¹¹	Vanliga	Mycket vanliga
Hyponatraemia ¹²	Vanliga	Mycket vanliga
Hypokalaemia ¹³	Vanliga	Mycket vanliga*
Diabetes mellitus ⁷	Mindre vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		
Guillain-Barrés syndrom	-	Mindre vanliga
Ögon		
Uveit ⁸	Mindre vanliga	-
Hjärtsjukdomar		
Myokardit ¹⁶	Mindre vanliga	Vanliga*
Perikardit	Sällsynta	-
Vaskulära sjukdomar		
Hypertension ¹⁷	Vanliga	Vanliga
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar		
Hosta	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspné	Vanliga*	Mycket vanliga*
Pneumonit ¹⁸	Vanliga*	Mycket vanliga*
Magtarmkanalen		
Illamående	Vanliga	Mycket vanliga
Diarré ¹⁹	Vanliga	Mycket vanliga
Stomatit ²⁰	Vanliga	Vanliga
Pankreatit ²¹	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Kolit ²²	Mindre vanliga	Vanliga
Lever och gallvägar		
Hepatit ²³	Vanliga*	Vanliga
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		
Utslag ²⁴	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Klåda	Mycket vanliga	Vanliga
Allvarliga hudreaktioner ²⁵	Sällsynta	-

Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Artralgi	Vanliga	Mycket vanliga
Myalgi	Vanliga	Vanliga
Myosit ²⁶	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Artrit ²⁷	Mindre vanliga	Vanliga
Njur- och urinvägssjukdomar		
Nefrit ²⁸	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe		
Trötthet ²⁹	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Minskad aptit	Mycket vanliga*	Mycket vanliga
Utredningar		
Förhöjt aspartataminotransferas	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förhöjt alaninaminotransferas	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förhöjt blodbilirubin ³⁰	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet	Vanliga	Mycket vanliga
Förhöjt kreatininvärde i blodet	Vanliga	Mycket vanliga

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		
Infusionsrelaterad reaktion ³¹	Ovanliga	Vanliga
1	Lunginflammation inkluderar de rekommenderade termerna för lunginflammation, nedre luftvägsinfektion, bakteriell nedre luftvägsinfektion, bakteriell lunginflammation, svamporsakad lunginflammation och pneumocystis jirovecii lunginflammation.	
2	Anemi inkluderar de rekommenderade termerna för anemi och minskat hemoglobin.	
3	Trombocytopeni inkluderar de rekommenderade termerna för trombocytopeni och minskat antal trombocyter.	
4	Neutropeni inkluderar de rekommenderade termerna för neutropeni och minskat antal neutrofiler.	
5	Lymfopeni inkluderar de rekommenderade termerna för lymfopeni, minskat antal lymfocyter och minskad lymfocytprocent.	
6	Hypotyreos inkluderar de rekommenderade termerna hypotyreos, sänkt fritt tyroxin, sänkt fritt trijodtyronin, sänkt trijodtyronin, primär hypotyreos och sänkt tyroxin.	
7	Hypertyreos inkluderar de rekommenderade termerna hypertyreos, 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 för hypofysit och hypopituitarism.	
11	Hyperglykemi inkluderar de rekommenderade termerna hyperglykemi och förhöjt blodglukos.	
12	Hyponatremi inkluderar de rekommenderade termerna för hyponatremi och minskat natriumvärde i blodet.	
13	Hypokalemi inkluderar de rekommenderade termerna för hypokalemi och minskat kaliumvärde 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 för hypertoni, förhöjt blodtryck och essentiell 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 och akut pankreatit.	
22	Kolit inkluderar de rekommenderade termerna kolit och immunmedierad enterokolit.	
23	Hepatit inkluderar de rekommenderade termerna hepatit, onormal leverfunktion, immunmedierad hepatit och leverskada samt 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 erythema multiforme.	
26	Myosit inkluderar de rekommenderade termerna myosit och immunmedierad myosit.	
27	Artrit inkluderar de rekommenderade termerna artrit och immunmedierad artrit.	
28	Nefrit inkluderar de rekommenderade termerna nefrit, fokal segmentell glomeruloskleros och immunmedierad nefrit.	
29	Trötthet inkluderar de rekommenderade termerna fatigue, asteni, sjukdomskänsla och letargi.	
30	Förhöjt blodbilirubin inkluderar de rekommenderade termerna förhöjt blodbilirubin, förhöjt konjugerat bilirubin, förhöjt okonjugerat blodbilirubin och hyperbilirubinemi.	
31	Infusionsrelaterade reaktioner inkluderar de rekommenderade termerna infusionsrelaterad reaktion och infusionsrelaterad överkänslighetsreaktion.	

*även med dödlig utgång

Beskrivning av utvalda biverkningar

Nedan beskrivs signifikanta läkemedelsbiverkningar av tislelizumab som monoterapi i kliniska studier. Uppgifter om signifikanta biverkningar av tislelizumab när det gavs i kombination med kemoterapi presenteras om kliniskt relevanta skillnader jämfört med tislelizumab som monoterapi hade noterats.

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 gick tillbaka hos 45,5% av patienterna.

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

Pneumonit förekom hos 9,1 % av patienterna med NSCLC som behandlades med tislelizumab i kombination med kemoterapi. Hos patienter med NSCLC som behandlades med tislelizumab som monoterapi förekom pneumonit hos 6,0 % av patienterna.

Immunrelaterad hepatit

Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom immunrelaterad hepatit hos 1,8 % 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 gick tillbaka 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 11,2 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 gick tillbaka hos 51,9 % av patienterna.

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 dag till 3,6+ månader). Tislelizumab sattes inte ut permanent hos någon patient och uppehåll i behandlingen gjordes hos 0,6 % av patienterna. Kolit gick tillbaka 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 tillbaka hos 57,1 % av patienterna.

Immunrelaterade endokrinopatier

Sköldkörtelrubbingar

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 resolution var 15,2 månader (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 tillbaka hos 31,9 % av patienterna.

Hypertyreos:

Bland patienter behandlade med tislelizumab som monoterapi förekom hypertyreos hos 0,3 % 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 0,1 % av patienterna. Hypotyreos gick tillbaka 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 gick tillbaka 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 månad till 6,5+ 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 0,2 % av patienterna. Binjurebarksinsufficiens gick tillbaka 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 aktuella 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 gick tillbaka 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 5,7 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 0,3 % 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 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 gick tillbaka hos 57,1 % av patienterna.

Myokardit förekom hos 1,4 % av patienterna som behandlades med tislelizumab i kombination med kemoterapi, inklusive grad 5 (0,4 %).

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, 0,07 % för ökat 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 kreatininas, 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.

