

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tevimbra 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 10 mg tislelizumab.

Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

Tislelizumab huwa varjant tal-antikorp monoklonali immunoglobulina G4 (IgG4) umanizzata miksuba minn Fc prodott fiċ-ċelluli ovarji ta' hamster Ċiniż rikombinati.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 0.069 mmol (jew 1.6 mg) sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)

Soluzzjoni minn ċara għal ħarira opalexxenti, bla kulur għal ħarira fl-isfar.

Is-soluzzjoni għandha pH ta' madwar 6.5 u osmolalità ta' madwar 270 sa 330 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Karċinoma taċ-ċelluli skwamożi tal-esofagu (OSCC)

Tevimbra bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'karċinoma taċ-ċelluli skwamożi tal-esofagu avvanzata lokalment jew metastatika mhux resettabbli wara li tkun ingħatat kimoterapija msejsa fuq platinu qabel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Tevimbra għandu jitnieda taħt is-superviżjoni ta' tobba bl-esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' Tevimbra hi ta' 200 mg mogħtija bħala infużjoni fil-vini darba kull 3 ġimgħat.

Tul ta' żmien tat-trattament

Il-pazjenti għandhom jingħataw trattament b'Tevimbra sakemm tibqa' tidher il-marda jew sakemm ma jkunx hemm tossiċità mhux aċċettabbli.

Postponiment jew twaqqif għal kollox tad-doża (ara wkoll sezzjoni 4.4)

Mhuwiex irrakkomandat tnaqqis fid-doża mogħtija ta' Tevimbra. Tevimbra għandu jitwaqqaf jew jitwaqqaf għal kollox hekk kif imfisser f' Tabella 1.

Linji gwida ddettaljati b'risq il-kontroll ta' reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja kif deskritti f' sezzjoni 4.4.

Tabella 1 Tibdil irrakkomandat fit-trattament b'Tevimbra

Reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja	Gravità ¹	Tibdil fit-trattament b'Tevimbra
Pulmonite	Grad 2	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 2 rikorrenti; grad 3 jew 4.	Waqqaf għal kollox ³
Epatite	ALT jew AST minn >3 sa 8 x ULN jew bilirubina totali minn >1.5 sa 3 x ULN	Ipposponi ^{2,3}
	ALT jew AST ta' >8 x ULN jew bilirubina totali ta' >3 x ULN	Waqqaf għal kollox ³
Raxx	Grad 3	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 4	Waqqaf għal kollox ³
Reazzjonijiet avversi gravi fil-gilda (SCARs)	SCARs issuspettati, fosthom SJS jew TEN	Ipposponi ^{2,3} F'każ ta' suspett ta' SJS jew TEN, terġax tuża l-medicina sakemm ma jkunux esklużi SJS/TEN u ma ssirx konsultazzjoni ma' speċjalist(i) rilevanti.
	SCARs ikkonfermati, fosthom SJS jew TEN	Waqqaf għal kollox
Kolite	Grad 2 jew 3	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 3 rikorrenti; grad 4	Waqqaf għal kollox ³
Mijosite/rabdomijolisi	Grad 2 jew 3	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 3 rikorrenti, grad 4.	Waqqaf għal kollox ³
Ipotirojdiżmu	Grad 2, 3 jew 4	L-ipotirojdiżmu jista' jkun ikkontrollat permezz ta' terapija sostituttiva mingħajr interruzzjoni tat-trattament.
Ipertirojdiżmu	Grad 3 jew 4	Ipposponi ² F'każ ta' grad 3 jew 4 li ra titjeb għal grad ≤2 u huwa kkontrollat b'terapija antitirojde, kemm-il darba jkun indikat, wieħed jista' jikkunsidra li jkompli b'Tevimbra wara li jkunu tnaqqsu l-kortikosteroidi. Inkella, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox.

Insuffiċjenza adrenali	Grad 2	Ikkunsidra li tipposponi t-trattament sakemm ikun ikkontrollat b'HRT.
	Grad 3 jew 4	Ipposponi ³ F'kaz ta' grad 3 jew 4 li ra titjeb għal grad ≤ 2 u huwa kkontrollat b'HRT, kemm-il darba jkun indikat, wiehed jista' jikkunsidra li jkompli b'Tevimbra wara li jkunu tnaqqsu l-kortikosteroidi. Inkella, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox. ³
Ipofisite	Grad 2	Ikkunsidra li tipposponi t-trattament sakemm ikun ikkontrollat b'HRT.
	Grad 3 jew 4	Ipposponi ^{2,3} F'kaz ta' grad 3 jew 4 li ra titjeb għal grad ≤ 2 u huwa kkontrollat b'HRT, kemm-il darba jkun indikat, wiehed jista' jikkunsidra li jkompli b'Tevimbra wara li jkunu tnaqqsu l-kortikosteroidi. Inkella, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox. ³
Dijabete mellitus Tip 1	Dijabete mellitus Tip 1 assoċjata ma' iperglicemija bi grad ≥ 3 (glukosju >250 mg/dl jew >13.9 mmol) jew assoċjata ma' ketoacidozi	Ipposponi F'kaz ta' grad 3 jew 4 li ra titjeb għal grad ≤ 2 b'terapija bl-insulina, kemm-il darba jkun indikat, wiehed jista' jikkunsidra li jkompli b'Tevimbra għal darbha jkun inkiseb kontroll metaboliku. Inkella, it-trattament għandu jitwaqqaf għal kollox.
Nefrite b'disfunzjoni renali	Grad 2 (kreatinina minn >1.5 sa $3 \times$ il-linja bażi jew minn >1.5 sa $3 \times$ ULN)	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 3 (kreatinina $>3 \times$ il-linja bażi jew minn >3 sa $6 \times$ ULN) jew grad 4 (kreatinina $>6 \times$ ULN)	Waqqaf għal kollox ³
Mijokardite	Grad 2, 3 jew 4	Waqqaf għal kollox ³
Tossicitajiet newroloġiċi	Grad 2	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 3 jew 4	Waqqaf għal kollox ³
Pankreatite	Pankreatite grad 3 jew amilasi tasserum grad 3 jew 4 jew jiżdienu l-livelli tal-lipasi ($>2 \times$ ULN)	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 4	Waqqaf għal kollox ³
Reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja	Grad 3	Ipposponi ^{2,3}
	Grad 3 rikorrenti; grad 4	Waqqaf għal kollox ³

Reazzjonijiet avversi oħrajn tal-medicina		
Reazzjonijiet b'rabta mal-infuzjoni	Grad 1	Ikkunsidra medikazzjoni minn qabel f'każ ta' profilassi ta' reazzjonijiet sussegwenti mill-infuzjoni. Naqqas ir-rata tal-infuzjoni b'50%.
	Grad 2	Interruzzjoni tal-infuzjoni. Kompli bl-infuzjoni jekk tissolva jew tonqos għal grad 1, u naqqas ir-rata tal-infuzjoni b'50%.
	Grad 3 jew 4	Waqqaf għal kollox
<p>ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, HRT = terapija ormonali sostituttiva, SJS = sindrome ta' Stevens-Johnson, TEN = nekroliżi epidermali tossika, ULN = l-oghla limitu tan-normal</p> <p>¹ Il-grad ta' tossiċità huma skont in-National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Verżjoni 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Il-grad ta' ipofisite jaqbel ma' NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Kompli fil-każ ta' pazjenti b'rizoluzzjoni shiħa jew parzjali (grad 0 sa 1) wara tnaqqis tal-kortikosteroidi fuq medda ta' mill-inqas xahar. Waqqaf għal kollox jekk ma jkunx hemm rizoluzzjoni shiħa jew parzjali fi żmien 12-il ġimgħa wara t-tnedija tal-kortikosteroidi jew ma jistax jitnaqqas il-prednisone għal ≤ 10 mg/jum (jew ekwivalenti) fi żmien 12-il ġimgħa mit-tnedija tal-kortikosteroidi.</p> <p>³ Hija rrakkomandata doża inizjali ta' 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis ta' ≤ 10 mg/jum (jew ekwivalenti) fuq medda ta' mill-inqas xahar, ħlief fil-każ ta' pulmonite, meta hija rrakkomandata doża inizjali ta' 2 sa 4 mg/kg/jum.</p>		

