

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tevimbra 100 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di tislelizumab.

Ogni flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di tislelizumab (100 mg/10 mL).

Tislelizumab è una variante di anticorpo monoclonale umanizzato immunoglobulina G4 (IgG4) Fc-ingegnerizzato prodotto in cellule ovariche di criceto cinese ricombinanti.

Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 0,069 mmol (o 1,6 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

Soluzione da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallastra.

La soluzione ha un pH di circa 6,5 e un'osmolalità tra circa 270 e 330 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma a cellule squamose dell'esofago (OSCC)

Tevimbra in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago non resecabile, localmente avanzato o metastatico, dopo una precedente chemioterapia a base di platino.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Tevimbra deve essere iniziato e seguito da medici specialisti, esperti nel trattamento del cancro.

Posologia

La dose raccomandata di Tevimbra è 200 mg somministrata mediante infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane.

Durata del trattamento

I pazienti devono essere trattati con Tevimbra fino alla progressione della malattia o ad una tossicità inaccettabile.

Ritardo o sospensione della dose (vedere anche paragrafo 4.4)

Non è raccomandata alcuna riduzione della dose di Tevimbra in monoterapia. Tevimbra deve essere sospeso o interrotto, come descritto nella Tabella 1.

Le linee guida dettagliate per la gestione delle reazioni avverse immuno-correlate sono descritte nel paragrafo 4.4.

Tabella 1 Modifiche del trattamento raccomandate per Tevimbra

Reazione avversa immuno-correlata	Gravità¹	Modifica del trattamento con Tevimbra
Polmonite	Grado 2	Sospendere ^{2,3}
	Grado 2 ricorrente; grado 3 o 4	Interrompere in modo permanente ³
Epatite	ALT o AST da >3 a 8 x ULN o bilirubina totale da >1,5 a 3 x ULN	Sospendere ^{2,3}
	ALT o AST >8 x ULN o bilirubina totale >3 x ULN	Interrompere in modo permanente ³
Eruzione cutanea	Grado 3	Sospendere ^{2,3}
	Grado 4	Interrompere in modo permanente ³
Gravi reazioni cutanee avverse (SCAR)	Sospetto di SCAR, comprese SJS o NET	Sospendere ^{2,3} Per sospetto di SJS o NET, non riprendere a meno che SJS/NET non siano state escluse durante consultazione con specialisti appropriati.
	SCAR confermate, comprese SJS o NET	Interrompere in modo permanente
Colite	Grado 2 o 3	Sospendere ^{2,3}
	Grado 3 ricorrente; grado 4	Interrompere in modo permanente ³
Miosite/rabdomiolisi	Grado 2 o 3	Sospendere ^{2,3}
	Grado 3 ricorrente; grado 4	Interrompere in modo permanente ³
Ipotiroidismo	Grado 2, 3 o 4	L'ipotiroidismo può essere gestito con una terapia sostitutiva senza interrompere il trattamento.
Iperitiroidismo	Grado 3 o 4	Sospendere ² Per grado 3 o 4, migliorato al grado ≤ 2 e controllato con terapia anti-tiroidea, se indicato, la continuazione di Tevimbra può essere considerata dopo la riduzione della terapia a base di corticosteroidi. In caso contrario, il trattamento deve essere sospeso.
Insufficienza surrenalica	Grado 2	Prendere in considerazione la sospensione del trattamento fino al controllo con TOS.
	Grado 3 o 4	Sospendere ³ Per grado 3 o 4, migliorato al grado ≤ 2 e controllato con TOS, se indicato, la continuazione di Tevimbra può essere considerata dopo la riduzione della terapia a base di corticosteroidi. In caso contrario, il trattamento deve essere sospeso. ³

Ipofisite	Grado 2	Prendere in considerazione la sospensione del trattamento fino al controllo con TOS.
	Grado 3 o 4	Sospendere ^{2,3} Per grado 3 o 4, migliorato al grado ≤ 2 e controllato con TOS, se indicato, la continuazione di Tevimbra può essere considerata dopo la riduzione della terapia a base di corticosteroidi. In caso contrario, il trattamento deve essere sospeso. ³
Diabete mellito di tipo 1	Diabete mellito di tipo 1 associato a iperglicemia di grado ≥ 3 (glucosio >250 mg/dL o $>13,9$ mmol/L) o associato alla chetoacidosi	Sospendere Per grado 3 o 4, migliorato al grado ≤ 2 con terapia insulinica, se indicato, la continuazione di Tevimbra può essere considerata una volta raggiunto il controllo metabolico. In caso contrario, il trattamento deve essere sospeso.
Nefrite con disfunzione renale	Grado 2 (creatinina $>1,5$ a 3 x basale o $>1,5$ a 3 x ULN)	Sospendere ^{2,3}
	Grado 3 (creatinina >3 x basale o da >3 a 6 x ULN) o grado 4 (creatinina >6 x ULN)	Interrompere in modo permanente ³
Miocardite	Grado 2, 3 o 4	Interrompere in modo permanente ³
Tossicità neurologiche	Grado 2	Sospendere ^{2,3}
	Grado 3 o 4	Interrompere in modo permanente ³
Pancreatite	Pancreatite di grado 3 o di grado 3 o 4, livelli di amilasi o lipasi sieriche aumentati (>2 x ULN)	Sospendere ^{2,3}
	Grado 4	Interrompere in modo permanente ³
Altre reazioni avverse immuno-correlate	Grado 3	Sospendere ^{2,3}
	Grado 3 ricorrente; grado 4	Interrompere in modo permanente ³
Altre reazioni avverse al farmaco		
Reazioni correlate all'infusione	Grado 1	Considerare la premedicazione per la profilassi delle reazioni all'infusione successiva. Ridurre la velocità di infusione del 50%.
	Grado 2	Interrompere l'infusione. Riprendere l'infusione, se si risolve o diminuisce al grado 1, e ridurre la velocità di infusione del 50%.
	Grado 3 o 4	Interrompere in modo permanente
<p>ALT = alanina aminotransferasi, AST = aspartato aminotransferasi, TOS = terapia ormonale sostitutiva, SJS = sindrome Stevens-Johnson, NET = necrolisi epidermica tossica, ULN = limite superiore del valore normale</p> <p>¹ I gradi di tossicità sono in conformità alla versione 4.0 dei Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE v4.0). Il grado dell'ipofisite viene definito in conformità con i criteri NCI-CTCAE v 5.0.</p> <p>² Riprendere nei pazienti con una risoluzione completa o parziale (grado da 0 a 1) dopo riduzione dei corticosteroidi nell'arco di almeno 1 mese. Interrompere in modo permanente, se non si è verificata alcuna risoluzione completa o parziale entro 12 settimane dall'inizio del trattamento con corticosteroidi, o in caso di incapacità di ridurre il prednisone a ≤ 10 mg/die (o equivalente) entro 12 settimane dall'inizio del trattamento con corticosteroidi.</p> <p>³ È consigliabile una dose iniziale di 1 a 2 mg/kg/die di prednisone o equivalente, seguita da un periodo di riduzione della dose a ≤ 10 mg/die (o equivalente) nell'arco di almeno 1 mese, ad eccezione della polmonite, in tal caso si raccomanda una dose iniziale da 2 a 4 mg/kg/die.</p>		

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tevimbra nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con ≥ 65 anni di età (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. I dati provenienti da pazienti con compromissione renale severa sono troppo limitati per dare raccomandazioni di dosaggio per questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. I dati provenienti da pazienti con compromissione epatica severa sono troppo limitati per dare raccomandazioni di dosaggio per questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Tevimbra è solo per uso endovenoso. Deve essere somministrato mediante infusione e non deve essere somministrato mediante iniezione o singolo bolo endovenoso. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

La prima infusione deve essere somministrata durante un periodo di 60 minuti. Se questa è ben tollerata, le infusioni successive possono essere somministrate durante un periodo di 30 minuti. L'infusione deve essere somministrata tramite una linea endovenosa contenente un filtro, in linea o aggiunto, sterile, apirogeno, a basso legame proteico da 0,2 o 0,22 micron.

Non devono essere miscelati o co-somministrati altri farmaci attraverso la stessa linea di infusione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Scheda per il Paziente

Ai pazienti trattati con Tevimbra deve essere consegnata la Scheda per il Paziente per informarli dei rischi di reazioni avverse immuno-correlate durante la terapia con Tevimbra (vedere anche il Foglio Illustrativo).

Il medico prescrittore deve discutere con il paziente i rischi di reazioni avverse immuno-correlate durante la terapia con Tevimbra.

Reazioni avverse immuno-correlate

Sono state riportate reazioni avverse immuno-correlate, inclusi i casi fatali, durante il trattamento con tislelizumab (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di questi eventi è migliorata con l'interruzione di tislelizumab, la somministrazione di corticosteroidi e/o terapie di supporto. Sono state segnalate anche reazioni avverse immuno-correlate dopo l'ultima dose di tislelizumab. Possono manifestarsi contemporaneamente reazioni avverse immuno-correlate che interessano più di un sistema corporeo.

Per le reazioni avverse immuno-correlate sospette, si deve garantire un'adeguata valutazione per confermare l'eziologia o escludere eziologie alternative, incluse le infezioni. Sulla base della gravità della reazione avversa, tislelizumab deve essere sospeso e devono essere somministrati i corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2). Sulla base di dati limitati provenienti da studi clinici, la somministrazione di altri immunosoppressori sistemici può essere presa in considerazione nei pazienti in cui le reazioni avverse immuno-correlate non sono controllate con l'uso di corticosteroidi (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Al miglioramento al grado ≤ 1 , una riduzione graduale dei corticosteroidi deve essere iniziata e proseguita per almeno 1 mese.