Hos patienter behandlade med tislelizumab i kombination med kemoterapi var andelen patienter vars laboratorievärden förändrades från baslinjen till avvikande värden av grad 3 eller 4 som följer: 14,2 % för sänkt hemoglobin, 17,3 % för minskat antal leukocyter, 41,2 % för minskat antal neutrofiler, 4,6 % för minskat antal trombocyter, 3,1 % för förhöjt alaninaminotransferas, 0,9 % för förhöjt alkaliskt fosfatas, 3,4 % för förhöjt aspartataminotransferas, 0,6 % för förhöjt bilirubin, 1,6 % för förhöjt kreatinkinase, 2,5 % för förhöjt kreatinin, 2,8 % för förhöjt kalium, 10,2 % för sänkt kalium, 0,6 % för förhöjt natrium, 18,9 % 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 har följande frekvenser av biverkningar observerats för den ADA-positiva populationen jämfört med den ADA-negativa populationen: biverkningar av grad ≥ 3 50,9 % vs. 39,3 %, allvarliga biverkningar 37,1 % vs. 29,7 %, biverkningar som ledde till utsättning av behandlingen 10,8 % vs. 10,2 %: (för monoterapi); biverkningar av grad ≥ 3 85,6 % jämfört med 78,2 %, allvarliga biverkningar 45,9 % jämfört med 38,2 %, biverkningar som ledde till utsättning av behandlingen 13,5 % jämfört med 13,3 % (för kombinationsbehandling). Patienter som utvecklade behandlingsrelaterade ADA tenderade att ha generellt sämre hälsa och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen, vilket kan försvåra tolkningen av säkerhetsanalysen. Tillgängliga data gör det inte möjligt att dra några bestämda slutsatser om eventuella 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 symptomatisk 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

Icke-småcellig lungcancer

Första linjens behandling av NSCLC av icke-skivepiteltyp: BGB-A317-304

BGB-A317-304 var en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 3 där man undersökte effekten och säkerheten för tislelizumab i kombination med platina-pemetrexed jämfört med enbart platina-pemetrexed som första linjens behandling av kemoterapi-naiva patienter med lokalt avancerad NSCLC av icke-skivepiteltyp som inte var lämpliga för kirurgisk resektion eller platinabaserad kemoradioterapi, eller metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp.

Från studien exkluderades patienter med aktiva hjärn- eller leptomeningeala metastaser, kända EGFR-mutationer eller ALK-translokationer som var känsliga för den tillgängliga målriktade behandlingen med hämmare, aktiv autoimmun sjukdom, eller något tillstånd som krävde systemisk behandling med antingen kortikosteroider (> 10 mg dagligen av prednison eller motsvarande) eller andra immunhämmande behandlingar.

Totalt randomiserades 334 patienter (2:1) till att få tislelizumab 200 mg kombinerat med pemetrexed 500 mg/m² och karboplatin AUC 5 mg/ml/min eller cisplatin 75 mg/m² (T+PP-armen, n = 223) eller pemetrexed 500 mg/m² och karboplatin AUC 5 mg/ml/min eller cisplatin 75 mg/m² (PP-armen, n = 111). Valet av platina (cisplatin eller karboplatin) gjordes av prövaren.

Behandlingen gavs i 3-veckorscykler. Efter administrering av 4, 5 eller 6 cykler med kemoterapi eller tislelizumab kombinerat med kemoterapi enligt prövarens val, fick patienterna i T+PP-armen tislelizumab 200 mg kombinerat med pemetrexed 500 mg/m² i en 3-veckorscykel fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienterna i PP-armen fick enbart pemetrexed 500 mg/m² fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienterna med sjukdomsprogression, bekräftat av en oberoende granskningskommitté (IRC), fick möjlighet att gå över till tislelizumab som monoterapi i 3-veckorscykler.

Randomiseringen stratifierades efter PD-L1-uttryck i tumörceller (TC) (< 1 % eller 1-49 % eller ≥ 50 %) och sjukdomsstadium (IIIB eller IV), klassificerat enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7:e utgåvan av Cancer Staging Manual. PD-L1-uttrycket utvärderades vid centrallaboratorium med användning av Ventana PD-L1-analys (SP263) som identifierade PD-L1-infärgning på tumören. Tumöranalyser utfördes var 6:e vecka under de första 6 månaderna, därefter var 9:e vecka under nästkommande 6 månader, därefter var 12:e vecka.

Baslinjekaraktäristika för patienterna i studie BGB-A317-304 var: medianålder 61 år (intervall: 25 till 75), 29 % var 65 år eller äldre; 74 % var män; 100 % var asiater (alla rekryterade Kina); 23,4 % hade ECOG-funktionsstatus 0 och 76,6 % hade ECOG 1; 18,3 % hade sjukdom i stadium IIIB; 26,6 % hade okänd status avseende ALK-rearrangemang och 73,4 % var negativa för ALK-rearrangemang; 36,2 % hade aldrig rök; 5,4 % hade hjärnmetastaser. Ålder, kön, ECOG-funktionsstatus, stadium, rökstatus, PD-L1 TCpoäng och tidigare cancerbehandlingar var balanserade mellan grupperna.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt RECIST v1.1 bedömt av IRC i intent-to-treat-gruppen (ITT). Sekundära effektmått var total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (ORR) och responsduration (DoR) enligt IRC och prövarbedömning.

Studien uppnådde det primära effektmåttet vid interimanalysen (vid brytpunkten den 23 januari 2020 och efter en uppföljningstid på i median 9,8 månader), och visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS med T+PP jämfört med PP. Den stratifierade riskkvoten var 0,65 (95 % KI: 0,47; 0,91; p = 0,0054) med en median-PFS på 9,7 månader med T+PP och 7,6 månader med PP.

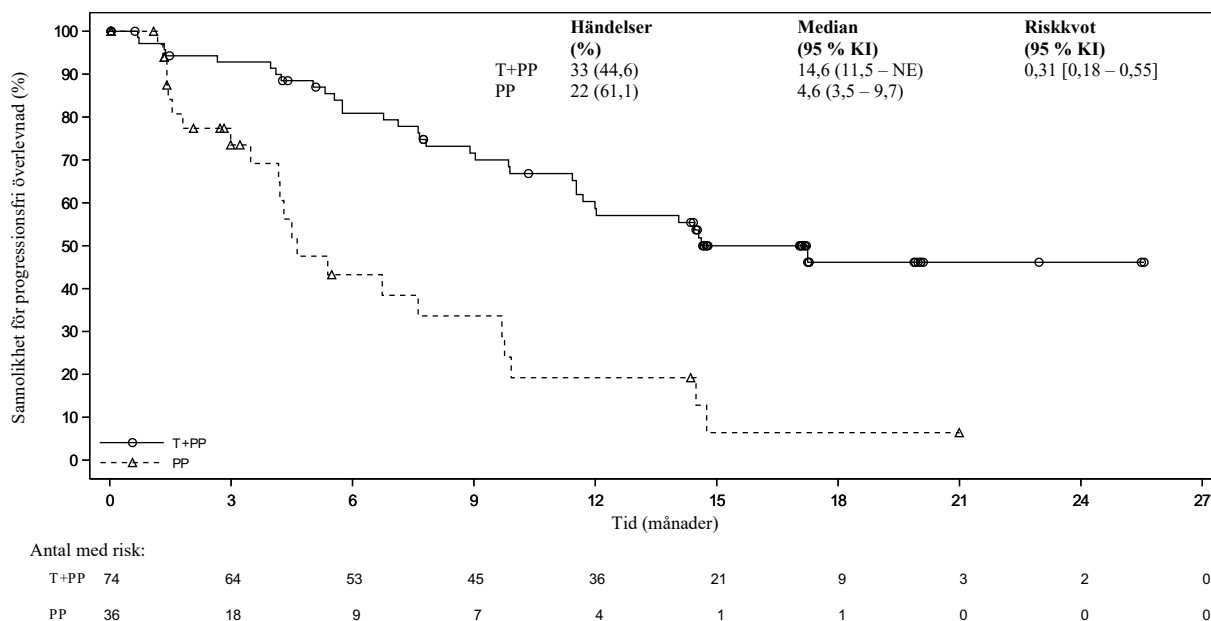
Effektresultat från den slutliga analysen (vid brytpunkten den 26 oktober 2020 och efter en uppföljningstid på i median 16,1 månader) var konsistenta med resultaten av interimanalysen.