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Tevimbra f'pazjenti taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'każ ta' pazjenti li għandhom ≥ 65 sena (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-kliewi

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'każ ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi bejn ħafif u moderat. M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar pazjenti b'indeboliment tal-kliewi gravi sabiex wiehed jiġbed xi konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied bejn ħafif u moderat. M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi sabiex wiehed jagħmel xi rakkomandazzjonijiet dwar l-ammont ta' doża li għandha tittiehed minn din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Tevimbra għandu jingħata biss ġol-vini. Għandu jingħata bhala infużjoni u m'għandux jingħata bhala injezzjoni mgħaġġla jew bolus waħdanija ġol-vini. Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

L-ewwel infużjoni għandha tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk din tkun ittollerata sew, l-infużjonijiet li jmiss jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta. L-infużjoni għandha tingħata permezz ta' pajp li jagħti għal ġol-vina li jinkludi filtru fil-pajp stess jew miżjud ta' 0.2 jew 0.22 mikron, sterili, mhux piroġeniku, u li miegħu ma jeħlux wisq il-proteini.

Prodotti mediċinali oħrajn m'għandhomx jithalltu jew jingħataw fl-istess hin mill-istess pajp tal-infużjoni.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Il-Kartuna tal-Pazjent

Pazjenti ttrattati b'Tevimbra għandhom jingħataw il-Kartuna tal-Pazjent u għandhom ikunu mgħarrfa dwar ir-riskji minhabba reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja matul it-terapija b'Tevimbra (ara wkoll il-Fuljett ta' Tagħrif).

It-tabib li jippreskrivi l-mediċina għandu jiddiskuti mal-pazjent ir-riskji minhabba reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja matul it-terapija b'Tevimbra.

Reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja

Kienet irrapportata reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja, fosthom każijiet fatali, waqt it-trattament b'tislelizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-biċċa l-kbira ta' dawn l-episodji qalbu għall-aħjar wara li twaqqaf għal kollox tislelizumab, ingħataw il-kortikosteroidi u/jew il-kura meħtieġa. Kienet irrapportata wkoll reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja wara li ngħatat l-aħħar doża ta' tislelizumab. Jistgħu jseħhu fl-istess hin reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja u li jaffettwaw aktar minn sistema waħda fil-ġisem.

F'każ ta' suspett ta' reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja, wieħed irid jiżgura li sseħħ evalwazzjoni xierqa li tikkonferma etjoloġija jew teskludi etjoloġiji alternattivi, fosthom infezzjoni. Skont il-gravità tar-reazzjoni avversa, l-għoti ta' tislelizumab għandu jkun pospost u għandhom jingħataw il-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2). Abbażi tal-informazzjoni limitata minn studji kliniċi, l-għoti ta' immunosuppressanti sistemici oħrajn jista' jiġi kkunsidrat f'każ ta' pazjenti li r-reazzjonijiet avversi tagħhom b'rabta mas-sistema immunitarja ma kenux ikkontrollati bl-għoti ta' kortikosteroidi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Malli jsir titjib għal grad ≤ 1 , għandhom jibdeu jitnaqqsu l-kortikosteroidi u dan il-proċess għandu jiehu mill-inqas xahar.

Pulmonite relatata mas-sistema immunitarja

Kienet irrapportata pulmonite relatata mas-sistema immunitarja, inkluż każijiet fatali, f'pazjenti mogħtija tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' pulmonite. Pazjenti b'suspett ta' pulmonite għandhom ikunu assessjati permezz ta' immaġnijiet radjografiki u għandu jiġi eskluż kull każ ta' etjoloġija b'rabta ma' infezzjonijiet jew mard.

Pazjenti b'pulmonite minhabba s-sistema immunitarja għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Epatite relatata mas-sistema immunitarja

Kienet irrapportata epatite relatata mas-sistema immunitarja, inkluż każijiet fatali, f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' epatite u tibdiliet fil-mod kif jaħdem il-fwied. Għandhom isiru testijiet li jiċċekkjaw il-funzjoni tal-fwied fil-linja bażi u minn żmien għal żmien matul it-trattament.

Pazjenti b'epatite relatata mas-sistema immunitarja għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet fil-ġilda b'rabta mas-sistema immunitarja

Kienu rrapportati raxx fil-ġilda jew dermatite minhabba s-sistema immunitarja f'pazjenti mogħtija tislelizumab. Il-pazjenti b'suspett ta' reazzjonijiet fil-ġilda għandhom ikunu mmonitorati u għandha tiġi eskluż kull haġa oħra li tista' tikkawża dan. Abbażi ta' kemm huma gravi r-reazzjonijiet avversi fil-ġilda, tislelizumab għandu jiġi pospost jew jitwaqqaf għal kollox kif imfisser f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Kienu rrapportati każijiet ta' reazzjonijiet avversi gravi fil-ġilda (SCARs) inkluż eritema multiforme (EM), Sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) u Nekroliżi epidermali tossika (TEN), xi wħud minnhom b'riżultat fatali, f'pazjenti mogħtija tislelizumab (ara sezzjoni 4.8). Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali jew sintomi ta' SCARs (eż. prodromu ta' deni, sintomi jixbhu lill-influenza, feriti fil-mukożi jew raxx progressiv fil-ġilda) u tiġi eskluza kull haġa oħra li tista' tikkawża dan. F'każ ta' suspett ta' SCAR, tislelizumab għandu jkun pospost u l-pazjent għandu jkun riferut għal kura speċjalizzata li toffri evalwazzjoni u trattament xierqa. Jekk tkun ikkonfermata SCAR tislelizumab għandu jitwaqqaf għal kollox (ara sezzjoni 4.2).

Kolite relatata mas-sistema immunitarja

Kienet irrappurtata kolite relatata mas-sistema immunitarja, ta' spiss assoċjata ma' dijarrea, f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' kolite. Għandhom ikunu esklużi etijoloġiji minhabba infezzjonijiet u mard.

Pazjenti b'kolite relatata mas-sistema immunitarja għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Endokrinopatiji relatata mas-sistema immunitarja

Kienu rrapportati endokrinopatiji minhabba s-sistema immunitarja, fosthom disturbi fit-tirojde, insuffiċjenza adrenali, ipofisite u dijabete mellitus Tip 1 f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Dawn jafu jirrikjedu trattament skont il-ħtieġa u skont id-disturb endokriniku. Jaf ikun hemm bżonn ta' terapija ormonali sostitutiva (HRT) fit-tul f'każijiet ta' endokrinopatiji relatata mas-sistema immunitarja.