Polmonite immuno-correlata

La polmonite immuno-correlata, inclusi i casi fatali, è stata segnalata nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di polmonite. I pazienti con sospetta polmonite devono essere valutati con esami di diagnostica per immagini e devono essere escluse altre eziologie infettive o correlate a malattie.

I pazienti con polmonite immuno-correlata devono essere gestiti in base alle modifiche del trattamento, come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

Epatite immuno-correlata

L'epatite immuno-correlata, inclusi i casi fatali, è stata segnalata nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di epatite e alterazioni nella funzionalità epatica. I test di funzionalità epatica devono essere eseguiti al basale e periodicamente durante il trattamento.

I pazienti con epatite immuno-correlata devono essere gestiti in base alle modifiche del trattamento, come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee immuno-correlate

L'eruzione cutanea o la dermatite immuno-correlata sono state riportate nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere monitorati per le reazioni cutanee sospette e le altre cause devono essere escluse. Sulla base della gravità delle reazioni cutanee avverse, tislelizumab deve essere sospeso o interrotto in modo permanente come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

Sono stati riportati casi di gravi reazioni cutanee avverse (SCARs) inclusi eritema multiforme [EM], sindrome Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (NET), alcuni dei quali con esito fatale, nei pazienti trattati con tislelizumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni o sintomi di SCARs (ad es. prodromo di febbre, sintomi simil-influenzali, lesioni mucosali o eruzione cutanea progressiva) e le altre cause devono essere escluse. Per SCARs sospette, tislelizumab deve essere interrotto e il paziente deve essere indirizzato alle cure di medici specializzati per la valutazione e il trattamento. Se sono confermate SCARs, tislelizumab deve essere interrotto in modo permanente (vedere paragrafo 4.2).

Colite immuno-correlata

La colite immuno-correlata, spesso associata alla diarrea, è stata segnalata nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di colite. Le eziologie infettive e correlate a malattie devono essere escluse.

I pazienti con colite immuno-correlata devono essere gestiti in base alle modifiche del trattamento, come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

Endocrinopatie immuno-correlate

Le endocrinopatie immuno-correlate, inclusi i disturbi della tiroide, insufficienza surrenale, ipofisite e diabete mellito di tipo 1, sono state segnalate nei pazienti trattati con tislelizumab. Queste possono richiedere la somministrazione di un trattamento di supporto, a seconda dello specifico disturbo endocrino. Nei casi di endocrinopatie immuno-correlate può essere necessaria la terapia ormonale sostitutiva (TOS) a lungo termine.

I pazienti con endocrinopatie immuno-correlate devono essere gestiti in base alle modifiche del trattamento come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi della tiroide

Sono stati segnalati disturbi della tiroide, inclusi la tiroidite, l'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo, nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio (all'inizio del trattamento, periodicamente durante il trattamento e come indicato in base alla valutazione clinica) per le modifiche della funzionalità tiroidea e per i segni clinici e i sintomi dei disturbi della tiroide. L'ipotiroidismo può essere gestito con la TOS senza interrompere il trattamento e senza ricorrere a corticosteroidi. L'ipertiroidismo può essere gestito in modo sintomatico (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza surrenalica

L'insufficienza surrenalica è stata segnalata nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'insufficienza surrenalica. Deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione surrenalica e dei livelli ormonali. I corticosteroidi e la TOS devono essere somministrati come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

Ipofisite

L'ipofisite è stata segnalata nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di ipofisite/ipopituitarismo. Deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione ipofisaria e dei livelli ormonali. I corticosteroidi e la TOS devono essere somministrati come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

Diabete mellito di tipo 1

Il diabete mellito di tipo 1, inclusa la chetoacidosi diabetica, è stato segnalato nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere monitorati per l'iperglicemia e per gli altri segni e sintomi del diabete. Per il diabete di tipo 1 deve essere somministrata l'insulina. Nei pazienti con grave iperglicemia o chetoacidosi (grado ≥ 3), tislelizumab deve essere sospeso e deve essere somministrato un trattamento anti-iperglicemico (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento con tislelizumab può essere ripreso una volta raggiunto il controllo metabolico.

Nefrite immuno-correlata con disfunzione renale

La nefrite immuno-correlata con disfunzione renale è stata segnalata nei pazienti trattati con tislelizumab. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio per le modifiche della funzionalità renale (elevata creatinina sierica), e le altre cause di disfunzione renale devono essere escluse.

I pazienti con nefrite immuno-correlata con disfunzione renale devono essere gestiti in base alle modifiche del trattamento, come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

Altre reazioni avverse immuno-correlate

Altre reazioni avverse immuno-correlate, clinicamente importanti sono state riportate con tislelizumab: miosite, miocardite, artrite, polimialgia reumatica, pericardite e sindrome di Guillain-Barré (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che hanno manifestato altre reazioni avverse immuno-correlate devono essere gestiti in base alle modifiche del trattamento, come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

Rigetto di trapianto di organo solido

Si è verificato un rigetto di trapianto di organo solido in studi post-marketing nei pazienti trattati con inibitori della proteina PD-1. Il trattamento con tislelizumab può aumentare il rischio di rigetto nei destinatari di trapianto di organi solidi. In questi pazienti si deve prendere in considerazione il beneficio del trattamento con tislelizumab rispetto al rischio di possibile rigetto d'organo.

Reazioni correlate a infusione

Gravi reazioni correlate a infusione (grado 3 o superiore) sono state segnalate nei pazienti trattati con tislelizumab come agente singolo (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di reazioni correlate a infusione.

Le reazioni correlate a infusione devono essere gestite come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti esclusi dagli studi clinici

I pazienti con una qualsiasi delle seguenti condizioni sono stati esclusi dagli studi clinici: punteggio di performance secondo l'ECOG al basale superiore o pari a 2; metastasi cerebrali o leptomeningee attive; malattia autoimmune attiva o anamnesi di malattia autoimmune che può avere una recidiva; qualsiasi condizione che richieda un trattamento sistemico con corticosteroidi (>10 mg/die di prednisone o equivalente) o con altri immunosoppressori nei 14 giorni precedenti al trattamento dello studio; HIV attiva o non trattata; epatite B non trattata o portatori di epatite C; anamnesi di malattia polmonare interstiziale; somministrazione di vaccino vivo entro i 14 giorni precedenti al trattamento dello studio; infezione che richiede terapia sistemica nei 14 giorni precedenti al trattamento dello studio; anamnesi di grave ipersensibilità a un altro anticorpo monoclonale. In assenza di dati, tislelizumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni dopo un'attenta considerazione del potenziale beneficio/rischio su base individuale.

Pazienti che seguono una dieta povera di sodio

Ogni mL di questo farmaco contiene 0,069 mmol (o 1,6 mg) di sodio. Questo medicinale contiene 16 mg di sodio per ogni flaconcino da 10 mL equivalente allo 0,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Tislelizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, eliminato dalla circolazione attraverso il catabolismo. Di conseguenza, non sono stati condotti studi formali di interazione farmacocinetica. Poiché gli anticorpi monoclonali non sono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP) o da altri enzimi che metabolizzano i farmaci, non si prevede che l'inibizione o l'induzione di questi enzimi da parte dei medicinali co-somministrati influisca sulla farmacocinetica di tislelizumab.

L'uso di corticosteroidi e altri immunosoppressori sistemici al basale, prima di iniziare il trattamento con tislelizumab, ad eccezione di dosi fisiologiche di un corticosteroide sistemico (10 mg/die di prednisone o equivalente), deve essere evitato a causa della loro potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica e l'efficacia. Tuttavia, i corticosteroidi sistemici e gli altri immunosoppressori possono essere usati dopo l'inizio di tislelizumab per trattare le reazioni avverse immuno-correlate (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione

Tislelizumab non deve essere usato in donne in età fertile che non adottino un metodo contraccettivo efficace a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con tislelizumab. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci (metodi che si traducono in tassi di gravidanza inferiori all'1%) durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di tislelizumab.

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi sull'uso di tislelizumab in donne in gravidanza. Sulla base del suo meccanismo di azione, tislelizumab può causare danni al feto se somministrato a una donna in stato di gravidanza.

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con tislelizumab. Tuttavia, nei modelli murini della gravidanza, è stato dimostrato che il blocco di segnalazione di PD-1/PD-L1 interrompe la tolleranza per il feto e comporta un aumento della perdita fetale.

È noto che le IgG4 umane (immunoglobuline) attraversano la barriera placentare. Pertanto, tislelizumab, essendo una variante IgG4, può potenzialmente essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo. Le donne devono essere informate sui potenziali rischi per il feto.

Tislelizumab non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con tislelizumab.

Allattamento

Non è noto se tislelizumab sia escreto nel latte materno. I suoi effetti su neonati/lattanti allattati al seno e sulla produzione di latte non sono noti.