Av de 334 patienterna i studie BGB-A317-304 hade 110 (33 %) patienter ett PD-L1-uttryck i tumörcellerna på ≥ 50 %. Av dessa ingick 74 patienter i tislelizumab- och kemoterapigruppen och 36 patienter i placebo- och kemoterapigruppen. Effektresultat för patienter med tumörcells-PD-L1-uttryck ≥ 50 % från den slutliga analysen visas i tabell 3 och Kaplan-Meier-kurvan för PFS och OS presenteras i figurerna 1 respektive 2.

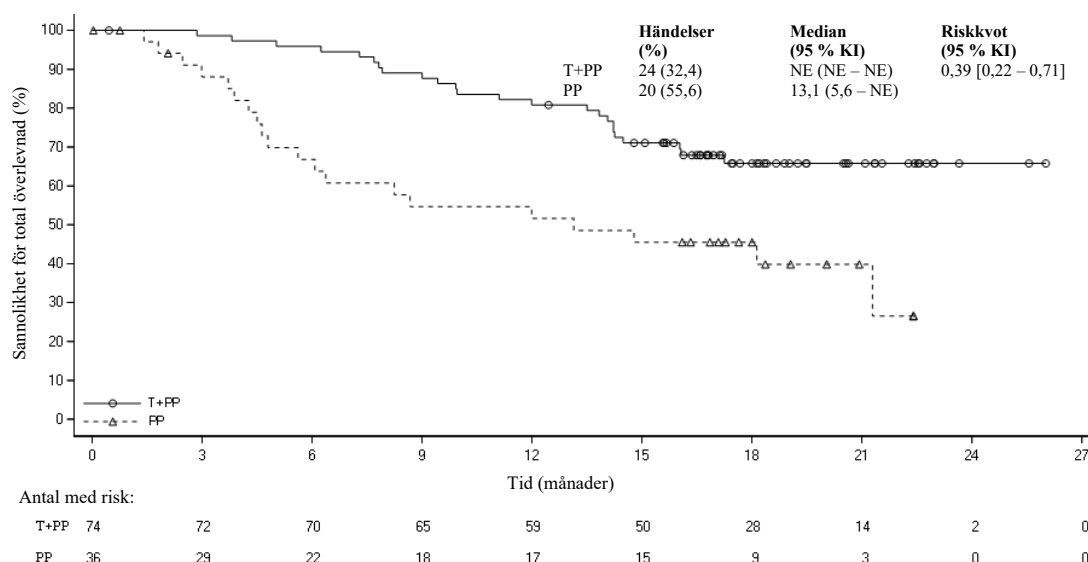
Tabell 3 Effektresultat i BGB-A317-304 hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 50 %

Effektmått	Tislelizumab + pemetrexed + platina (n = 74)	Pemetrexed + platina (n = 36)
PFS		
Antal händelser, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Medianvärde för PFS (månader) (95 % KI)	14,6 (11,5; NE)	7,6 (3,5; 9,7)
Stratifierad riskkvot ^a (95 % KI)	0,31 (0,18; 0,55)	
OS		
Antal dödsfall, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Medianvärde för OS (månader) (95 % KI)	NE (NE; NE)	13,1 (5,6; NE)
Stratifierad riskkvot ^a (95 % KI)	0,39 (0,22; 0,71)	
Bästa totala respons, n (%)^b		
ORR^b, n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95 % KI ^c	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
CR, n (%)	7 (9,5)	0 (0,0)
PR, n (%)	45 (60,8)	11 (30,6)
DoR^b		
Medianvärde för DoR (månader) (95 % KI)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)
PFS = progressionsfri överlevnad; KI = konfidensintervall; OS = total överlevnad; ORR = objektiv responsfrekvens; CR = komplett respons; PR = partiell respons; DoR = responsduration; NE = kan ej beräknas. Medianvärden beräknade med Kaplan-Meier-metod och 95 % KI beräknat efter Brookmeyer and Crowley-metod.		
^a Riskkvot beräknad enligt stratifierad Cox-modell med pemetrexed+platina-gruppen som referensgrupp och stratifierad enligt sjukdomsstadium (IIIB jämfört med IV).		
^b PFS baserades på IRC:s bedömning och ORR/DoR baserades på bekräftad respons enligt IRC.		
^d 95 % KI beräknat enligt Clopper-Pearson-metod.		

Figur 1 Kaplan-Meier-kurva över PFS i BGB-A317-304 hos patienter med PD-L1 ≥ 50 %



Figur 2 Kaplan-Meier-kurva över OS i BGB-A317-304 hos patienter med PD-L1 ≥ 50%



Första linjens behandling av NSCLC av skivepiteltyp: BGB-A317-307

BGB-A317-307 var en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 3 där man undersökte effekten och säkerheten för tislelizumab i kombination med paklitaxel plus karboplatin eller nab-paklitaxel plus karboplatin med effekten och säkerheten för enbart paklitaxel plus karboplatin som första linjens behandling av kemoterapinativa patienter med lokalt avancerad NSCLC av skivepiteltyp som inte var lämpliga för kirurgisk resektion eller platinabaserad kemoradioterapi, eller metastaserad NSCLC av skivepiteltyp.

Från studien exkluderades patienter med aktiva hjärn- eller leptomeningeala metastaser, kända EGFR-mutationer eller ALK-translokationer som var känsliga för den tillgängliga målriktade behandlingen med hämmare, aktiv autoimmun sjukdom, eller något tillstånd som krävde systemisk behandling med antingen kortikosteroider (> 10 mg dagligen av prednison eller motsvarande) eller andra immunhämmande behandlingar.

Totalt randomiserades 360 patienter (1:1:1) till att få tislelizumab 200 mg kombinerat med paklitaxel 175 mg/m² och karboplatin AUC 5 mg/ml/min (T+PC-armen, n = 120), eller tislelizumab 200 mg kombinerat med nab-paklitaxel 100 mg/m² och karboplatin AUC 5 mg/ml/min (T+nPC-armen, n = 119), eller paklitaxel 175 mg/m² och karboplatin AUC 5 mg/ml/min (PC-armen, n = 121).