Pazjenti b'endokrinopatiji relatata mas-sistema immunitarja għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi fit-tirojde

Kienu rrapportati disturbi fit-tirojde, fosthom tirojdite, ipotirojdiżmu u ipertirojdiżmu, f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Il-pazjenti għandhom ikunu osservati (mat-tneġġija tat-trattament, minn żmien għal żmien waqt it-trattament u skont kif indikat abbażi tal-evalwazzjoni klinika) għal xi tibdil fil-funzjoni tat-tirojde u għal xi sinjali u sintomi kliniċi li jindikaw disturbi fit-tirojde. L-ipotirojdiżmu jista' jiġi kkontrollat b'HRT mingħajr interruzzjoni fit-trattament u mingħajr kortikosteroidi. L-ipertirojdiżmu jista' jiġi kkontrollat sintomatikament (ara sezzjoni 4.2).

Insuffiċjenza adrenali

Kienet irrappurtata insuffiċjenza adrenali f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza adrenali. Wiehed għandu jikkunsidra li jagħmel monitoraġġ tal-funzjoni adrenali u tal-livelli ormonali. Il-kortikosteroidi u l-HRT għandhom jingħataw skont kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2).

Ipofisite

Kienet irrappurta ipofisite f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minhabba sinjali u sintomi ta' ipofisite/ipopitwitarizmu. Wiehed għandu jikkunsidra li jagħmel monitoraġġ tal-funzjoni pitwitarja u tal-livelli ormonali. Il-kortikosteroidi u l-HRT għandhom jingħataw skont kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2).

Dijabete mellitus Tip 1

Kienet irrappurtata dijabete mellitus Tip 1, fosthom ketaoċidozi dijabetika, f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minħabba iperglicemija u sinjali u sintomi oħrajn ta' dijabete. Għandha tingħata l-insulina f'każ ta' dijabete tat-tip 1. F'pazjenti b'iperglicemija jew ketaoċidozi gravi (grad ≥ 3), tislelizumab għandu jkun pospost u għandu jingħata trattament anti-iperglicemiku (ara sezzjoni 4.2). It-trattament b'tislelizumab jista' jissokta meta jseħh kontroll metaboliku.

Nefrite b'disfunzjoni renali relatata mas-sistema immunitarja

Kienet irrappurtata nefrite b'disfunzjoni renali relatata mas-sistema immunitarja f'pazjenti ttrattati b'tislelizumab. Il-pazjenti għandhom ikunu osservati minħabba tibdil fil-funzjoni tal-kliwi (kreatinina għolja fis-serum), u għandhom ikunu esklużi kawzi oħra ta' disfunzjoni tal-kliwi.

Pazjenti b'nefrite b'disfunzjoni renali relatata mas-sistema immunitarja għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet avversi oħra b'rabta mas-sistema immunitarja

Kienet irrappurtata reazzjonijiet avversi oħrajn b'rabta mas-sistema immunitarja meqjusa importanti klinikament b'tislelizumab: mijosite, mijokardite, artrite, polimijalġja reumatika, perikardite u s-sindrome Guillain-Barré (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b'reazzjonijiet avversi oħrajn relatati mas-sistema immunitarja għandhom ikunu kkontrollati permezz ta' modifikazzjonijiet fit-trattament mogħti kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Rifjut tal-organu solidu ttrapjantat

Kien irrappurtat rifjut tal-organu solidu ttrapjantat wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' PD-1. It-trattament b'tislelizumab jista' jżid ir-riskju li l-ġisem ta' min qed jirċievi t-trapjant jirrifjuta l-organu solidu ttrapjantat. F'dawn il-pazjenti għandu jitqies il-benefiċċju tat-trattament b'tislelizumab imqabbel mar-riskju li l-organu jista' jiġi rrifjutat mill-ġisem.

Reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni

Kienet irrappurtata reazzjonijiet gravi b'rabta mal-infużjoni (grad 3 jew ogħla) f'pazjenti mogħtija tislelizumab bħala aġent waħdieni (ara sezzjoni 4.8). Għandu jsir monitoraġġ tal-pazjenti minħabba sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni.

Ir-reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni għandhom ikunu kkontrollati skont kif irrakkomandat f'Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti esklużi mill-istudji kliniċi

Pazjenti bi kwalunkwe waħda mill-kundizzjonijiet li ġejjin kienu esklużi mill-istudji kliniċi: punteġġ miksub fl-ECOG fil-linja bażi ta' aktar minn 2 jew daqsu; metastasi fil-moħħ jew leptomeningeali attiva; mard awtoimmunitarju attiv jew storja ta' mard awtoimmunitarju li jaf jerga' jfiegħ; kull kundizzjoni li tirrikjedi trattament sistemiku jew b'kortikosteroidi (>10 mg/jum prednisone jew ekwivalenti) jew immunosuppressanti oħrajn fi żmien 14-il jum qabel l-istudju bit-trattament; HIV attiva jew mhux ittrattata; persuni li għandhom epatite B mhux ittrattata jew huma carriers tal-epatite C; storja ta' mard pulmonari interstizzjali; pazjenti mogħtija tilqim ħaj fi żmien 14-il jum qabel l-istudju bit-trattament; infezzjoni li tirrikjedi terapija sistemika fi żmien 14-il jum qabel it-trattament waqt l-istudju bit-trattament; storja ta' sensitività eċċessiva gravi jew antikorp monoklonali ieħor. Minħabba n-nuqqas ta' data, tislelizumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti wara li jitqiesu bix-xieraq il-potenzjal tal-benefiċċji/tar-riskji fuq bażi individwali.

Pazjenti fuq dieta b'sodium kkontrollat

Kull ml ta' dan il-prodott mediċinali fih 0.069 mmol (jew 1.6 mg) sodium. Dan il-prodott mediċinali fih 16 mg sodium f'kull kunjett ta' 10 ml ekwivalenti għal 0.8% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Tislelizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat, li jitneħħa miċ-ċirkulazzjoni permezz ta' kataboliżmu. Madanakollu, ma sarux studji formali dwar l-interazzjoni farmakokinetika. Għadarba l-antikorpi monoklonali mhumiex immetabolizzati bl-enzimi taċ-ċitokromu P450 (CYP) jew b'enzimi metabolizzanti ta' mediċini oħrajn, mhux imbassar li l-inibizzjoni jew l-induzzjoni ta' dawn l-enzimi permezz ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin se jaffettwaw il-farmakokinetiċi ta' tislelizumab.

Wiehed għandu jevita li juża kortikosteroidi sistemici jew immunosuppressanti oħrajn fil-linja bażi, qabel it-tnedija ta' tislelizumab, hliet fejn jidhlu dożi fiżjoloġiċi ta' kortikosteroidi sistemici (10 mg/jum prednisone jew ekwivalenti), u dan minhabba l-potenzjal li għandhom li jinterferixxu mal-attività jew l-effikaċja farmakodinamika. Madanakollu, il-kortikosteroidi sistemici u immunosuppressanti oħrajn jistgħu jintużaw wara t-tnedija ta' tislelizumab biex ikunu ttrattati reazzjonijiet avversi b'raba mas-sistema immunitarja (ara sezzjoni 4.4.).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Tislelizumab m'għandux jintuża f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhux qed jużaw kontraċettivi effettivi sakemm il-kundizzjoni klinika tal-mara ma titlobx trattament b'tislelizumab. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi (metodi li jwasslu għal rata ta' anqas minn 1% tqala) waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara li tingħata l-aħħar doża ta' tislelizumab.

Tqala

M'hemm data disponibbli dwar l-użu ta' tislelizumab f'nisa tqal. Skont il-mekkanizmu tiegħu ta' azzjoni, tislelizumab jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta mogħti lil mara tqala.