A causa delle reazioni avverse gravi nei neonati/lattanti allattati al seno derivanti da Tevimbra, le donne devono essere avvertite di non allattare al seno durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Tevimbra.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sui possibili effetti di tislelizumab sulla fertilità. Non sono stati condotti studi sulla tossicità della riproduzione e dello sviluppo con tislelizumab. Sulla base di uno studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 3 mesi, non sono emersi effetti rilevanti sugli organi riproduttivi maschili e femminili in scimmie cynomolgus quando tislelizumab è stato somministrato a dosi di 3, 10 o 30 mg/kg ogni 2 settimane per 13 settimane (7 somministrazioni di dosi) (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tevimbra altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Alcuni pazienti hanno manifestato stanchezza a seguito della somministrazione di tislelizumab (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di tislelizumab in monoterapia si basa sui dati aggregati in 1 534 pazienti affetti da diversi tipi di tumore che hanno ricevuto tislelizumab 200 mg ogni 3 settimane. La reazione avversa più comune è stata anemia (29,2%). Le reazioni avverse di grado 3/4 più comuni sono state anemia (5,0%) e infezione polmonare (4,2%). L'1,17% dei pazienti ha manifestato reazioni avverse che hanno portato al decesso. Le reazioni avverse che hanno portato al decesso sono state infezione polmonare (0,78%), epatite (0,13%), polmonite (0,07%), dispnea (0,07%), appetito ridotto (0,07%) e trombocitopenia (0,07%). Tra 1 534 pazienti, il 40,1% è stato esposto a tislelizumab per più di 6 mesi e il 22,2% vi è stato esposto per più di 12 mesi.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel set di dati aggregati per i pazienti trattati con Tevimbra in monoterapia (n = 1 534) sono presentate nella Tabella 2. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi. All'interno di ciascun raggruppamento per sistemi e organi, le reazioni avverse sono presentate in ordine di frequenza decrescente. Per ogni reazione avversa viene definita la corrispondente categoria di frequenza come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($> 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 Reazioni avverse con Tevimbra in monoterapia (N = 1 534)

Reazioni avverse	Categoria di frequenza (Tutti i gradi)
Infezioni e infestazioni	
Infezione polmonare ¹	Comune*
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Anemia ²	Molto comune
Trombocitopenia ³	Comune*
Neutropenia ⁴	Comune
Linfopenia ⁵	Comune
Patologie endocrine	
Ipotiroidismo ⁶	Molto comune
Iperitiroidismo ⁷	Comune
Tiroidite ⁸	Comune
Insufficienza surrenalica ⁹	Non comune
Ipofisite ¹⁰	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Iperglicemia ¹¹	Comune
Iponatriemia ¹²	Comune
Ipokaliemia ¹³	Comune
Diabete mellito ¹⁴	Non comune
Patologie del sistema nervoso	
Sindrome di Guillain-Barré	Non comune**
Patologie dell'occhio	
Uveite ¹⁵	Non comune
Patologie cardiache	
Miocardite ¹⁶	Non comune
Pericardite	Raro
Disordini vascolari	
Iperensione ¹⁷	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	Molto comune
Dispnea	Comune*
Polmonite ¹⁸	Comune*
Patologie gastrointestinali	
Nausea	Comune
Diarrea ¹⁹	Comune
Stomatite ²⁰	Comune
Pancreatite ²¹	Non comune
Colite ²²	Non comune
Patologie epatobiliari	
Epatite ²³	Comune*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Eruzione cutanea ²⁴	Molto comune
Prurito	Molto comune
Reazioni cutanee gravi ²⁵	Raro
Sindrome di Stevens-Johnson ²⁶	Non nota
Necrolisi epidermica tossica ²⁶	Non nota*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Artralgia	Comune
Mialgia	Comune
Miosite ²⁷	Non comune
Artrite ²⁸	Non comune
Patologie renali e urinarie	
Nefrite ²⁹	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Stanchezza ³⁰	Molto comune
Appetito ridotto	Molto comune*
Esami diagnostici	
Aspartato aminotransferasi aumentata	Molto comune
Alanina aminotransferasi aumentata	Molto comune
Bilirubina ematica aumentata ³¹	Molto comune
Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Comune
Creatinina ematica aumentata	Comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Reazione correlata a infusione ³²	Non comune
¹ L'infezione polmonare include termini preferiti (PT) quali infezione polmonare, infezioni del tratto respiratorio inferiore, infezioni batteriche del tratto respiratorio inferiore, polmonite batterica, polmonite micotica e polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i> . ² L'anemia include PT quali anemia e emoglobina diminuita. ³ La trombocitopenia include PT quali trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita. ⁴ La neutropenia include PT quali neutropenia e conta dei neutrofili diminuita. ⁵ La linfopenia include PT quali linfopenia, conta dei linfociti diminuita e percentuale di linfociti diminuita. ⁶ L'ipotiroidismo include PT quali ipotiroidismo, tiroxina libera diminuita, triiodotironina libera diminuita, triiodotironina diminuita, ipotiroidismo primitivo e tiroxina diminuita. ⁷ L'ipertiroidismo include PT quali ipertiroidismo, ormone tireostimolante ematico diminuito, triiodotironina libera aumentata, tiroxina libera aumentata, tiroxina aumentata e triiodotironina aumentata. ⁸ La tiroidite include PT quali tiroidite, tiroidite autoimmune e tiroidite subacuta. ⁹ L'insufficienza surrenalica include PT quali insufficienza surrenalica e insufficienza corticosurrenalica secondaria. ¹⁰ L'ipofisite include PT quali ipopituitarismo. ¹¹ L'iperglicemia include PT quali iperglicemia e glucosio ematico aumentato. ¹² L'iponatriemia include PT quali iponatriemia e sodio ematico diminuito. ¹³ L'ipokaliemia include PT quali ipokaliemia e potassio ematico diminuito. ¹⁴ Il diabete mellito include PT quali diabete mellito, diabete mellito di tipo 1 e diabete latente autoimmune nell'adulto. ¹⁵ L'uveite include PT quali uveite e irite. ¹⁶ La miocardite include PT quali miocardite, miocardite immuno-mediata e miocardite autoimmune. ¹⁷ L'ipertensione include PT quali ipertensione, pressione arteriosa aumentata e ipertensione essenziale. ¹⁸ La polmonite include PT quali polmonite, malattia polmonare immuno-mediata, malattia polmonare interstiziale e polmonite organizzata. ¹⁹ La diarrea include PT quali diarrea e defecazioni frequenti. ²⁰ La stomatite include PT quali stomatite, ulcerazione della bocca e ulcera aftosa. ²¹ La pancreatite include PT quali amilasi aumentata, lipasi aumentata, pancreatite e pancreatite acuta. ²² La colite include PT quali colite e enterocolite immuno-mediata. ²³ L'epatite include PT quali epatite, funzione epatica anormale, epatite immuno-mediata, danno epatico ed epatite autoimmune.	

24	L'eruzione cutanea include PT quali eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, eczema, esantema eritematoso, dermatite, dermatite allergica, eruzione cutanea papulare, orticaria, eritema, esfoliazione cutanea, eruzione da farmaci, eruzione cutanea maculare, psoriasi, esantema pustoloso, dermatite acneiforme, eruzione cutanea pruriginosa, cheratosi lichenoidale, dermatite della mano, dermatite immuno-mediata, eruzione cutanea follicolare, dermatosi neutrofila febbrile acuta, eritema nodoso e pemfigoide.
25	La reazione cutanea grave include PT quali eritema multiforme.
26	Esperienza post-immissione in commercio.
27	La miosite include PT quali miosite e miosite immuno-mediata.
28	L'artrite include PT quali artrite e artrite immuno-mediata.
29	La nefrite include PT quali nefrite, glomerulosclerosi segmentale focale e nefrite immuno-mediata.
30	La stanchezza include PT quali stanchezza, astenia, malessere e letargia.
31	La bilirubina ematica aumentata include PT quali bilirubina ematica aumentata, bilirubina coniugata aumentata, bilirubina ematica non coniugata aumentata e iperbilirubinemia.
32	La reazione correlata a infusione include PT quali reazione correlata a infusione e reazione di ipersensibilità correlata a infusione.
	*compresi gli esiti fatali
	**frequenza basata su studi al di fuori del gruppo in monoterapia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

I dati riportati di seguito riflettono le informazioni per le reazioni avverse da farmaci significative per tislelizumab in monoterapia negli studi clinici.

Polmonite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la polmonite immuno-correlata si è manifestata nel 4,3% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,3%), grado 2 (2,0%), grado 3 (1,5%), grado 4 (0,3%) e grado 5 (0,2%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 3,2 mesi (intervallo: da 1,0 giorno a 16,5 mesi) e la durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 6,1 mesi (intervallo: da 1,0+ giorno a 22,8+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nell'1,8% dei pazienti ed è stato sospeso nell'1,8% dei pazienti. La polmonite si è risolta nel 45,5% dei pazienti.

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la polmonite si è manifestata più frequentemente in pazienti con una storia di precedente irradiazione toracica (6,3%) rispetto a pazienti che non avevano ricevuto irradiazione toracica precedente (2,8%).

Epatite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, l'epatite immuno-correlata si è manifestata nell'1,7% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,1%), grado 2 (0,5%), grado 3 (0,9%), grado 4 (0,1%) e grado 5 (0,1%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 31,0 giorni (intervallo: da 8,0 giorni a 13,1 mesi) e la durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 2,0 mesi (intervallo: da 1,0+ giorno a 37,9+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,4% dei pazienti ed è stato sospeso nell'1,0% dei pazienti. per l'epatite immuno-correlata. L'epatite si è risolta nel 50,0% dei pazienti.

Reazioni cutanee avverse immuno-correlate

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, le reazioni cutanee avverse immuno-correlate si sono manifestate nell'1,8% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,4%), grado 2 (0,8%), grado 3 (0,3%), grado 4 (0,3%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 2,5 mesi (intervallo: da 7,0 giorni a 11,6 mesi). La durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 11,4 mesi (intervallo: da 4,0 giorni a 34,0+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,3% dei pazienti ed è stato sospeso nello 0,5% dei pazienti. Le reazioni avverse cutanee si sono risolte nel 51,9% dei pazienti.