Behandlingen gavs i 3-veckorscykler tills patienten fått 4 till 6 cykler med kemoterapi eller tislelizumab kombinerat med kemoterapi enligt provarens val. Patienterna i T+nPC-armen och T+PC-armen fick tislelizumab fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienterna i PC-armen med sjukdomsprogression fick möjlighet att gå över till tislelizumab som monoterapi i 3-veckorscykler.

Randomiseringen stratifierades efter PD-L1-uttryck i tumörceller (TC) (< 1 % eller 1-49 % eller ≥ 50 %) och tumörstadium (IIIB eller IV), klassificerat enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7:e utgåvan av Cancer Staging Manual. PD-L1-uttrycket utvärderades vid centrallaboratorium med användning av Ventana PD-L1-analys (SP263) som identifierade PD-L1-infärgning i tumörcellerna. Tumöranalys utfördes var 6:e vecka under de första 6 månaderna, därefter var 9:e vecka under nästkommande 6 månader, därefter var 12:e vecka fram till sjukdomsprogression.

Baslinjekaraktäristika för studiepopulationen var: medianålder 62,0 år (intervall: 34 till 74), 35,3 % var 65 år eller äldre; 91,7 % var män; 100 % var asiater (alla rekryterade i Kina); 23,6 % hade ECOG-funktionsstatus 0 och 76,4 % hade ECOG 1; 33,9 % hade sjukdom i stadium IIIB och 66,1 % i stadium IV vid baslinjen; 16,4 % hade aldrig rökst; 38,3 % hade PD-L1 i TC < 1 %, 25,3 % hade PD-L1 i TC 1-49 %, 34,7 % hade PD-L1 i TC ≥ 50 %. Ålder, kön, ECOG-funktionsstatus, stadium, rökstatus, PD-L1-uttryck och tidigare cancerbehandlingar var balanserade mellan grupperna.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt RECIST v1.1 bedömt av IRC i intent-to-treat-analysen (ITT), vilket skulle testas sekventiellt i arm T+PC jämfört med PC och arm T+nPC jämfört med PC. Sekundära effektmått var total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (ORR) och responsduration (DoR) enligt IRC och prövarbedömning.

Studien uppnådde det primära effektmåttet vid interimsanalysen (vid brytpunkten den 6 december 2019) och efter en uppföljningstid på i median 8,4 månader, och visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS med tislelizumab i kombination med paklitaxel och karboplatin (T+PC-armen) och tislelizumab i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin (T+nPC-armen) jämfört med enbart paklitaxel och karboplatin (PC-armen). Stratifierad riskkvot (T+PC-armen jämfört med PC-armen) var 0,48 (95 % KI: 0,34, 0,69; p < 0,0001). Stratifierad riskkvot (T+nPC-armen jämfört med PC-armen) var 0,45 (95 % KI: 0,32, 0,64; p < 0,0001). Medianvärdet för PFS var 7,6 månader i T+PC-armen, 7,6 månader i T+nPC-armen och 5,4 månader i PC-armen.

Den slutliga analysen (vid brytpunkten den 30 september 2020 och efter en uppföljningstid på i median 16,7 månader) påvisade resultaten av interimsanalysen.

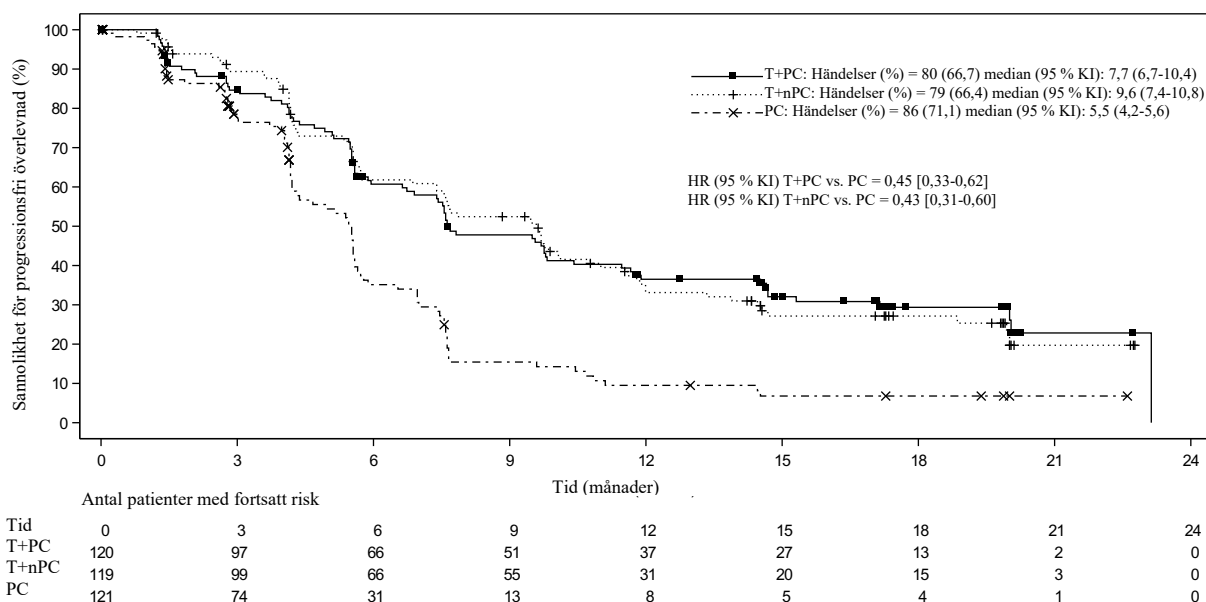
Effektresultat från den slutliga analysen visas i tabell 4, figur 3 och figur 4.

Tabell 4 Effektresultat i BGB-A317

Effektmått	Tislelizumab + paklitaxel + karboplatin (n = 120)	Tislelizumab + nab-paklitaxel + karboplatin (n = 119)	Paklitaxel + karboplatin (n = 121)
PFS			
Antal händelser, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Medianvärde för PFS (månader) (95 % KI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Stratifierad riskkvot ^a (95 % KI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
OS			
Antal dödsfall, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Medianvärde för OS (månader) (95 % KI)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Stratifierad riskkvot (95 % KI)	0,68 (0,45; 1,01)	0,75 (0,50; 1,12)	-
ORR^b			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95 % KI	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
CR, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
PR, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
DoR^b			
Medianvärde för DoR (månader) (95 % KI)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)
PFS = progressionsfri överlevnad; KI = konfidensintervall; OS = total överlevnad; ORR = objektiv responsfrekvens; CR = komplett respons; PR = partiell respons; DoR = responsduration; NE = kan ej beräknas.			
^a Stratifierat efter följande faktorer: sjukdomsstadium (IIIB eller IV) och PD-L1-uttryck i tumörceller (≥ 50 TC eller 1-49 % TC eller < 1 % TC).			
^b PFS baserades på IRC:s bedömning och ORR/DoR baserades på bekräftad respons enligt IRC.			