Ma twettqux studji dwar is-sistema riproduttiva tal-annimali b'tislelizumab. Madanakollu, f'murini tqal użati bħala mudelli, deher li l-imblokk tas-sistema ta' sinjali ta' PD-1/PD-L1 ħarbat il-livell ta' tolleranza tal-fetu u li dan wassal biex tiżdied il-possibbiltà li jintilef il-fetu.

Huwa magħruf li IgG4 umani (immunoglobulini) jgħaddu mill-barriera tas-sekonda. Għaldaqstant, tislelizumab, minhabba li hu varjant ta' IgG4, għandu l-potenzjal li jgħaddi mill-omm għall-fetu li qiegħed jiżviluppa. In-nisa għandhom ikunu mgħarrfa dwar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Tislelizumab m'għandux jingħata waqt it-tqala hliet meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'tislelizumab minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Mhux magħruf jekk tislelizumab jigix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. L-effetti tiegħu fuq it-trabi tat-twelid li qed jiġu mreddghin u fuq il-produzzjoni tal-halib ukoll mhumiex magħrufa.

Minhabba li jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi gravi tal-mediċina fi trabi mreddgħa minn Tevimbra, in-nisa għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux waqt it-trattament b'Tevimbra u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Tevimbra.

Fertilità

Ma teżisti ebda data klinika dwar l-effetti li jista' jkollu tislelizumab fuq il-fertilità. Ma twettaq ebda studju dwar it-tossicità ta' tislelizumab fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp. Skont studju dwar it-tossicità minn doża ripetuta li dam għaddej 3 xhur, ma deher li kien hemm ebda effett fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa f'xadini ċinomiologi meta mogħtija tislelizumab f'doži ta' 3, 10 jew 30 mg/kg kull ġimagħtejn għal 13-il ġimgha (7 doži mogħtija) (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tevimbra għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. F'uħud mill-pazjenti, kienet irrappurtata l-gheja wara li ngħata tislelizumab (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' tislelizumab bħala monoterapija tissejjes fuq data miġmugħa minn 1 534 pazjent b'tipi varji ta' tumuri multipli li rċewew 200 mg tislelizumab kull 3 ġimghat. L-aktar reazzjoni avversa komuni kienet l-anemija (29.2%). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni bi grad 3/4 kienu l-anemija (5.0%) u l-pnewmonja (4.2%). 1.17% tal-pazjenti kellhom reazzjonijiet avversi li wasslu għall-mewt. Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għall-mewt kienu l-pnewmonja (0.78%), l-epatite (0.13%), il-pulmonite (0.07%), id-dispnea (0.07%), in-nuqqas ta' aptit (0.07%) u t-tromboċitopenija (0.07%). Fost l-1 534 pazjent, 40.1% kienu esposti għal tislelizumab għal aktar minn 6 xhur, u 22.2% kienu esposti għal aktar minn 12-il xahar.

Tabella bil-lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet mhux mixtieqa rrapportati fis-sett ta' data miġmugħa dwar pazjenti mogħtija Tevimbra bħala monoterapija (n = 1 534) huma pprezentati f'Tabella 2. Il-lista bir-reazzjonijiet avversi qed tingħata skont is-sistema tal-klassifika tal-organi mfassla mill-MedDRA. Fi hdan kull sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi qed jingħataw skont il-frekwenza, mill-ogħla għall-anqas. Il-kategoriji tal-frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa huma mfissra hekk: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10 000$ sa $< 1/1 000$); rari hafna ($< 1/10 000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull gabra ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi b'Tevimbra bħala monoterapija (N = 1 534)

Reazzjonijiet avversi	Kategorija tal-frekwenza (Gradi kollha)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Pnewmonja ¹	Komuni*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Anemija ²	Komuni hafna
Tromboċitopenija ³	Komuni*
Newtrogenija ⁴	Komuni
Limfopenija ⁵	Komuni
Disturbi endokriniċi	
Ipotirojdiżmu ⁶	Komuni hafna
Ipertirojdiżmu ⁷	Komuni
Tirojdite ⁸	Komuni
Insuffiċjenza adrenali ⁹	Mhux komuni
Ipoċite ¹⁰	Rari

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Iperglicemija ¹¹	Komuni
Iponatremija ¹²	Komuni
Ipokalemija ¹³	Komuni
Dijabete mellitus ¹⁴	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	
Sindrome Guillain-Barré	Mhux komuni**
Disturbi fl-ghajn	
Uvejite ¹⁵	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	
Mijokardite ¹⁶	Mhux komuni
Perikardite	Rari
Disturbi vaskulari	
Pressjoni gholja ¹⁷	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Soghla	Komuni hafna
Dispnea	Komuni*
Pulmonite ¹⁸	Komuni*
Disturbi gastrointestinali	
Dardir	Komuni
Dijarrea ¹⁹	Komuni
Stomatite ²⁰	Komuni
Pankreatite ²¹	Mhux komuni
Kolite ²²	Mhux komuni
Disturbi epatobiljari	
Epatite ²³	Komuni*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Raxx ²⁴	Komuni hafna
Hakk	Komuni hafna
Reazzjonijiet gravi fil-ġilda ²⁵	Rari
Sindrome ta' Stevens Johnson ²⁶	Mhux magħruf
Nekroliżi Epidermali Tossika ²⁶	Mhux magħruf*
Disturbi muskuluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Artralġja	Komuni
Mijalġja	Komuni
Mijosite ²⁷	Mhux komuni
Artrite ²⁸	Mhux komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Nefrite ²⁹	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Gheja ³⁰	Komuni hafna
Nuqqas ta' aptit	Komuni hafna*
Investigazzjonijiet	
Żieda fl- aspartate aminotransferase	Komuni hafna
Żieda fl- alanine aminotransferase	Komuni hafna
Żieda fil-bilirubina fid-demm ³¹	Komuni hafna
Żieda fil-fosfatasi alkalina fid-demm	Komuni
Żieda fil-kreatinina fid-demm	Komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Reazzjoni b' rabta mal-infużjoni ³²	Mhux komuni

¹ Il-pnewmonja tinkludi t-termini ppreferuti (TPi) ta' pnewmonja, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' isfel, infezzjoni batterika fil-passaġġ respiratorju ta' isfel, pnewmonja batterika, pnewmonja fungali u pulmonite minn pneumocystis jirovecii.

² L-anemija tinkludi t-TPi ta' anemija u tnaqqis fl-emoglobina.

³ It-tromboċitopenija tinkludi t-TPi ta' tromboċitopenija u tnaqqis fl-għadd ta' pjastrini.

⁴ In-newtopenija tinkludi t-TPi ta' newtopenija u tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili.