Sono stati riportati casi di SJS e NET dall'esperienza post-immissione in commercio, alcuni dei quali con esito fatale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Colite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la colite immuno-correlata si è manifestata nell'0,7% dei pazienti, compresi eventi di grado 2 (0,6%) e grado 3 (0,1%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 6,0 mesi (intervallo: da 12,0 giorni a 14,4 mesi) e la durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 28,0 giorni (intervallo: da 9,0 giorni a 3,6 mesi). Tislelizumab non è stato interrotto in modo permanente in alcun paziente ed è stato sospeso nello 0,6% dei pazienti. La colite si è risolta nel 81,8% dei pazienti.

Miosite/rabdomiolisi immuno-correlata

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la miosite/rabdomiolisi immuno-correlata si è manifestata nello 0,9% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,2%), grado 2 (0,3%), grado 3 (0,3%) e grado 4 (0,1%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 1,8 mesi (intervallo: da 15,0 giorni a 17,6 mesi) e la durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 2,1 mesi (intervallo: da 5,0 giorni a 11,2+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,2% dei pazienti ed è stato sospeso nello 0,7% dei pazienti. La miosite/rabdomiolisi si è risolta nel 57,1% dei pazienti.

Endocrinopatie immuno-correlate

Disturbi della tiroide

Ipotiroidismo:

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, l'ipotiroidismo si è manifestato nel 7,6% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (1,4%), grado 2 (6,1%) e grado 4 (0,1%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 3,7 mesi (intervallo: da 0 giorni a 16,6 mesi) e la durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 15,2 mesi (intervallo: da 12,0 giorni a 28,6+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab non è stato interrotto in modo permanente in alcun paziente ed è stato sospeso nello 0,4% dei pazienti. L'ipotiroidismo si è risolto nel 31,9% dei pazienti.

Ipertiroidismo:

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, l'ipertiroidismo si è manifestato nello 0,6% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,1%) e grado 2 (0,3%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 31,0 giorni (intervallo: da 19,0 giorni a 14,5 mesi). La durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 1,4 mesi (intervallo: da 22,0 giorni a 4,0+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,1% dei pazienti e non è stato sospeso in alcun paziente. L'ipertiroidismo si è risolto nell'80,0% dei pazienti.

Tiroidite:

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la tiroidite si è manifestata nello 0,8% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,2%) e grado 2 (0,6%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 2,0 mesi (intervallo: da 20,0 giorni a 20,6 mesi). La durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione non è stata valutabile sulla base dei dati attualmente disponibili (intervallo: da 22,0 giorni a 23,1+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab non è stato interrotto in modo permanente in alcun paziente ed è stato sospeso nello 0,1% dei pazienti. La tiroidite si è risolta nel 16,7% dei pazienti.

Insufficienza surrenalica

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, l'insufficienza surrenalica si è manifestata nello 0,3% dei pazienti, compresi eventi di grado 2 (0,1%), grado 3 (0,1%) e grado 4 (0,1%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 3,1 mesi (intervallo: da 1,3 mesi a 11,6 mesi). La durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione non è stata valutabile sulla base dei dati attualmente disponibili (intervallo: da 1,0 mese a 6,5+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab non è stato interrotto in modo permanente in alcun paziente ed è stato sospeso nello 0,2% dei pazienti. L'insufficienza surrenalica si è risolta nel 25,0% dei pazienti.

Ipopofisite

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, l'ipopituitarismo (grado 2) si è manifestato nello 0,1% dei pazienti.

Diabete mellito di tipo 1

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, il diabete di tipo 1 si è manifestato nello 0,4% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,1%) e grado 3 (0,3%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 2,5 mesi (intervallo: da 33,0 giorni a 13,8 mesi). La durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione non è stata valutabile sulla base dei dati attualmente disponibili (intervallo: da 4,0 giorni a 19,9+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,1% dei pazienti ed è stato sospeso nello 0,1% dei pazienti. Il diabete di tipo 1 si è risolto nel 16,7% dei pazienti.

Nefrite immuno-correlata e disfunzione renale

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la nefrite immuno-correlata e la disfunzione renale si sono manifestate nello 0,7% dei pazienti, compresi eventi di grado 2 (0,3%), grado 3 (0,2%), grado 4 (0,1%) e grado 5 (0,1%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 1,2 mesi (intervallo: da 3,0 giorni a 5,8 mesi). La durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 1,9 mesi (intervallo: da 3,0+ giorni a 16,2+ mesi). + indica un'osservazione censurata, con eventi in corso al momento dell'analisi. Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,3% dei pazienti ed è stato sospeso nello 0,2% dei pazienti. La nefrite immuno-correlata e la disfunzione renale si sono risolte nel 50,0% dei pazienti.

Miocardite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la miocardite immuno-correlata si è manifestata nello 0,5% dei pazienti, compresi eventi di grado 1 (0,1%), grado 2 (0,1%), grado 3 (0,2%) e grado 4 (0,1%).

Il tempo mediano dalla prima dose all'insorgenza dell'evento è stato di 1,6 mesi (intervallo: da 14,0 giorni a 6,1 mesi) e la durata mediana dall'insorgenza alla risoluzione è stata di 5,1 mesi (intervallo: da 4,0 giorni a 7,6 mesi). Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,3% dei pazienti ed è stato sospeso nello 0,2% dei pazienti. La miocardite si è risolta nel 57,1% dei pazienti.

Reazioni correlate a infusione

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, le reazioni correlate a infusione si sono manifestate nel 3,5% dei pazienti, compresi eventi di grado 3 (0,3%). Tislelizumab è stato interrotto in modo permanente nello 0,1% dei pazienti ed è stato sospeso nello 0,5% dei pazienti.

Anomalie di laboratorio

Nei pazienti trattati con tislelizumab in monoterapia, la percentuale di pazienti che ha manifestato una variazione dal basale a un'anomalia di laboratorio di grado 3 o 4 è stata la seguente: 0,1% per l'aumento dell'emoglobina, 4,4% per la riduzione dell'emoglobina, 0,9% per la riduzione dei leucociti, 8,5% per la riduzione dei linfociti, 1,7% per la riduzione dei neutrofili, 1,1% per la riduzione delle piastrine, 2,0% per l'aumento dell'alanina aminotransferasi, 0,4% per la riduzione dell'albumina, 2,3% per l'aumento della fosfatasi alcalina, 3,2% per l'aumento dell'aspartato aminotransferasi, 2,2% per l'aumento della bilirubina, 2,0% per l'aumento della creatininchinasi, 0,9% per l'aumento della creatinina, 0,9% per l'aumento di potassio, 2,2% per la riduzione di potassio, 0,1% per l'aumento di sodio, 5,7% per la riduzione di sodio.

Immunogenicità

Su 1 916 pazienti valutabili per gli anticorpi anti-farmaco (ADA) trattati alla dose raccomandata di 200 mg una volta ogni 3 settimane, il 18,3% dei pazienti testati è risultato positivo agli ADA emergenti dal trattamento; inoltre sono stati rilevati anticorpi neutralizzanti (NAb) nello 0,9% dei pazienti. L'analisi farmacocinetica della popolazione ha dimostrato che lo stato degli ADA ha rappresentato una covariata statisticamente significativa sulla clearance; tuttavia, la presenza degli ADA emergenti dal trattamento contro tislelizumab non sembra avere alcun impatto clinicamente rilevante su farmacocinetica o efficacia.

Tra i pazienti valutabili per gli ADA, sono stati osservati i seguenti tassi di eventi avversi (AEs) rispettivamente per la popolazione ADA positiva rispetto a quella ADA negativa: eventi avversi di grado ≥ 3 50,9% vs. 39,3%, eventi avversi gravi (SAE) 37,1% vs 29,7%, eventi avversi causa di interruzione del trattamento 10,8% vs 10,2%. I pazienti che hanno sviluppato ADA emergenti dal trattamento hanno mostrato la tendenza ad avere un peggiore stato di salute generale e caratteristiche della patologia al basale che possono confondere l'interpretazione dell'analisi di sicurezza. I dati disponibili non permettono di trarre conclusioni definitive su possibili modelli di reazioni avverse al farmaco.

Anziani

In generale, non sono state osservate differenze con tislelizumab in monoterapia in termini di sicurezza tra i pazienti di età <65 anni e pazienti di età compresa tra i 65 e i 74 anni. I dati per i pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono troppo limitati per poter trarre conclusioni su questa popolazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio con tislelizumab. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare i segni o i sintomi di reazioni avverse da farmaci, e deve essere istituito immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FF09

Meccanismo d'azione

Tislelizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato della variante G4 (IgG4) dell'immunoglobulina contro PD-1, che si lega al dominio extracellulare di PD-1 umano. In maniera competitiva, blocca il legame sia di PD-L1 sia di PD-L2, inibendo la segnalazione negativa mediata da PD-1 e migliorando l'attività funzionale nelle cellule T nei dosaggi cellulari *in vitro*.