Figur 3 Kaplan-Meier-kurva över PFS i BGB-A317-307 enligt IRC

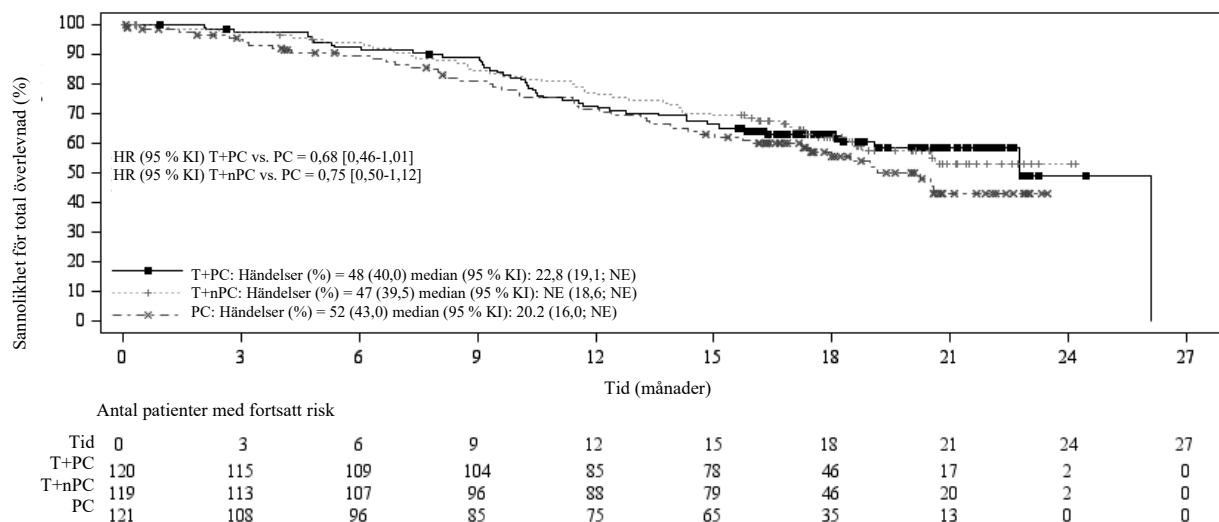
T+PC-armen jämfört med T+nPC-armen jämfört med PC-armen



KI = konfidensintervall; T+PC = tislelizumab+paklitaxel+karboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaxel+karboplatin; PC = paklitaxel+karboplatin.

Figur 4 Kaplan-Meier-kurva över OS i BGB-A317-307

T+PC-armen jämfört med T+nPC-armen jämfört med PC-armen



KI = konfidensintervall; T+PC = tislelizumab+paklitaxel+karboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paklitaxel+karboplatin; PC = paklitaxel+karboplatin; NE = kan ej beräknas.

Undergruppsanalyser visade på konsekvent effekt på PFS i samtliga större demografiska och prognostiska undergrupper, däribland PD-L1-uttryck < 1 %, 1 till 49 % and ≥ 50 % och sjukdomsstadium IIIB och IV:

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

Andra linjens behandling av NSCLC: BGB-A317-303

BGB-A317-303 var en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 3 där man undersökte effekten och säkerheten för tislelizumab jämfört med docetaxel hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC (av skivepiteltyp eller icke-skivepiteltyp), vars sjukdom hade progredierat efter en tidigare platinabaserad behandling.

Från studien exkluderades patienter med känd EGFR-mutation eller ALK-rearrangemang, tidigare behandling med PD-L1-hämmare eller CTLA-4-hämmare, aktiv autoimmun sjukdom, eller något tillstånd som krävde systemisk behandling med antingen kortikosteroider (> 10 mg dagligen av prednison eller motsvarande) eller andra immunhämmare.

Totalt randomiserades 805 patienter (2:1) till att få tislelizumab 200 mg intravenöst var 3:e vecka (n = 535) eller docetaxel 75 mg/m² intravenöst var 3:e vecka (N = 270). Randomiseringen stratifierades efter histologi (av skivepiteltyp eller icke-skivepiteltyp), behandlingslinje (andra eller tredje), samt PD-L1-uttryck i tumörceller (TC) (≥ 25 % eller < 25 %). Administrering av docetaxel och tislelizumab fortsatte fram till sjukdomsprogression, bedömt av prövaren i enlighet med RECIST v1.1, eller oacceptabel toxicitet. PD-L1-uttrycket utvärderades vid centrallaboratorium med användning av Ventana PD-L1-analys (SP263) som identifierade PD-L1-infärgning på tumörcellerna. Tumöranalyser utfördes var 9:e vecka i 52 veckor efter randomiseringen och därefter var 12:e vecka. Överlevnadsstatus följdes upp var 3:e månad efter avslutad studiebehandling.

Baslinjekaraktäristika för studiepopulationen var: medianålder 61 år (intervall: 28 till 88), 32,4 % var 65 år eller äldre; 3,2 % var 75 år eller äldre; 77,3 % var män; 17,0 % var kaukasier och 79,9 % var asiater; 20,6 % hade ECOG-funktionsstatus 0 och 79,4 % hade ECOG-funktionsstatus 1; 85,5 % hade metastaserad sjukdom; 30,3 % hade aldrig rökt; 46,0 % och 54,0 % hade histologi av skivepiteltyp respektive icke-skivepiteltyp; 65,8 % hade EGFR-status vildtyp och 34 % okänd EGFR-status; 46,1 % hade ALK-status vildtyp och 53,9 % okänt ALK-status; 7,1 % hade tidigare behandlade hjärnmetastaser.

57,0 % av patienterna hade PD-L1 i TC < 25 % och 42,5 % hade PD-L1 i TC ≥ 25 %. Samtliga patienter hade tidigare genomgått kombinationsbehandling med platinadublett: 84,7 % av patienterna hade fått en behandling tidigare och 15,3 % hade fått två behandlingar.

Dubbel-primära effektmått var OS i ITT-gruppen och gruppen med PD-L1 TC-poäng ≥ 25 %. Ytterligare effektmått var prövarbedömd PFS, ORR och DoR.

BGB-A317-303 uppnådde båda de dubbel-primära effektmåtten på OS i ITT-gruppen och PD-L1 ≥ 25 %. Vid den förspecificerade interimanalysen (brytpunkt den 10 augusti 2020 efter en uppföljningstid på i median 11,7 månader), sågs en statistiskt signifikant förbättring av OS i ITT-populationen. Resultaten visade på fördel för tislelizumab-armen (HR = 0,64; 95 % KI: 0,53; 0,78; $p < 0,0001$). Median-OS var 17,2 månader för tislelizumabarmen och 11,9 månader för docetaxelarmen. Vid den slutliga analysen (brytpunkt den 15 juli 2021 med en uppföljningstid på i median 14,2 månader) observerades en statistiskt signifikant förbättring av OS i analysgruppen PD-L1 ≥ 25 % till förmån för tislelizumabarmen (stratifierat HR = 0,53; 95 % KI: 0,41, 0,70; $p < 0,0001$) med en median-OS på 19,3 månader för tislelizumabarmen och 11,5 månader för docetaxelarmen.