5	Il-limfopenija tinkludi t-TPi ta' limfopenija, tnaqqis fl-ghadd ta' limfoċiti u tnaqqis fil-perċnetwali ta' limfoċiti.
6	L-ipotirojdiżmu jinkludi t-TPi ta' ipotirojdiżmu, tnaqqis ta' thyroxine hielsa, tnaqqis ta' tri-iodothyronine hielsa, tnaqqis ta' tri-iodothyronine, ipotirojdiżmu primarju u tnaqqis ta' thyroxine.
7	L-ipertirojdiżmu jinkludi t-TPi ta' ipertirojdiżmu, tnaqqis fl-ormonu li jqaqal id-demm fit-tirojde, zieda fit-tri-iodothyronine liberu, zieda fit-thyoxine libera, zieda fit-thyoxine u zieda fit-tri-iodothyronine.
8	It-tirojdite tinkludi t-TPi ta' tirojdite, tirojdite awtoimmunitarja u tirojdite sottoakuta.
9	L-insuffiċjenza adrenali tinkludi t-TPi ta' insuffiċjenza adrenali u insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja.
10	L-ipofisite tinkludi t-TP ta' ipopitwitarizmu.
11	L-iperqlikemija tinkludi t-TPi ta' iperqlikemija u zieda fil-glukosju fid-demm.
12	L-iponatremija tinkludi t-TPi ta' iponatremija u tnaqqis tas-sodium fid-demm.
13	L-ipokalemija tinkludi t-TPi ta' ipokalemija u tnaqqis tal-potassium fid-demm.
14	Id-dijabete mellitus tinkludi t-TPi ta' dijabete mellitus, dijabete mellitus tip 1 u dijabete awtoimmunitarja riegda fl-adulti.
15	L-uvejite tinkludi t-TPi ta' uvejite u irite.
16	Il-mijokardite tinkludi t-TPi ta' mijokardite, mijokardite immunomedjata u mijokardite awtoimmunitarja.
17	Il-pessjoni għolja tinkludi t-TPi ta' pessjoni għolja, zieda tal-pessjoni fid-demm u pessjoni għolja essenzjali.
18	Il-pulmonite tinkludi t-TPi ta' pulmonite, mard tal-pulmun immunomedjat, mard tal-pulmun interstizzjali u pulmonite organizzanti.
19	Id-djarrea tinkludi t-TPi ta' dijarrea u ppurgar ta' spiss.
20	L-istomatite tinkludi t-TPi ta' stomatite, ulċeri fil-ħalq u ulċeri aftosi.
21	Il-pankreatite tinkludi t-TPi ta' zieda fil-amilasi, zieda fil-lipasi, pankreatite, u pankreatite akuta.
22	Il-kolite tinkludi t-TPi ta' kolite u enterkolite immunomedjata.
23	L-epatite tinkludi t-TPi ta' epatite, funzjoni epatika anormali, epatite immunomedjata, ħsara fil-fwied u epatite awtoimmunitarja.
24	Ir-raxx jinkludi t-TPi ta' raxx, raxx makulopapulari, ekzema, raxx eritematożu, dermatite, dermatite allergika, raxx papulari, urtikarja, eritema, esfoljazzjoni tal-ġilda, eruzzjoni tad-droga, raxx makulari, psorjażi, raxx pustulari, dermatite akneiformi, raxx pruritu, keratozi likenojdi, dermatite fl-id, dermatite immunomedjata, raxx follikulari, dermatozi newtrofillika febrili akuta, eritema nodosum u pemfigojdi.
25	Ir-reazzjoni gravi fil-ġilda tinkludi t-TPi ta' eritema multiformi.
26	Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.
27	Il-mijosite tinkludi t-TPi ta' mijosite u mijosite immunomedjata.
28	L-artrite tinkludi t-TPi ta' artrite u artrite immunomedjata.
29	In-nefrite tinkludi t-TPi ta' nefrite, glomerulosklerozi segmentali fokali u nefrite immunomedjata.
30	L-għeja tinkludi t-TPi ta' għeja, mejt u letarġija.
31	Iż-zieda fil-bilirubina fid-demm tinkludi t-TPi ta' zieda fil-bilirubina fid-demm, zieda fil-konjugazzjoni tal-bilirubina, zieda fil-bilirubina mhux konjugata u iperbilirubinemija.
32	Ir-reazzjoni b'rabta mal-infuzjoni tinkludi t-TPi ta' reazzjoni b'rabta mal-infuzjoni u reazzjoni ipersensittiva b'rabta mal-infuzjoni.
	*tinkludi riżultati fatali
	**il-frekwenza msejsa skont studji lil hinn mill-monoterapija miġmugħa

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Id-data ta' hawn isfel tirrifletti informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi qawwija tal-medicina għal tislelizumab bħala monoterapija miksuba waqt studji kliniċi.

Pulmonite relatata mas-sistema immunitarja

F'pazjenti trattati b'tislelizumab bħala monoterapija, seħħet pulmonite relatata mas-sistema immunitarja fi 4.3% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.3%), grad 2 (2.0%), grad 3 (1.5%), grad 4 (0.3%) u grad 5 (0.2%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħħ l-episodju kien ta' 3.2 xhur (medda: 1.0 jum sa 16.5 xhur), u d-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 6.1 xhur (medda: 1.0+ jum sa 22.8+ xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab twaqqaf għal kolliox f' 1.8% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f' 1.8% tal-pazjenti. Il-pulmonite għaddiet f' 45.5% tal-pazjenti.

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, il-każijiet ta' pulmonite kienu aktar frekwenti f'pazjenti mogħtija diġà radjazzjoni toraċika (6.3%) milli f'pazjenti li ma kienu ngħataw ebda radjazzjoni toraċika qabel (2.8%).

Epatite relatata mas-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, seħħet epatite minħabba s-sistema immunitarja f'1.7% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.1%), grad 2 (0.5%), grad 3 (0.9%), grad 4 (0.1%) u grad 5 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħħ l-episodju kien ta' 31.0 jiem (medda: 8.0 jiem sa 13.1 xhur), u d-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 2.0 xhur (medda: 1.0+ jum sa 37.9+ xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.4% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'1.0% tal-pazjenti b'epatite minħabba s-sistema immunitarja. L-epatite għaddiet f'50.0% tal-pazjenti.

Reazzjonijiet avversi fil-ġilda b'rabta mas-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, seħħew reazzjonijiet avversi fil-ġilda relatati mas-sistema immunitarja f'1.8% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.4%), grad 2 (0.8%), grad 3 (0.3%) u grad 4 (0.3%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħħ l-episodju kien ta' 2.5 xhur (medda: 7.0 jiem sa 11.6 xhur). Id-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 11.4 xhur (medda: 4.0 jiem sa 34.0 xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.3% tal-pazjenti, u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.5% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi fil-ġilda għaddew f'51.9% tal-pazjenti.

Ġew irrappurtati każijiet ta' SJS u TEN minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, xi wħud b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Kolite relatata mas-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, seħħet kolite relatata mas-sistema immunitarja f'0.7% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 2 (0.6%) u grad 3 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħħ l-episodju kien ta' 6.0 xhur (medda: 12.0 jiem sa 14.4 xhur), u d-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 28.0 jiem (medda: 9.0 jiem sa 3.6 xhur). Tislelizumab ma twaqqafx għal kollox fl-ebda pazjent u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.6% tal-pazjenti. Il-kolite għaddiet f'81.8% tal-pazjenti.

Mijosite/rabdomijolisi relatata mas-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, seħħet mijosite/rabdomijolisi relatata mas-sistema immunitarja f'0.9% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.2%), grad 2 (0.3%), grad 3 (0.3%) u grad 4 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħħ l-episodju kien ta' 1.8 xhur (medda: 15.0 jiem sa 17.6 xhur), u d-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 2.1 xhur (medda: 5.0 jiem sa 11.2 xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.2% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.7% tal-pazjenti. Il-mijosite/ir-rabdomijolisi għaddew f'57.1% tal-pazjenti.

Endokrinopatiji relatata mas-sistema immunitarja

Disturbi fit-tirojde

Ipotirojdiżmu:

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, seħħ ipotirojdiżmu minħabba s-sistema immunitarja f'7.6% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (1.4%), grad 2 (6.1%) u grad 4 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħħ l-episodju kien ta' 3.7 xhur (medda: 0 jiem sa 16.6 xhur) u d-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 15.2 xhur (medda: 12.0 jiem sa 28.6+ xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab ma twaqqafx għal kollox fl-ebda pazjent u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.4% tal-pazjenti. L-ipotirojdiżmu għadda f'31.9% tal-pazjenti.