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma a cellule squamose dell'esofago (OSCC)

BGB-A317-302

BGB-A317-302 è stato uno studio globale randomizzato, controllato, in aperto, di fase III per confrontare l'efficacia di tislelizumab rispetto alla chemioterapia nei pazienti affetti da OSCC non resecabile, ricorrente, localmente avanzato o metastatico, che avevano manifestato una progressione durante o dopo il trattamento sistemico precedente. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dal loro livello di espressione del ligando della proteina di morte cellulare programmata 1 (PD-L1) del tumore. Ove disponibile, i campioni di tessuto tumorale prelevati freschi o quelli presenti in archivio sono stati analizzati retrospettivamente per lo stato di espressione di PD-L1. L'espressione di PD-L1 è stata valutata in un laboratorio centrale, utilizzando il saggio Ventana PD-L1 (SP263), tramite il quale sono state identificate aree di positività per PD-L1 sia nel tumore sia sulle cellule immunitarie ad esso associate.

Lo studio ha escluso i pazienti che si sono sottoposti a un precedente trattamento con un inibitore anti-PD-1 e invasione tumorale agli organi adiacenti la localizzazione esofagea della patologia (es. aorta o vie respiratorie).

La randomizzazione è stata stratificata in base alla regione geografica (Asia [escluso il Giappone] rispetto al Giappone rispetto a Stati Uniti/UE), performance secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) (0 rispetto a 1) e chemioterapia a scelta da parte dello sperimentatore (ICC) (paclitaxel rispetto a docetaxel rispetto a irinotecan). La scelta dell'ICC era stata determinata dallo sperimentatore prima della randomizzazione.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere tislelizumab 200 mg ogni 3 settimane o chemioterapia a scelta da parte dello sperimentatore (ICC), selezionata tra i seguenti farmaci, tutti somministrati per via endovenosa:

- paclitaxel da 135 a 175 mg/m² il giorno 1, somministrato ogni 3 settimane (anche alle dosi di 80 e 100 mg/m² con frequenza settimanale in base alle linee guida locali e/o specifiche per standard di cura) o
- docetaxel 75 mg/m² il giorno 1, somministrato ogni 3 settimane, o
- irinotecan 125 mg/m² nei giorni 1 e 8, somministrato ogni 3 settimane.

I pazienti sono stati trattati con Tevimbra o una delle ICC fino alla progressione della malattia, valutata dallo sperimentatore in base ai criteri RECIST versione 1.1 o a tossicità inaccettabile.

Le valutazioni dei tumori sono state eseguite ogni 6 settimane nei primi 6 mesi e successivamente ogni 9 settimane.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS) nella popolazione di pazienti intention-to-treat (ITT). Gli endpoint di efficacia secondari erano OS nei set di analisi di PD-L1 positivo (punteggio di PD-L1 del punteggio positivo combinato, stimato visivamente, ora noto come punteggio di Positività dell'Area Tumorale [punteggio PD-L1] ≥10%), tasso di risposta obiettiva (ORR), sopravvivenza libera da progressione (PFS) e durata della risposta (DoR), valutati dallo sperimentatore in base ai criteri RECIST v1.1.

Un totale di 512 pazienti è stato arruolato e randomizzato a tislelizumab (n = 256) o all'ICC (n = 256; [n = 85] paclitaxel, docetaxel [n = 53] o irinotecan [n = 118]). Dei 512 pazienti, 142 (27,7%) avevano un punteggio PD-L1 ≥10%, 222 (43,4%) avevano un punteggio PD-L1 <10% e 148 (28,9%) presentavano uno stato di PD-L1 sconosciuto al basale.

Le caratteristiche al basale per la popolazione dello studio sono state: età media di 62 anni (intervallo: da 35 a 86), il 37,9% di età pari o superiore a 65 anni; l'84% di sesso maschile; il 19% caucasico e l'80% asiatico; il 25%, con ECOG PS di 0 e il 75% con ECOG PS di 1. Il novantacinque per cento della popolazione dello studio presentava malattia metastatica al momento dell'ingresso nello studio. Tutti i pazienti avevano ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico antitumorale, che consisteva in una chemioterapia di combinazione a base di platino per il 97% dei pazienti.

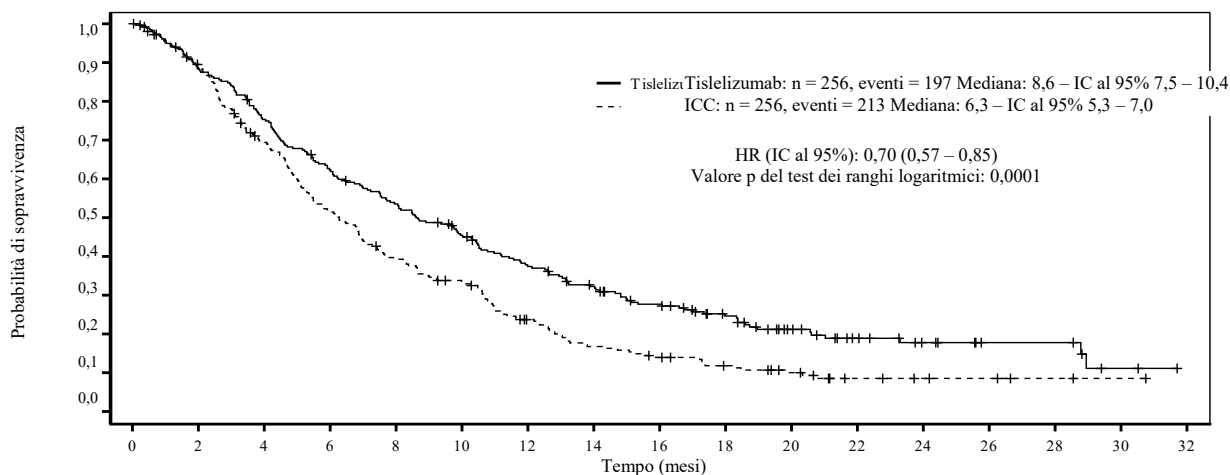
BGB-A317-302 ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della OS per i pazienti randomizzati al braccio con tislelizumab rispetto al braccio con l'ICC. La mediana dei tempi di follow-up mediante la metodologia inversa di Kaplan-Meier era 20,8 mesi nel braccio tislelizumab e 21,1 mesi nel braccio ICC.

I risultati di efficacia sono illustrati nella Tabella 3 e nella Figura 1.

Tabella 3 Risultati di efficacia nello studio BGB-A317-302

Endpoint	Tevimbra (N = 256)	Chemioterapia (N = 256)
OS		
Decessi, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Mediana (mesi) ^a (IC al 95%)	8,6 (7,5 – 10,4)	6,3 (5,3 – 7,0)
Rapporto di rischio (IC al 95%) ^b	0,70 (0,57 – 0,85)	
Valore p ^c	p = 0,0001	
PFS valutata dallo sperimentatore^d		
Progressione della malattia o decesso, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Mediana (mesi) (IC al 95%)	1,6 (1,4 – 2,7)	2,1 (1,5 – 2,7)
Rapporto di rischio (IC al 95%)	0,83 (0,67 – 1,01)	
ORR con conferma da parte dello sperimentatore^d		
ORR (%) (IC al 95%)	15,2 (11,1 – 20,2)	6,6 (3,9 – 10,4)
CR, n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)
PR, n (%)	34 (13,3)	16 (6,3)
SD, n (%)	81 (31,6)	90 (35,2)
Durata mediana della risposta con conferma da parte dello sperimentatore (mesi) (IC al 95%)	10,3 (6,5 – 13,2)	6,3 (2,8 – 8,5)
OS = sopravvivenza globale; IC = intervallo di confidenza; PFS = sopravvivenza libera da progressione; ORR = tasso di risposta obiettiva; CR = risposta completa; PR = risposta parziale; SD = malattia stabile		
^a Stimato utilizzando il metodo di Kaplan-Meier.		
^b Basato sul modello di regressione di Cox, incluso il trattamento come covariata, e stratificato in base allo stato ECOG al basale e alla scelta della chemioterapia da parte dello sperimentatore.		
^c Sulla base di un test unilaterale dei ranghi logaritmici stratificati in base allo stato di validità ECOG e alla scelta della chemioterapia da parte dello sperimentatore.		
^d Sulla base di un'analisi ad hoc.		

Figura 1 Grafico di Kaplan-Meier dell'OS nello studio BGB-A317-302 (serie di analisi ITT)



Numero di pazienti a rischio:

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

Efficacia e sottogruppi di PD-L1:

In un'analisi pre-specificata di OS nel sottogruppo PD-L1 positivo (punteggio PD-L1 $\geq 10\%$), il rapporto di rischio (HR) stratificato per l'OS era 0,49 (IC al 95%: da 0,33 a 0,74), con un valore p unilaterale del test dei ranghi logaritmici stratificato di 0,0003. La sopravvivenza mediana era di 10,0 mesi (IC al 95%: da 8,5 a 15,1 mesi) e 5,1 mesi (IC al 95%: da 3,8 a 8,2 mesi) rispettivamente per i bracci con tislelizumab e ICC.

Nel sottogruppo PD-L1 negativo (punteggio PD-L1 $< 10\%$), l'HR stratificato per l'OS era 0,83 (IC al 95%: da 0,62 a 1,12), con la sopravvivenza globale mediana di 7,5 mesi (IC al 95%: da 5,5 a 8,9 mesi) e 5,8 mesi (IC al 95%: da 4,8 a 6,9 mesi) rispettivamente per i bracci con tislelizumab e ICC.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con tislelizumab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di neoplasie maligne (eccetto tumori del sistema nervoso centrale, neoplasie del tessuto emopoietico e linfatico) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La PK di tislelizumab è stata caratterizzata utilizzando l'analisi PK della popolazione con i dati di concentrazione provenienti da 2 596 pazienti con tumori maligni in stadio avanzato, che hanno ricevuto tislelizumab in dosi da 0,5 a 10 mg/kg ogni 2 settimane, 2,0 e 5,0 mg/kg ogni 3 settimane, e 200 mg ogni 3 settimane.