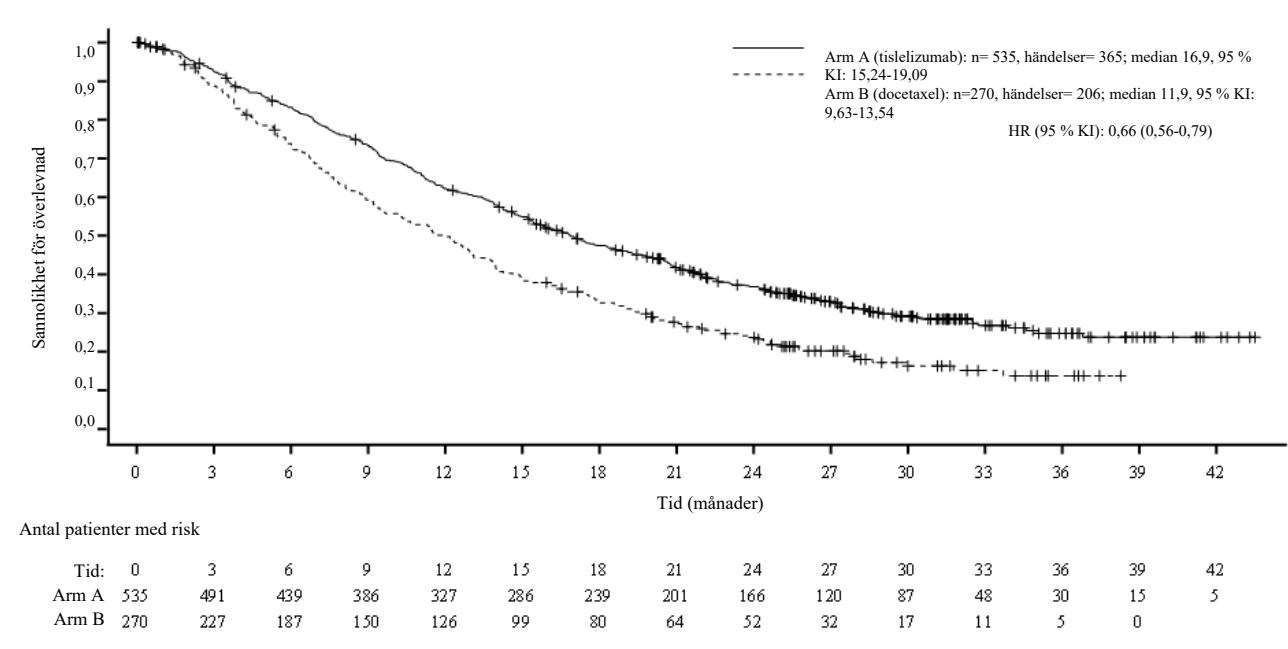
Den slutliga analysen (brytpunkt den 15 juli 2021 efter en uppföljningstid på i median 14,2 månader) visade fortsatt samma effektresultat i ITT-populationen som vid interimanalysen.

Sammanfattning av effektresultaten för BGB-A317-303 (ITT-gruppen) vid den slutliga analysen finns i tabell 5 och figur 5.

Tabell 5 Effektergebnis i BGB-A317-303

Effektmaß	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxel (n = 270)
OS		
Antal dödsfall, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Medianvärde för OS (månader) (95 % KI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Riskkvot (95 % KI) ^{a, b}	0,66 (0,56; 0,79)	
PFS		
Antal händelser, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Medianvärde för PFS (månader) (95 % KI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Riskkvot ^a (95 % KI)	0,63 (0,53; 0,75)	
ORR (%) (95 % KI)^c	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
Bästa totala respons^c		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
DoR^c		
Medianvärde för DoR (månader) (95 % KI)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)
OS = total överlevnad; KI = konfidensintervall; PFS = progressionsfri överlevnad; ORR = objektiv responsfrekvens; CR = komplett respons; PR = partiell respons; DoR = responsduration. Medianvärden beräknade med Kaplan-Meier-metod, 95 % KI beräknat enligt Brookmeyer and Crowley-metod. ^a Riskkvot beräknad enligt stratifierad Cox-modell med docetaxelgruppen som referensgrupp. ^b Stratifierat efter följande faktorer: histologi (av skivepiteltyp vs icke-skivepiteltyp), behandlingslinje (andra vs tredje), samt PD-L1-uttryck i tumörceller (≥ 25 % PD-L1 vs < 25 % PD-L1). ^c Bekräftad av prövaren.		

Figur 5 Kaplan-Meier-kurva över OS i BGB-A317-303 (ITT-gruppen)



Vid förspecifierade undergruppsanalyser sågs en konsekvent positiv behandlingseffekt på OS till fördel för tislelizumab i alla större demografiska och prognostiska undergrupper.

I tabell 6 sammanfattas effektergebnis för OS indelat efter PD-L1-uttryck (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) i förspecifierade undergruppsanalyser.

Tabell 6 Effekresultat för OS indelat efter PD-L1-uttryck (< 25 % TC, ≥ 25 % TC) i BGB-A317-303

	Tislelizumabarm	Docetaxelarm
	n = 535	n = 270
PD-L1-uttryck i tumörceller < 25 %, n	307	152
Händelser, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Median-OS (månader) (95 % KI)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Risikkvot ^a (95 % KI)	0,79 (0,64, 0,99)	
PD-L1- uttryck i tumörceller < 25 %, n	227	115
Händelser, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Median-OS (månader) (95 % KI)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2; 13,5)
Risikkvot ^a (95 % KI)	0,54 (0,41, 0,71)	

^a Risikkvoten med 95 % KI beräknades med hjälp av en ostratifierad Cox-modell.

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

Farmakokinetiken (PK) för tislelizumab har analyserats för Tizveni både som monoterapi och i kombination med kemoterapi.

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 doser på 3, 10, 30 eller 60 mg/kg varannan vecka i 13 veckor (7 dosadministreringar), observerades ingen behandlingsrelaterad toxicitet eller histopatologiska förändringar vid doserna upp till 30 mg/kg varannan vecka, motsvarande 4,3 till 6,6 gånger exponeringen hos människor 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
Histidinhydrokloridmonohydrat
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

Oöppnad 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

Tizveni 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.

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

Tizveni finns i förpackning om 1 injektionsflaska samt i flerpack 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 Tizveni 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, infusion, 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 Tizvenilösningen 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.
- Tizveni får inte administreras som intravenös push eller engångsbolus.
- Den intravenösa slangen måste spolras igenom efter infusionens slut.
- Eventuellt oanvänt läkemedel som finns kvar i injektionsflaskan ska kasseras.
- Injektionsflaskor med Tizveni 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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1797/001-002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN
(SUBSTANSERNA) 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 (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) 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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsen 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 Tizveni lanseras i en medlemsstat måste innehavaren av godkännande för försäljning komma överens med nationell behörig myndighet om patientkortets 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. Det innehåller också uppmaningar att ange kontaktuppgifter till läkaren och att varna andra läkare om att patienten behandlas med Tizveni. Patientkortet är utformat för att alltid bäras av patienten och visas upp för all hälso- och sjukvårdspersonal som kan tänkas hjälpa patienten.

I alla medlemsstater där Tizveni marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdare som förväntas förskriva och använda Tizveni har tillgång till/förses med patientkortet som delas ut av hälso- och sjukvårdspersonal.