Ipertirojdiżmu:

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, seħħ ipertirojdiżmu minhabba s-sistema immunitarja f'0.6% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.1%) u grad 2 (0.3%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħħ l-episodju kien ta' 31.0 jum (medda: 19.0 jiem sa 14.5 xhur). Id-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 1.4 xhur (medda: 22.0 jiem sa 4.0+ xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.1% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab ma kien interrott fl-ebda pazjent. L-ipertirojdiżmu għadda fi 80.0% tal-pazjenti.

Tirojdite:

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, seħħet tirojdite minhabba s-sistema immunitarja f'0.8% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.2%) u grad 2 (0.6%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħħ l-episodju kien ta' 2.0 xhur (medda: 20.0 jum sa 20.6 xhur). Id-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda ma kienx stimabbli abbażi tad-data disponibbli bħalissa (medda: 22.0 jiem sa 23.1+ xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab ma twaqqaf għal kollox fl-ebda pazjent u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.1% tal-pazjenti. It-tirojde għaddiet f'16.7% tal-pazjenti.

Insuffiċjenza adrenali

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, seħħet insuffiċjenza adrenali minhabba s-sistema immunitarja f'0.3% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 2 (0.1%), grad 3 (0.1%) u grad 4 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħħ l-episodju kien ta' 3.1 xhur (medda: 1.3 xhur sa 11.6 xhur). Id-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda ma kienx stimabbli abbażi tad-data disponibbli bħalissa (medda: 1.0 xhur sa 6.5+ xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab ma twaqqafx għal kollox fl-ebda pazjent u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.2% tal-pazjenti. L-insuffiċjenza adrenali għaddiet f'25.0% tal-pazjenti.

Ipofisite

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, l-ipopitwitarizmu (grad 2) seħħ f'0.1% tal-pazjenti.

Dijabete mellitus Tip 1

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, seħħet dijabete mellitus tip 1 f'0.4% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.1%) u grad 3 (0.3%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħħ l-episodju kien ta' 2.5 xhur (medda: 33.0 jiem sa 13.8 xhur). Id-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda ma kienx stimabbli abbażi tad-data disponibbli bħalissa (medda: 4.0 jiem sa 19.9+ xhur). + jindika osservazzjoni ċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.1% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.1% tal-pazjenti. Id-dijabete mellitus tat-Tip 1 għaddiet f'16.7% tal-pazjenti.

Nefrite u disfunzjoni renali minhabba s-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bħala monoterapija, seħħew nefrite u disfunzjoni renali minhabba s-sistema immunitarja f'0.7% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 2 (0.3%), grad 3 (0.2%), grad 4 (0.1%) u grad 5 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħħ l-episodju kien ta' 1.2 xhur (medda: 3.0 jiem sa 5.8 xhur). Id-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 1.9 xhur (medda: 3.0+ jiem sa 16.2+ xhur). + jindika osservazzjoni ċċensurata, b'episodji rikorrenti fil-perjodu tal-analiżi. Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.3% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.2% tal-pazjenti. In-nefrite b'rabta immunitarja u d-disfunzjoni renali għaddew f'50.0% tal-pazjenti.

Mijokardite relatata mas-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, seħħet mijokardite relatata mas-sistema immunitarja f'0.5% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 1 (0.1%), grad 2 (0.1%), grad 3 (0.2%) u grad 4 (0.1%).

Iż-żmien medjan mill-ewwel doża sakemm seħħ l-episodju kien ta' 1.6 xhur (medda: 14.0 jiem sa 6.1 xhur), u d-dewmien medjan minn meta seħħ l-episodju sakemm għadda kien ta' 5.1 xhur (medda: 4.0 jiem sa 7.6 xhur). Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.3% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.2% tal-pazjenti. Il-mijokardite għaddiet f'57.1% tal-pazjenti.

Reazzjonijiet b'rabta mal-infuzjoni

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, seħħew reazzjonijiet b'rabta mal-infuzjoni f'3.5% tal-pazjenti, fosthom episodji fi grad 3 (0.3%). Tislelizumab twaqqaf għal kollox f'0.1% tal-pazjenti u t-trattament b'tislelizumab kien interrott f'0.5% tal-pazjenti.

Anormalitajiet fil-laboratorju

F'pazjenti ttrattati b'tislelizumab bhala monoterapija, il-proporzjon ta' pazjenti li għaddew mil-linja bażi għal abnormalitajiet fil-laboratorju ta' grad 3 jew 4 kienet kif ġejja: 0.1% għal zieda fl-emoglobina, 4.4% għal tnaqqis fl-emoglobina, 0.9% għal tnaqqis fil-lewkoċiti, 8.5% għal tnaqqis fil-limfoċiti, 1.7% għal tnaqqis fin-newtrofili, 1.1% għal tnaqqis fil-pjastrini, 2.0% għal zieda fl-alanine aminotransferase, 0.4% għal tnaqqis fl-albumina, 2.3% għal zieda fl-alkalina fosfatasi, 3.2% għal zieda fl-aspartate aminotransferase, 2.2% għal zieda fil-bilirubina, 2.0% għal zieda fil-kreatina kinasi, 0.9% għal zieda fil-kreatina, 0.9% għal zieda fil-potassium, 2.2% għal tnaqqis fil-potassium, 0.1% għal zieda fis-sodium, 5.7% għal tnaqqis fis-sodium.

Immunogeniċità

Mill-1 916-il pazjent evalwati għall-antikorpi għall-antidroga (ADA) ittrattati bid-doża rakkomandata ta' 200 mg darba kull 3 ġimgħat, 18.3% tal-pazjenti ttestjaw pożittiv għall-ADA emergenti mit-trattament, u kienu identifikati antikorpi newtralizzanti (NAbs) f'0.9% tal-pazjenti. Analizi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni wriet li l-qagħda tal-ADA kienet kovarjata b'mod sinjifikanti statistikament mat-tneħhija mill-ġisem; madanakollu, jidher li l-preżenza tal-ADA emergenti mit-trattament kontra tislelizumab m'għandha l-ebda impatt rilevanti klinikament fuq il-farmakokinetika jew l-effikaċja.

Fost il-pazjenti valutabbli b'ADA, ir-rati ta' episodji avversi (AEs) li ġejjin kienu osservati fil-popolazzjoni pożittiva għal ADA mqabbla mal-popolazzjoni negattiva għal ADA, rispettivament: AEs ta' grad >3 50.9% vs 39.3%, episodji avversi serji (SAEs) 37.1% vs 29.7%, AEs li jwasslu biex jitwaqqaf għal kollox it-trattament 10.8% vs 10.2%. Pazjenti li żviluppaw ADAs minhabba t-trattament kellhom it-tendenza li jkollhom il-livell ġenerali ta' saħħithom aktar fjakk u wkoll karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi li jistgħu jwasslu biex tiħawwad l-interpretazzjoni tal-analiżi tas-sigurtà. Dejta disponibbli ma tippermettix konklużjonijiet b'saħħithom meħuda minn mudelli possibbli ta' reazzjonijiet avversi mill-medicina.