Il tempo per raggiungere il 90% del livello dello stato stazionario è di circa 84 giorni (12 settimane) dopo le dosi di 200 mg una volta ogni 3 settimane, e il rapporto di accumulo nello stato stazionario dell'esposizione PK di tislelizumab è circa 2 volte.

Assorbimento

Tislelizumab viene somministrato per via endovenosa, quindi, è immediatamente e completamente biodisponibile.

Distribuzione

Un'analisi farmacocinetica della popolazione indica che il volume di distribuzione dello stato stazionario è 6,42 L, che è tipico degli anticorpi monoclonali con limitata distribuzione.

Biotrasformazione

Si prevede che tislelizumab si degradi in piccoli peptidi e amminoacidi attraverso le vie cataboliche.

Eliminazione

In base alle analisi PK della popolazione, la clearance di tislelizumab è stata 0,153 L/die con una variabilità interindividuale di 26,3% e la media geometrica dell'emivita terminale è stata di circa 23,8 giorni con un coefficiente di variazione (CV) del 31%.

Linearità/Non linearità

Ai regimi di dosaggio da 0,5 mg/kg a 10 mg/kg una volta ogni 2 o 3 settimane (inclusi 200 mg una volta ogni 3 settimane), è stato osservato che la PK di tislelizumab è lineare e l'esposizione è risultata proporzionale alla dose.

Popolazioni speciali

Gli effetti di varie covariate sulla PK di tislelizumab sono stati valutati nelle analisi PK della popolazione. I seguenti fattori non hanno avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione di tislelizumab: età (intervallo da 18 a 90 anni), peso (intervallo da 32 a 130 kg), sesso, etnia (caucasica, asiatica e altre), insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina [CL_{Cr}] ≥ 30 mL/min), insufficienza epatica da lieve a moderata (bilirubina totale ≤ 3 volte l'ULN e qualsiasi AST) e il carico tumorale.

Compromissione renale

Non è stato condotto alcuno studio specifico su tislelizumab in pazienti con compromissione renale. Nelle analisi della PK della popolazione condotte su tislelizumab, non sono state individuate differenze clinicamente rilevanti nella clearance di tislelizumab fra i pazienti con insufficienza renale lieve (CL_{Cr} da 60 a 89 mL/min, n = 1 046) o insufficienza renale moderata (CL_{Cr} da 30 a 59 mL/min, n = 320) e i pazienti con funzione renale normale ($CL_{Cr} \geq 90$ mL/min, n = 1 223). La compromissione renale lieve e moderata non ha avuto alcun effetto sull'esposizione di tislelizumab (vedere paragrafo 4.2). Sulla base del numero limitato di pazienti con insufficienza renale grave (n = 5), l'effetto dell'insufficienza renale grave sulla farmacocinetica di tislelizumab non è conclusivo.

Compromissione epatica

Non è stato condotto alcuno studio specifico su tislelizumab in pazienti con compromissione epatica. Nelle analisi PK della popolazione condotte su tislelizumab, non sono state individuate differenze clinicamente rilevanti nella clearance di tislelizumab fra i pazienti con insufficienza epatica lieve (bilirubina \leq ULN e AST $>$ ULN o bilirubina da 1,0 a 1,5 x ULN e qualsiasi AST, n = 396) o insufficienza epatica moderata (bilirubina da $>1,5$ a 3 x ULN e qualsiasi AST; n = 12), rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale (bilirubina \leq ULN e AST = ULN, n = 2 182) (vedere paragrafo 4.2). Sulla base del numero limitato di pazienti con insufficienza epatica grave (bilirubina >3 x ULN e qualsiasi AST, n = 2), l'effetto di un'insufficienza epatica grave sulla farmacocinetica di tislelizumab non è noto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicologia con dosi ripetute in scimmie cynomolgus con la somministrazione endovenosa alle dosi di 3, 10, 30 o 60 mg/kg ogni 2 settimane per 13 settimane (7 somministrazioni di dose), non sono state osservate né apparente tossicità né modifiche istopatologiche dovute al trattamento alle dosi fino a 30 mg/kg ogni 2 settimane, corrispondenti a un'esposizione da 4,3 a 6,6 volte l'esposizione negli umani alla dose clinica di 200 mg.

Non sono stati condotti studi su animali relativamente alla tossicità di tislelizumab per la riproduzione, lo sviluppo e la fertilità.

Non sono stati eseguiti studi per valutare il potenziale tislelizumab per la carcinogenicità o la genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato diidrato
Acido citrico monoidrato
L-istidina cloridrato monoidrato
L-istidina
Trealosio diidrato
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

3 anni.

Dopo apertura

Una volta aperto, il medicinale deve essere diluito e infuso immediatamente (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione).

Dopo preparazione della soluzione per infusione

Tevimbra non contiene un conservante. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore da 2 °C a 8 °C. Le 24 ore includono la conservazione della soluzione diluita sotto refrigerazione (2 °C a 8 °C) per non più di 20 ore, il tempo richiesto per ritornare a temperatura ambiente (25 °C o meno) e il tempo per completare l'infusione entro 4 ore.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo della diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente.

Se non usato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione in uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore. La soluzione diluita non deve essere congelata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 mL di Tevimbra concentrato sono forniti in un flaconcino di vetro di Tipo 1 trasparente, con tappo clorobutilico grigio con rivestimento FluroTec e sigillo con capsula di chiusura flip-off.

Tevimbra è disponibile in confezioni singole contenenti 1 flaconcino e confezioni multiple contenenti 2 (2 confezioni da 1) flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione diluita per infusione deve essere preparata da un operatore sanitario usando una tecnica asettica.

Preparazione della soluzione per infusione

- Sono necessari due flaconcini di Tevimbra per ogni dose.
- Rimuovere i flaconcini dal frigorifero, avendo cura di non agitarli.
- Ispezionare visivamente ogni flaconcino per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione. Il concentrato è una soluzione trasparente o leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallastra. Non usare un flaconcino se la soluzione è torbida, o se si osservano particelle visibili o alterazioni della colorazione.
- Capovolgere delicatamente i flaconcini senza agitarli. Aspirare la soluzione dai due flaconcini (un totale di 200 mg in 20 mL) dentro una siringa e trasferirla in una sacca per infusione endovenosa contenente una soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), per preparare una soluzione diluita con una concentrazione finale compresa tra 2 e 5 mg/mL. Miscelare la soluzione diluita, capovolgendo delicatamente per evitare la formazione di schiuma o eccessiva viscosità della soluzione.

Somministrazione

- Somministrare la soluzione diluita di Tevimbra tramite infusione attraverso una linea di somministrazione endovenosa con filtro, in linea o aggiunto, sterile, apirogeno, a basso legame proteico da 0,2 o 0,22 micron con una superficie di circa 10 cm².
- La prima infusione deve essere somministrata nell'arco di 60 minuti. Se ben tollerata, le infusioni successive possono essere somministrate nell'arco di 30 minuti.
- Non devono essere co-somministrati altri medicinali attraverso la stessa linea d'infusione.
- Tevimbra non deve essere somministrato mediante iniezione o singolo bolo endovenoso.
- La linea endovenosa deve essere lavata alla fine dell'infusione.
- Gettare qualsiasi parte inutilizzata rimasta nel flacone.
- I flaconcini di Tevimbra sono esclusivamente monouso.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1758/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo benefico/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Tevimbra in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato della Scheda per il Paziente, compresi i mezzi di comunicazione, la modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

La Scheda per il Paziente ha lo scopo di aumentare la consapevolezza dei pazienti sui segni e sui sintomi rilevanti per il riconoscimento/l'identificazione precoce delle potenziali reazioni avverse immuno-correlate e di suggerire loro quando rivolgersi al medico. Contiene anche la richiesta di inserire i dettagli di contatto del medico e di avvisare gli altri medici che il paziente è in trattamento con Tevimbra. La Scheda per il Paziente è concepita per essere portata sempre con sé dal paziente e mostrata a tutti gli operatori sanitari che potrebbero aiutarlo.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato Membro in cui Tevimbra è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/assistenti che sono tenuti a prescrivere e utilizzare Tevimbra abbiano accesso a/ricevano la Scheda per il Paziente diffusa attraverso gli operatori sanitari.

La Scheda per il Paziente dovrà contenere gli elementi chiave seguenti:

- Descrizione dei principali segni o sintomi delle reazioni avverse immuno-correlate (polmoniti, coliti, epatiti, endocrinopatie, reazioni cutanee avverse immuno-mediate, nefriti e altre reazioni avverse immuno-correlate) e reazioni correlate a infusione, e l'importanza di informare immediatamente il proprio medico curante se i sintomi si verificano.
- L'importanza di non tentare di curare autonomamente alcun sintomo senza consultare prima il proprio operatore sanitario.
- L'importanza di portare sempre con sé la Scheda per il Paziente e di mostrarla a tutte le visite mediche agli operatori sanitari diversi dal prescrittore (ad es. operatori sanitari di emergenza).
- Un messaggio di avvertimento per informare gli operatori sanitari che curino il paziente in qualsiasi momento, incluse situazioni di emergenza, che il paziente è in trattamento con Tevimbra.
- Un promemoria che tutte le reazioni avverse al farmaco note o sospette possono essere riportate anche alle autorità regolatorie locali.
- I dettagli di contatto del loro prescrittore di Tevimbra.