Guiden för patientkortet ska innehålla följande huvuddelar:

- Beskrivning av de viktigaste tecknen och symtomen på immunrelaterade biverkningar (pneumonit, kolit, hepatit, endokrinopatier, immunmedierade 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 om att hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar patienten alltid, även under akuta förhållanden, ska informeras om att patienten behandlas med Tizveni.
- En påminnelse om att alla kända eller misstänkta biverkningar också kan rapporteras till lokala tillsynsmyndigheter.
- Kontaktuppgifter till förskrivaren av Tizveni.

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

Tizveni 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
tislelizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska om 10 ml innehåller 100 mg tislelizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
100 mg/10 ml

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
Tel. +353 1 566 7660
E-post: bg.ireland@beigene.com

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1797/001

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. LÄKEMEDLETS NAMN

Tizveni 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
tislelizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska om 10 ml innehåller 100 mg tislelizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELSFORM 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 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 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
Tel. +353 1 566 7660
E-post: bg.ireland@beigene.com

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

Braille krävs ej.

17. UNIK 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

MELLANKARTONG I FLERPACK (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tizveni 100 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
tislelizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska om 10 ml innehåller 100 mg tislelizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska. Ingår i en flerpack. Få ej 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
Tel. +353 1 566 7660
E-post: bg.ireland@beigene.com

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1797/002

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 INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tizveni 100 mg sterilt koncentrat
tislelizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska om 10 ml innehåller 100 mg tislelizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

100 mg/10 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

I.v. 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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

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

1. Vad Tizveni är och vad det används för

Tizveni är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen tislelizumab. Det är en monoklonal antikropp, ett slags protein som har utformats för att känna igen och fästa på ett särskilt mål i kroppen som kallas programmerad död-1-receptor (PD-1), som finns på ytan av T- och B-celler (typer av vita blodkroppar som utgör en del av immunsystemet, kroppens naturliga försvar). När PD-1 aktiveras av cancerceller kan det stänga av T-cellernas aktivitet. Genom att blockera PD-1, hindrar Tizveni PD-1 från att stänga av dina T-celler, vilket hjälper immunsystemet att bekämpa din cancer.

Tizveni används till vuxna för att behandla:

- icke-småcellig lungcancer som har spridit sig till andra delar av kroppen, har inte redan behandlats med kemoterapi och kan inte avlägsnas genom operation. När Tizveni används mot denna typ av cancer ges det i kombination med kemoterapi.
- icke-småcellig lungcancer som har spridit sig till andra delar av kroppen och redan har behandlats med kemoterapi. När Tizveni används mot denna typ av cancer ger man enbart Tizveni.

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

Tizveni kan ges i kombination med andra cancerläkemedel. Det är viktigt att du läser bipacksedlarna även för dessa andra läkemedel. Fråga din läkare om du undrar något över de andra läkemedlen.

2. Vad du behöver veta innan du får Tizveni

Ta inte Tizveni

- 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 Tizveni om du har eller har haft:

- en autoimmun sjukdom (innebär att kroppens eget försvarssystem angriper de egna cellerna)
- inflammation i levern (hepatit) eller andra leverproblem
- inflammation i njurarna (nefrit)
- pneumoni eller lunginflammation (pneumonit)
- inflammation i tjocktarmen (kolit)
- ett allvarligt hudutslag
- problem med hormonproducerande körtlar (binjurar, hypofys, sköldkörtel)
- diabetes mellitus typ 1
- en organtransplantation
- infusionsrelaterad reaktion.

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

Var uppmärksam på allvarliga biverkningar

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

- inflammation i levern (hepatit) eller andra leverproblem
- inflammation i njurarna (nefrit)
- lunginflammation (pneumonit)
- inflammation i tjocktarmen (kolit)
- allvarliga hudreaktioner: 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, utmattning, viktökning eller viktninskning, 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
- inflammation i musklerna (myosit)
- inflammation i hjärtmuskeln (myokardit)
- inflammation i membranet som omger hjärtat (perikardit)
- inflammation i lederna (artrit)
- inflammatorisk sjukdom som orsakar värk och stelhet i musklerna, särskilt i axlar och höfter (polymyalgia reumatika): symtomen kan omfatta smärtor i axlar, nacke, överarmar, skinkor, höfter eller lår, stelhet i de drabbade områdena, smärta eller stelhet i handleder, armbågar eller knän
- inflammation i nerverna: symtomen kan omfatta smärta, svaghet och förlamning i extremiteterna (Guillain-Barrés 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

Du hittar också viktig information från denna bipacksedel i det patientkort som du har fått av din läkare. Det är viktigt att du alltid bär med dig patientkortet och visar det för hälso- och sjukvårdspersonal vid tecken och symtom som kan tyda på immunrelaterade biverkningar (anges ovan under "Var uppmärksam på allvarliga biverkningar"), för att få en snabb diagnos och lämplig behandling.

Övervakning under behandling med Tizveni

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 Tizveni för att följa upp blodsockervärde och hormonnivåer i kroppen eftersom Tizveni kan påverka blodsockervärdet och hormonnivåerna.

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och Tizveni

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 Tizveni. När du väl har börjat med Tizveni 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 får detta läkemedel.

Du ska inte ges Tizveni om du är gravid såvida inte läkaren förskriver det åt dig. Effekterna av Tizveni 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 Tizveni och i minst 4 månader efter den sista dosen Tizveni.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, tala om det för läkaren.

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

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

Tizveni innehåller natrium

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

3. Hur du får Tizveni

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

- Den vanliga dosen Tizveni är 200 mg givet som intravenös infusion (dropp i en ven) var tredje vecka.
- Den första dosen Tizveni ges genom infusion under 60 minuter. Om du tål den första dosen väl kommer nästa infusion att ges under 30 minuter.
- När Tizveni ges i kombination med kemoterapi får du först Tizveni och därefter kemoterapi.
- Läs bipacksedlarna till dina andra cancermediciner för att förstå hur de ska användas. Om du har frågor, vänd dig till läkaren.
- Läkaren bestämmer hur många behandlingar du behöver.