Anzjani

Kollox ma' kollox ma deher ebda differenzi fil-monoterapija b'tislelizumab bejn pazjenti li kellhom <65 sena u pazjenti li kellhom bejn 65 u 74 sena. M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar pazjenti li għandhom 75 sena u aktar sabiex wiehed jiġbed xi konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b'tislelizumab. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina, u għandu jitnieda minnufih trattament sintomatiku.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antikorpi monoklonali u konjugati ta' antikorpi mill-mediċina, Kodiċi ATC: L01FF09

Mekkanżimu ta' azzjoni

Tislelizumab huwa antikorp monoklonali varjanti tal-immunoglobulina umanizzata G4 (IgG4) kontra PD-1, li jehel mad-dominju ekstraċellulari ta' PD-1 uman. Hu jimblokka għal kollox it-twaħħil kemm ta' PD-L1 u PD-L2, u jinibixxi s-senjalazzjoni negattiva permezz ta' PD-1 u jsaħħa l-attività funzjonali fiċ-ċelluli T waqt provi *in vitro* li jibbażaw fuq iċ-ċelluli.

Effikaċja klinika u sigurtà

Karċinoma taċ-ċelluli skwamożi tal-esofagu (OSCC)

BGB-A317-302

BGB-A317-302 kien studju randomizzat, ikkontrollat, open-label, globali f'fażi III biex titqabbell l-effikaċja ta' tislelizumab kontra l-kimoterapija f'pazjenti b'OSCC avanzata lokalment jew metastatika mhux resettabbli u rikorrenti li għamlu progress waqt jew wara trattament sistemiku preċedenti. Il-pazjenti ssieħbu irrispettament mil-livell ta' espressjoni PD-L1 tat-tumur tagħhom. Meta disponibbli, il-kampjuni ta' tessuti tumurali arkivjati/friksi kienu ttestjati retrospettivament għall-qagħda tal-espressjoni tal-PD-L1. L-espressjoni PD-L1 kienet evalwata f'laboratorju ċentrali billi ntuzat il-prova Ventana PD-L1 (SP263) li identifikat tbajjiet minn PD-L1 kemm fuq tumuri kif ukoll fuq ċelluli immunitarji assoċjati ma' tumuri.

L-istudju eskluđa pazjenti mogħtija minn qabel trattament bl-inibitur anti-PD-1 u invażjoni tat-tumur fl-organi misjuba ħdejn il-post fejn hemm il-marda oesofaġeali (eż. l-aorta jew il-passaġġ respiratorju).

Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku (l-Ażja [il-Ġappun eskluż] kontra l-Ġappun kontra USA/UE), ECOG PS (0 kontra 1) u l-għażla tat-tip ta' kimoterapija mill-investigatur (ICC) (paclitaxel kontra docetaxel kontra irinotecan). L-għażla ta' ICC kienet iddeterminata mill-investigatur qabel ir-randomizzazzjoni.

Il-pazjenti kienu magħzula għal għarrieda (1:1) biex jingħataw tislelizumab 200 mg kull 3 ġimghat jew it-tip ta' kimoterapija magħzula mill-investigatur (ICC), magħzula minn dawn li ġejjin, ilkoll mogħtija fil-vini:

- paclitaxel minn 135 sa 175 mg/m² fl-ewwel jum, mogħti kull 3 ġimghat (ukoll f'doži ta' bejn 80 sa 100 mg/m² skont skeda mifruxa fuq ġimgha u skont linji gwida lokali u/jew nazzjonali speċifiċi dwar il-livell tal-kura mogħtija), jew
- docetaxel 75 mg/m² fl-ewwel jum, mogħti kull 3 ġimghat, jew
- irinotecan 125 mg/m² fl-ewwel jum, mogħti kull 3 ġimghat.

Il-pazjenti kienu ttrattati b'Tevimbra jew b'wahda mill-ICC sakemm il-marda baqgħet għaddejja u skont l-evalwazzjoni mill-investigatur abbaži ta' RECIST verżjoni 1.1 jew sakemm ma sehħitx tossiċità inaċċettabbli.

L-evalwazzjonijiet tumurali twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 6 xhur, u wara komplew kull 9 ġimgħat.

L-endpoint tal-effikaċja primarja kien is-sopravivenza totali (OS) tal-popolazzjoni maħsuba sabiex tipprovdi trattament (ITT). L-endpoints sekondarji tal-effikaċja kienu OS fil-PD-L1 tas-Sett Pożittiv ta' Analizi (l-iskor ta' PD-L1 tal-istima fuq livell viżwali tal-Puntegġ Pożittiv Ikkombinat, mhux magħruf bhala l-iskor tal-Posittività taz-Zona Tumurali [TAP] [puntegġ PD-L1] ta' $\geq 10\%$), ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR), is-sopravivenza ħielsa mill-progressjoni (PFS) u d-dewmien tar-rispons (DoR), kif evalwati mill-investigatur skont RECIST v1.1.

Total ta' 512-il pazjent issieħbu u ngħataw b'mod randomizzat tislelizumab (n = 256) jew ICC (n = 256; paclitaxel [n = 85], docetaxel [n = 53] jew irinotecan [n = 118]). Mill-512-il pazjent, 142 (27.7%) kellhom il-puntegġ ta' D-L1 ta' $\geq 10\%$, 222 (43.4%) kellhom il-puntegġ ta' PD-L1 ta' $< 10\%$, u 148 (28.9%) kellhom il-qagħda tal-PD-L1 fil-linja baži mhux magħrufa.

Il-karatteristiċi tal-linja baži għall-popolazzjoni tal-istudju kienu: età medjana ta' 62 sena (firxa: 35 sa 86), 37.9% kellhom 65 sena jew aktar; 84% irġiel; 19% Bojod u 80% Ażjatiċi; 25% b'ECOG PS ta' 0 u 75% b'ECOG PS ta 1. Hamsa u disgħin fil-mija tal-popolazzjoni fl-istudju kellhom mard metastatiku meta ssieħbu fl-istudju. Il-pazjenti kollha ngħataw mill-inqas kimoterapija wahda għal kontra l-kanċer, li kienet kimoterapija mħallta abbaži ta' platinu għal 97% tal-pazjenti.

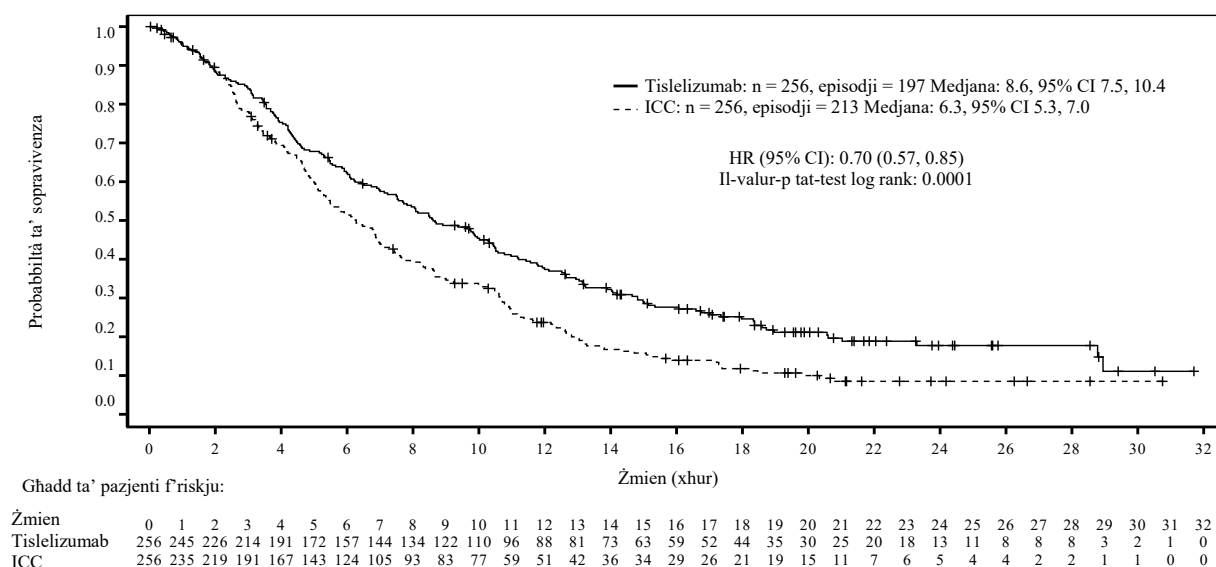
BAG-A317-302 wera titjib sinjifikanti statistikament fl-OS tal-pazjenti randomizzati biex jidhlu fil-grupp mogħti tislelizumab imqabbel mal-grupp mogħti ICC. Il-perjodi ta' follow-ups medjani skont il-metodoloġija riversibbli ta' Kaplan-Meier kienu ta' 20.8 xhur fil-grupp mogħti tislelizumab u ta' 21.1 xhur fil-grupp mogħti ICC.