La Scheda per il Paziente ricorda ai pazienti i sintomi chiave che devono essere segnalati immediatamente al medico.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tevimbra 100 mg concentrato per soluzione per infusione
tislelizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di tislelizumab (100 mg/10 mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene: sodio citrato diidrato, acido citrico monoidrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, trealosio diidrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino
100 mg/10 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.
Monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublino 2
D02 T380
Irlanda

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1758/001

1 flaconcino

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CONFEZIONI MULTIPLE (INCLUSO BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tevimbra 100 mg concentrato per soluzione per infusione
tislelizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di tislelizumab (100 mg/10 mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene: sodio citrato diidrato, acido citrico monoidrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, trealosio diidrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

Confezione multipla: 2 (2 x 1) flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.
Monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublino 2

D02 T380

Irlanda

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA DI CONFEZIONI MULTIPLE (ESCLUSO BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tevimbra 100 mg concentrato per soluzione per infusione
tislelizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di tislelizumab (100 mg/10 mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene: sodio citrato diidrato, acido citrico monoidrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, trealosio diidrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.
Monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublino 2
D02 T380
Irlanda

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tevimbra 100 mg concentrato sterile
tislelizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di tislelizumab (100 mg/10 mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene: sodio citrato diidrato, acido citrico monoidrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, trealosio diidrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

100 mg/10 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

EV dopo diluizione
Monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BeiGene Ireland Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1758/001

1 flaconcino

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Tevimbra 100 mg concentrato per soluzione per infusione tislelizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- È importante che tenga con sé la Scheda per il Paziente durante il trattamento.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tevimbra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Tevimbra
3. Come viene somministrato Tevimbra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tevimbra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tevimbra e a cosa serve

Tevimbra è un medicinale per il cancro che contiene il principio attivo tislelizumab. È un anticorpo monoclonale, un tipo di proteina che è concepita per riconoscere e attaccare un bersaglio specifico presente nel corpo chiamato recettore di morte programmata (PD-1) che si trova sulla superficie delle cellule T e B (tipi di globuli bianchi del sangue che costituiscono parte del sistema immunitario, le naturali difese del corpo). Quando PD-1 è attivato dalle cellule tumorali può inattivare le cellule T. Bloccando PD-1, Tevimbra previene l'inattivazione delle sue cellule T e aiuta il sistema immunitario a combattere il cancro.

Tevimbra è utilizzato negli adulti per trattare:

- un tipo di cancro esofageo, chiamato carcinoma a cellule squamose dell'esofago, che si è diffuso ad altre parti del corpo, è già stato trattato con terapia antitumorale e non può essere rimosso mediante intervento chirurgico.

Se ha qualsiasi dubbio sul modo in cui Tevimbra agisce o sul motivo per cui questo medicinale le è stato prescritto, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Tevimbra

Non le deve essere somministrato Tevimbra

- se è allergico a tislelizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Tevimbra se ha o ha avuto:

- malattia autoimmune (una condizione in cui il sistema di difesa del corpo attacca le cellule normali)
- infiammazione del fegato (epatite) o altri problemi al fegato
- infiammazione dei reni (nefrite)

- infezione polmonare o infiammazione dei polmoni (polmonite)
- infiammazione dell'intestino crasso (colite)
- eruzione cutanea grave
- problemi con le ghiandole che producono ormoni (comprese le ghiandole surrenale, pituitaria e tiroidea)
- diabete mellito di tipo 1
- trapianto di organo solido
- reazione correlata a infusione

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte, o se ha dubbi, si rivolga al medico prima che le venga somministrato Tevimbra.

Fare attenzione agli effetti indesiderati gravi

Tevimbra può avere gravi effetti collaterali, che a volte possono diventare pericolosi per la vita e possono portare alla morte. Informi immediatamente il medico, se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati gravi durante il trattamento con Tevimbra:

- infiammazione del fegato (epatite) o altri problemi al fegato
- infiammazione dei reni (nefrite)
- infiammazione dei polmoni (polmonite)
- infiammazione dell'intestino crasso (colite)
- gravi reazioni cutanee (incluse sindrome Stevens-Johnson (SJS) o necrolisi epidermica tossica (NET)): i sintomi possono includere febbre, sintomi simil-influenzali, eruzione cutanea, prurito, formazione di vescicole sulla pelle o ulcere in bocca o su altre superfici umide
- problemi con ghiandole che producono ormoni (specialmente le ghiandole surrenale, pituitaria e tiroidea): i sintomi possono includere battito cardiaco accelerato, estrema stanchezza, aumento di peso o perdita di peso, capogiro o svenimento, perdita di capelli, sensazione di freddo, stipsi, mal di testa che non andranno via o mal di testa insoliti
- diabete mellito di tipo 1
- reazione correlata a infusione
- infiammazione dei muscoli (miosite)
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite)
- infiammazione delle articolazioni (artrite)
- disturbo infiammatorio che provoca dolore muscolare e rigidità, specialmente nelle spalle e nei fianchi (polimialgia reumatica): i sintomi possono includere dolore a spalle, collo, parte superiore delle braccia, natiche, fianchi o cosce, rigidità nelle aree interessate, dolore o rigidità a polsi, gomiti o ginocchia
- infiammazione della membrana che circonda il cuore (pericardite)
- infiammazione dei nervi: i sintomi possono includere dolore, debolezza e paralisi alle estremità (sindrome di Guillain-Barré)

- Per maggiori informazioni sui sintomi di uno qualsiasi degli effetti precedenti, leggere il paragrafo 4 ("Possibili effetti indesiderati"). Si rivolga al medico se ha dubbi o preoccupazioni.

Scheda per il Paziente

Troverà le informazioni principali tratte da questo foglio illustrativo anche nella Scheda per il Paziente che ha ricevuto dal suo medico. È importante che porti sempre con sé la Scheda per il Paziente e che la mostri ad un operatore sanitario in caso di segni e sintomi che possono indicare reazioni avverse immuno-correlate (elencate sopra in "Fare attenzione agli effetti indesiderati gravi"), per una diagnosi tempestiva e un trattamento adeguato.

Monitoraggio durante il trattamento con Tevimbra

Il suo medico eseguirà esami regolari (test di funzionalità epatica, test di funzionalità renale, esami di diagnostica per immagini radiografiche) prima e durante il trattamento.

Il suo medico eseguirà anche esami regolari del sangue prima e durante il trattamento con Tevimbra per monitorare i livelli di zucchero nel sangue e i livelli di ormoni nel suo corpo. Questo perché i livelli di zucchero nel sangue e degli ormoni possono essere influenzati da Tevimbra.

Bambini e adolescenti

Tevimbra non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Tevimbra

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò include medicinali a base di erbe e farmaci ottenuti senza prescrizione.

In particolare, informi il medico se sta assumendo eventuali medicinali che riducono l'attività del sistema immunitario, compresi i corticosteroidi (come ad esempio il prednisone), dal momento che questi medicinali possono interferire con l'effetto di Tevimbra. Tuttavia, una volta che avrà iniziato il trattamento con Tevimbra, il medico può prescrivere i corticosteroidi per ridurre eventuali effetti collaterali che potrebbe avere.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.

Non le deve essere somministrato Tevimbra se è in corso una gravidanza, a meno che il medico non glielo prescriva espressamente. Gli effetti di Tevimbra nelle donne in gravidanza non sono noti, ma è possibile che il principio attivo, tislelizumab, possa arrecare danni al nascituro.

- Se lei è una donna che potrebbe rimanere incinta, deve usare un metodo contraccettivo efficace mentre è in trattamento con Tevimbra e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Tevimbra.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico.

Non è noto se Tevimbra sia escreto nel latte materno. Non si può escludere il rischio per il neonato allattato al seno. Se sta allattando con latte materno, informi il medico. Lei non deve allattare al seno durante il trattamento con Tevimbra e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Tevimbra.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Tevimbra altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Sentirsi stanchi o deboli sono possibili effetti indesiderati di Tevimbra. Non guidi veicoli né usi macchinari dopo che le è stato dato Tevimbra a meno che non sia sicuro di sentirsi bene.

Tevimbra contiene sodio

Informi il medico se sta seguendo una dieta povera di sodio (a basso contenuto di sale), prima di assumere Tevimbra. Questo medicinale contiene 1,6 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni mL di concentrato, o 16 mg di sodio per ogni flaconcino da 10 mL. Una singola infusione di Tevimbra contiene 32 mg di sodio in due flaconcini da 10 mL. Questo equivale allo 1,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come viene somministrato Tevimbra

Tevimbra le sarà somministrato in ospedale o in clinica, sotto la supervisione di un medico esperto.

- La dose raccomandata di Tevimbra è 200 mg, che sarà somministrata mediante infusione endovenosa (fleboclisi in vena) una volta ogni 3 settimane.
- La prima dose di Tevimbra sarà somministrata tramite infusione durante un periodo di 60 minuti. Se tollera bene la prima dose, l'infusione successiva può essere somministrata nell'arco di 30 minuti.
- Il medico deciderà il numero di trattamenti di cui lei ha bisogno.

Se salta una dose di Tevimbra

- Chiami immediatamente il medico per fissare un nuovo appuntamento.
- È molto importante che lei non salti una dose di questo medicinale.