Om du missar en dos Tizveni

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

Om du avslutar Tizvenibehandlingen

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med enbart Tizveni:

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

- hypotyreos (en underaktiv sköldkörtel, vilket kan leda till trötthet, viktökning, hud- och hårförändringar)
- hosta
- hudutslag
- klåda (pruritus)
- trötthet
- minskad aptit
- svaghet, spontana blödningar eller blåmärken och täta infektioner, feber, frossa och halsont (anemi)
- hög nivå av bilirubin i blodet, en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar, som kan orsaka gulfärgning av hud och 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 personer):

- lunginflammation
- diarré
- illamående
- spontan blödning eller blåmärken (trombocytopeni)
- frekventa infektioner, feber, frossa, halsont eller munsår på grund av infektioner (neutropeni eller lymfopeni)
- illamående, kräkningar, aptitlöshet, smärta på höger sida av magen, gulfärgning av huden eller ögonvitorna, dåsighet, mörkfärgad urin, blödningar eller blåmärken lättare än normalt – möjliga symtom på leverproblem (hepatit)
- ledsmärta (artralgi)
- muskelsmärta (myalgi)
- andnöd, hosta eller bröstsmärta – möjliga symtom på lungproblem (pneumonit)
- trötthet, svullnad vid basen av nacken, smärta framför halsen – möjliga symtom på sköldkörtelproblem (tyreoidit)
- ökad blodsockernivå, törst, muntorrhet, behov av att kissa oftare, trötthet, ökad aptit vid viktminskning, förvirring, illamående, kräkningar, andedräkt som luktar frukt, andningssvårigheter och torr eller rodnad hud – möjliga symtom på hyperglykemi
- trötthet, förvirring, muskelryckningar, kramper (hyponatremi)

- muskelsvaghet, muskelspasmer, onormal hjärtrytm (hypokalemi)
- hypertyreos (en överaktiv sköldkörtel, vilket kan leda till hyperaktivitet, svettningar, viktnedgång och törst)
- andningssvårigheter (dyspné)
- förhöjt blodtryck (hypertoni)
- munsår eller sår med inflammation i tandköttet (stomatit)
- förhöjd nivå av leverenzymet alkaliskt fosfat i blodet
- hög nivå av enzymet kreatinkinase i blodet
- hög nivå av kreatinin i blodet

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

- 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
- muskelvärk, stelhet, svaghet, bröstsmärtor eller kraftig trötthet – kan vara symtom på muskelproblem (myosit)
- bröstsmärtor, snabba eller onormala hjärtslag, andfäddhet vid vila eller under aktivitet, vätskeansamling med svullnad av benen, fotlederna och fötterna, trötthet – kan vara symtom på hjärtmuskelproblem (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)
- binjurebarksinsufficiens (en sjukdom där binjurerna inte producerar tillräckligt av vissa hormoner)
- nervinflammation: symtomen kan omfatta smärta, svaghet och förlamning i extremiteterna (Guillain-Barrés syndrom)
- frossa eller skakningar, klåda eller utslag, rodnad, andnöd eller väsande andning, yrsel eller feber som kan uppstå under infusionen eller upp till 24 timmar efter infusionen – möjliga symtom på infusionsrelaterad reaktion
- låg nivå av leukocyter i blodet
- höga nivåer av hemoglobin, kalium och natrium i blodet
- låg nivå av albumin i blodet

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

- bröstsmärtor, feber, hosta, hjärklappning – 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)
- kliande eller flagande hud, sår i huden – kan vara symtom på allvarliga hudreaktioner

Följande biverkningar har rapporterats när du får Tizveni tillsammans med andra cancerläkemedel

Det är viktigt att du läser bipacksedlarna för alla andra cancerläkemedel som du får eftersom även de kan ge biverkningar.

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

- andfäddhet, hosta eller bröstsmärtor – kan vara symtom på lungproblem (pneumonit)

- 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 hyperglykemi.
- underaktiv sköldkörtel, vilket kan leda till trötthet, viktökning, hud- och hårförändringar (hypotyreos)
- överaktiv sköldkörtel, vilket kan leda till hyperaktivitet, svettningar, viktminskning och törst (hypertyreos)
- hosta
- andningssvårigheter (dyspné)
- diarré
- hudutslag
- ledvärk (artralg)
- trötthet
- förhöjd nivå av leverenzymet aspartataminotransferas i blodet
- förhöjd nivå av leverenzymet alaninaminotransferas i blodet
- förhöjd nivå av bilirubin, en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar, i blodet
- förhöjd nivå av leverenzymet alkaliskt fosfatas i blodet
- låga nivåer av hemoglobin
- låga nivåer av följande blodkroppar: leukocyter, neutrofiler, trombocyter
- höga nivåer av följande enzymer: alaninaminotransferas, alkaliskt fosfatas, aspartataminotransferas
- höga nivåer av bilirubin
- höga nivåer av kreatinkinas och kreatinin
- höga nivåer av kalium
- låga nivåer av kalium och natrium

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

- illamående, kräkningar, aptitförlust, smärta i högra sidan av buken, guldfärgning av hud eller ögonvitor, dåsighet, mörkfärgad urin, blödningar eller blåmärken lättare än vanligt – kan vara symtom på leverproblem (hepatit)
- 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)
- högt blodsocker, hungrigare eller törstigare än normalt, kissar oftare än normalt – kan vara symtom på diabetes mellitus
- frossa eller skakningar, klåda eller utslag, rodnad, andfåddhet eller väsande andning, yrsel eller feber som kommer under infusionen eller inom 24 timmar efter infusionen – kan vara symtom på en infusionsrelaterad reaktion
- bröstsmärtor, snabba eller onormala hjärtslag, andfåddhet vid vila eller under aktivitet, vätskeansamling med svullnad av benen, fotlederna och fötterna, trötthet – kan vara symtom på hjärtmuskelproblem (myokardit)
- ledvärk, stelhet, svullnad eller rodnad, minskat rörelseomfång i lederna – kan vara symtom på ledproblem (artrit)
- munsår eller sår med inflammation i tandköttet (stomatit)
- klåda
- muskelsmärta (myalgi)
- höga nivåer av hemoglobin
- höga nivåer av natrium

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

- förändringar i mängden urin eller dess färg, smärta när man kissar, smärta i njurtrakten – kan vara symtom på njurproblem (nefrit)
- utmattning, svullnad längst ner på halsen, smärtor på framsidan av halsen – kan vara symtom på sköldkörtelproblem (tyreoidit)
- svår smärta i övre delen av buken, illamående, kräkningar, feber, ömhet över buken – kan vara symtom på problem med bukspottkörteln (pankreatit)
- muskelvärk, stelhet, svaghet, bröstsmärtor eller kraftig trötthet – kan vara symtom på muskelproblem (myosit)

- allvarliga nervproblem, vilket kan orsaka andningssvårigheter, stickningar eller ”nålar” i fingrar, tår, fotleder eller handleder, svaghet i benen som sprider sig till överkroppen, ostadig gång eller oförmåga att gå i trappor, problem med ansiktsmimik och att tala, tugga eller svälja, dubbelseende eller oförmåga att röra ögonen, svårighet med blåskontroll eller tarmfunktion, snabba hjärtslag och förlamning – kan vara symtom på Guillain-Barrés syndrom.

Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av de allvarliga biverkningar som anges ovan.

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 Tizveni ska förvaras

Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska ansvarar för förvaring av detta läkemedel och för att oanvänd produkt kasseras 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 till 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

Tizveni 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 ”Tizveni innehåller natrium”), citronsyramonohydrat, histidinhydrokloridmonohydrat, histidin, trehalosdihydrat, polysorbit 20 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

Tizveni 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-post: bg.ireland@beigene.com

Tillverkare

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanien

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Tyskland

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Tizveni 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 Tizveni 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 Tizvenilösningen via infusion genom en intravenös administrerings slang 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.
- Tizveni får inte administreras som intravenös push eller engångsbolus.
- Tizveni 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.
- Injektionsflaskor med Tizveni är endast avsedda för engångsbruk.