Se interrompe il trattamento con Tevimbra

L'interruzione del trattamento potrebbe interrompere l'effetto del farmaco. Non interrompa il trattamento con Tevimbra prima di averne parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sul suo trattamento o sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati di Tevimbra possono essere gravi (vedere l'elenco in "Fare attenzione agli effetti indesiderati gravi" al paragrafo 2 di questo foglio). Se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati gravi, **informi il suo medico immediatamente**.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con Tevimbra somministrato da solo:

Molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10)

- Ghiandola tiroidea ipoattiva che può causare stanchezza, aumento di peso, cambiamenti della pelle e dei capelli (ipotiroidismo)
- Tosse
- Eruzione cutanea
- Prurito
- Stanchezza (affaticamento)
- Diminuzione dell'appetito
- Debolezza, sanguinamento spontaneo o lividi e infezioni frequenti, febbre, brividi e mal di gola (anemia)
- Alto livello di bilirubina nel sangue, un prodotto di degradazione dei globuli rossi, che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi, indice di problemi al fegato
- Aumento del livello dell'enzima epatico aspartato aminotransferasi nel sangue
- Aumento del livello dell'enzima epatico alanina aminotransferasi nel sangue

Comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10)

- Polmonite
- Diarrea
- Nausea
- Sanguinamento spontaneo o lividi (trombocitopenia)
- Infezioni frequenti, febbre, brividi, mal di gola o ulcere della bocca dovute ad infezioni (neutropenia o linfopenia)
- Sensazione di malessere (nausea), vomito, perdita di appetito, dolore al lato destro dello stomaco, ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, sonnolenza, urina di colore scuro, sanguinamento o formazione di lividi più facilmente del normale – possibili sintomi di problemi al fegato (epatite)
- Dolore alle articolazioni (artralgia)
- Dolore muscolare (mialgia)
- Respiro affannoso, tosse o dolore al petto – possibili sintomi di problemi ai polmoni (polmonite)
- Stanchezza, gonfiore alla base del collo, dolore davanti alla gola – possibili sintomi di problemi alla ghiandola tiroidea (tiroidite)
- Aumentato livello di zucchero nel sangue, sete, bocca secca, bisogno di urinare più frequentemente, stanchezza, appetito aumentato con perdita di peso, confusione, nausea, vomito, alito fruttato, difficoltà a respirare e pelle secca o arrossata – possibili sintomi di iperglicemia
- Stanchezza, confusione, contrazioni muscolari, convulsioni (iponatriemia)
- Debolezza muscolare, spasmi muscolari, ritmo cardiaco anomalo (ipokaliemia)
- Ghiandola tiroidea iperattiva, che può causare iperattività, sudorazione, perdita di peso e sete (ipertiroidismo)
- Difficoltà respiratoria (dispnea)
- Aumento della pressione sanguigna (ipertensione)

- Dolore alla bocca o ulcere con infiammazione delle gengive (stomatite)
- Aumento del livello dell'enzima epatico fosfatasi alcalina nel sangue
- Alto livello dell'enzima creatina chinasi nel sangue
- Alto livello di creatinina nel sangue

Non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100)

- Cambiamenti della quantità e del colore dell'urina, dolore durante la minzione, dolore nell'area dei reni – possibili sintomi di problemi ai reni (nefrite)
- Diarrea o movimenti intestinali più del normale, feci nere catramose, appiccicose, sangue o muco nelle feci, dolore intenso o dolorabilità allo stomaco – possibili sintomi di problemi intestinali (colite)
- Dolore intenso alla parte superiore dello stomaco, nausea, vomito, febbre, dolorabilità dell'addome – possibili sintomi di problemi al pancreas (pancreatite)
- Alti livelli di zucchero nel sangue, sensazione di fame o di sete più del normale, urinare più spesso del normale – possibili sintomi di diabete mellito
- Dolore ai muscoli, rigidità, debolezza, dolore al petto o grande stanchezza – possibili sintomi di problemi ai muscoli (miosite)
- Dolore al petto, battito cardiaco rapido o anormale, respiro affannoso a riposo o durante attività, accumulo di liquidi con gonfiore a gambe, caviglie e piedi, stanchezza – possibili sintomi di problemi al muscolo cardiaco (miocardite)
- Dolore articolare, rigidità, gonfiore o arrossamento, ridotta mobilità delle articolazioni – possibili sintomi di problemi alle articolazioni (artrite)
- Occhi arrossati, dolore agli occhi e gonfiore – possibili sintomi di problemi che colpiscono l'uvea, lo strato sotto il bianco del bulbo oculare (uveite)
- Insufficienza surrenalica (disturbo in cui le ghiandole surrenali non producono a sufficienza alcuni ormoni)
- Infiammazione dei nervi: i sintomi possono includere dolore, debolezza e paralisi delle estremità (sindrome di Guillain-Barré)
- Brividi o tremori, prurito o eruzione cutanea, rossore, fiato corto o respiro sibilante, capogiri o febbre che possono manifestarsi durante l'infusione o fino a 24 ore dopo l'infusione – possibili sintomi di reazione correlata a infusione
- Basso livello di leucociti nel sangue
- Alti livelli di emoglobina, potassio e sodio nel sangue
- Basso livello di albumina nel sangue

Rari (possono colpire fino a 1 persona su 1 000)

- Dolore al petto, febbre, tosse, palpitazioni – possibili sintomi di problemi che colpiscono la membrana che avvolge il cuore (pericardite)
- Frequenti mal di testa, cambiamenti della vista (sia visione bassa che visione doppia), stanchezza e/o debolezza, confusione, diminuzione della pressione del sangue, capogiri – possibili sintomi di problemi alla ghiandola pituitaria (ipofisite)
- Prurito o esfoliazione della pelle, ulcere della cute – possibili sintomi di reazioni gravi della pelle

L'uso di Tevimbra deve essere interrotto ed è necessario richiedere assistenza medica immediata se si nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Chiazze rossastre, non rialzate, circolari o simili a bersagli sul tronco, spesso con vesciche centrali, desquamazione della pelle, ulcere di bocca, gola, naso, genitali e occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (SJS o NET)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tevimbra

Il suo medico, farmacista o infermiere è responsabile della conservazione di questo medicinale e del corretto smaltimento di qualsiasi prodotto non utilizzato. Le seguenti informazioni sono destinate agli operatori sanitari.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Tevimbra non contiene un conservante. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore da 2 °C a 8 °C. Le 24 ore includono la conservazione della soluzione diluita sotto refrigerazione (2 °C a 8 °C) per non più di 20 ore, il tempo richiesto per ritornare a temperatura ambiente (25 °C o meno) e il tempo per completare l'infusione entro 4 ore.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo della diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente.

Se non usato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione in uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore. La soluzione diluita non deve essere congelata.

Non conservare porzioni non utilizzate della soluzione per infusione per il loro riutilizzo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tevimbra

- Il principio attivo è tislelizumab. Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di tislelizumab.
- Ogni flaconcino contiene 100 mg di tislelizumab in 10 mL di concentrato.

Gli altri componenti sono sodio citrato diidrato (vedere paragrafo 2 "Tevimbra contiene sodio"), acido citrico monoidrato, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, trealosio diidrato, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Tevimbra e contenuto della confezione

Tevimbra concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) è una soluzione da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallastra.

Tevimbra è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino e confezioni multiple contenenti 2 (2 confezioni da 1) flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

I flaconcini di Tevimbra sono esclusivamente monouso. Ogni flaconcino contiene 100 mg di tislelizumab.

La soluzione diluita per infusione deve essere preparata da un operatore sanitario usando una tecnica asettica.

Preparazione della soluzione per infusione

- Sono necessari due flaconcini di Tevimbra per ogni dose.
- Rimuovere i flaconcini dal frigorifero, avendo cura di non agitarli.
- Ispezionare visivamente ogni flaconcino per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione. Il concentrato è una soluzione trasparente o leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallastra. Non usare un flaconcino se la soluzione è torbida, o se si osservano particelle visibili o alterazioni della colorazione.
- Capovolgere delicatamente i flaconcini senza agitarli. Aspirare la soluzione dai due flaconcini (un totale di 200 mg in 20 mL) all'interno di una siringa e trasferirla in una sacca per infusione endovenosa contenente una soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), per preparare una soluzione diluita con una concentrazione finale compresa tra 2 e 5 mg/mL. Miscelare la soluzione diluita, capovolgendo delicatamente per evitare la formazione di schiuma o eccessiva viscosità della soluzione.

Somministrazione

- Somministrare la soluzione diluita di Tevimbra tramite infusione attraverso una linea di somministrazione endovenosa con filtro, in linea o aggiunto, sterile, apirogeno, a basso legame proteico da 0,2 o 0,22 micron con una superficie di circa 10 cm².
- La prima infusione deve essere somministrata nell'arco di 60 minuti. Se ben tollerata, le infusioni successive possono essere somministrate nell'arco di 30 minuti.
- Non devono essere co-somministrati altri medicinali attraverso la stessa linea d'infusione.
- Tevimbra non deve essere somministrato mediante iniezione o singolo bolo endovenoso.
- Tevimbra non contiene un conservante. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore da 2 °C a 8 °C. Le 24 ore includono la conservazione della soluzione diluita sotto refrigerazione (2 °C a 8 °C) per non più di 20 ore, il tempo richiesto per ritornare a temperatura ambiente (25 °C o meno) e il tempo per completare l'infusione entro 4 ore. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo della diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione in uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.
- La soluzione diluita non deve essere congelata.
- Eliminare qualsiasi porzione inutilizzata rimasta nel flaconcino.
- La linea endovenosa deve essere lavata alla fine dell'infusione.
- Le fiale di Tevimbra sono esclusivamente monouso.