Ir-riżultati dwar l-effikaċja qed jidhru f'Tabella 3 u f'Figura 1.

Tabella 3 Ir-riżutati dwar l-effikaċja f' BGB-A317-302

Endpoint	Tevimbra (N = 256)	Kimoterapija (N = 256)
OS		
Imwiet, n (%)	197 (77.0)	213 (83.2)
Medjana (xhur) ^a (95% CI)	8.6 (7.5, 10.4)	6.3 (5.3, 7.0)
Proporzjon tal-periklu (95%, CI) ^b	0.70 (0.57, 0.85)	
Valur-p ^c	p = 0.0001	
PFS evalwata mill-investigatur^d		
Progressjoni tal-mard jew mewt, n (%)	223 (87.1)	180 (70.3)
Medjana (xhur) (95% CI)	1.6 (1.4, 2.7)	2.1 (1.5, 2.7)
Proporzjon tal-periklu (95% CI)	0.83 (0.67, 1.01)	
ORR b'konferma mill-investigatur^d		
ORR (%) (95% CI)	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)
Dewmien medjan tar-rispons b'konferma mill-investigatur (xhur) (95% CI)	10.3 (6.5, 13.2)	6.3 (2.8, 8.5)
OS = sopravivenza totali; CI = intervall ta' kunfidenza; PFS = sopravivenza ħielsa minn progressjoni; ORR = rata ta' rispons ogġettiv; CR = rispons komplut; PR = rispons parzjali; SD = marda stabbli.		
^a Stmata skont il-metodu Kaplan-Meier.		
^b Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni Cox li jinkludi trattament b'ħala kovarjazzjoni, u stratifikat skont il-qagħda ta' ECOG fil-linja bażi u l-għażla ta' kimoterapija mill-investigatur.		
^c Abbażi tat-test log rank stratifikat fuq naħa waħda skont il-qagħda ta' prestazzjoni ECOG u l-għażla ta' kimoterapija mill-investigatur.		
^d Abbażi tal-analiżi ad hoc.		

Figura 1 It-tifsil ta' OS skont Kaplan-Meier f' BGB-A317-302 (Sett ta' Analizi ITT)



Is-sottogruppi tal-effikaċja u PD-L1:

F'analizi speċifikata minn qabel tal-OS fis-sottogrupp b'PD-L1 pożittiv (punteġġ tal-PD-L1 ta' $\geq 10\%$), il-proporzjon ta' periklu stratifikat (HR) għal OS kien ta' 0.49 (95% CI: 0.33 sa 0.74), bil-valur-p tat-test log rank stratifikat fuq naħa waħda ta' 0.0003. Is-sopravivenza medjana kienet ta' 10.0 xhur (95% CI: 3.8 sa 15.1 xhur) u 5.1 xhur (95% CI: 3.8 sa 8.2 xhur) għall-gruppi mogħtija tislelizumab u ICC, rispettivament.

Fis-sottogrupp b'PD-L1 negattiv (punteġġ tal-PD-L1 ta' $< 10\%$), l-HR stratifikat għal OS kien ta' 0.83 (95% CI: 0.62 sa 1.12), bis-sopravivenza totali medjana ta' 7.5 xhur (95% CI: 5.5 sa 8.9 xhur) u 5.8 xhur (95% CI: 4.8 sa 6.9 xhur) għall-gruppi mogħtija tislelizumab u ICC, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'tislelizumab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' neoplażmi malinni (ħlief is-sistema nervuża ċentrali, it-tessut ematopoietiči u linfoidi) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (PK) ta' tislelizumab kienet kkaratterizzata billi ntużat analizi tal-PK tal-popolazzjoni b'data ta' konċentrazzjoni minn 2 596 pazjent b'malinni avvanzati mogħtija dozi ta' 0.5 sa 10 mg/kg tislelizumab kull ġimagħtejn, 2.0 u 5.0 mg/kg kull 3 ġimgħat, u 200 mg kull 3 ġimgħat.

Iż-żmien sakemm jintlaħaq 90% tal-livell ta' qagħda stabbli hu ta' madwar 84 jum (12-il ġimgħa) wara dozi ta' 200 mg darba kull 3 ġimgħat, u l-proporzjon ta' akkumulu tal-qagħda stabbli tal-espożizzjoni tal-PK ta' tislelizumab hi, bejn wieħed u ieħor, darbtejn aktar.

Assorbiment

Tislelizumab jingħata ġol-vini u għaldaqstant huwa bijodisponibbli minnufih u b'mod sħiħ.

Distribuzzjoni

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li l-volum tal-qagħda stabbli ta' distribuzzjoni hu ta' 6.42 l, li hu meqjus tipiku tal-antikorpi monoklonali b'distribuzzjoni limitata.

Bijotrasformazzjoni

Tislelizumab hu mistenni li jitfarrak f'peptidi żgħar u aċti amini permezz tal-mogħdijiet katabolici.

Eliminazzjoni

Skont analizi tal-PK fil-popolazzjoni, it-tneħħija mill-ġisem ta' tislelizumab kienet ta' 0.153 l/jum b'varjabbiltà bejn individwu u ieħor ta' 26.3% u l-medja ġeometrika tal-half-life terminali kienet ta' madwar 23.8 ġranet b'varjazzjoni tal-koeffiċjenza (CV) ta' 31%.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Meta mogħtija reġimi ta' dozi ta' 0.5 mg/kg sa 10 mg/kg darba kull ġimagħtejn jew 3 ġimgħat (inkluż 200 mg darba kull 3 ġimgħat), deher li l-PK ta' tislelizumab kienu lineari u l-espożizzjoni kienet proporzjonali għad-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

L-effetti ta' kovarjetajiet varji fuq il-PK ta' tislelizumab kienu evalwati f'analizi tal-PK fil-popolazzjoni. Il-fatturi li ġejjin ma kellhom ebda effett relevanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' tislelizumab: età (minn 18 sa 90 sena), piż (minn 32 sa 130 kg), ġeneru, razza (Bojod, Ażjatiċi u oħrajn), indeboliment tal-kliewi minn hafif sa moderat (tneħħija tal-kreatinina [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), indeboliment tal-kliewi minn hafif sa moderat (bilirubina totali ≤ 3 darbiet il-ULN u kull AST), u l-massa tat-tumur.

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq ebda studju ddedikat għal tislelizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Fl-analizi tal-PK ta' tislelizumab fil-popolazzjoni, ma nstabet ebda differenza relevanti klinikament fil-mod kif tislelizumab jitneħħa mill-ġisem bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif (CL_{Cr} 60 sa 89 ml/min, n = 1046) jew b'indeboliment tal-kliewi moderat (CL_{Cr} 30 sa 59 ml/min, n = 320) u pazjenti b'funzjoni renali normali $CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, n = 1223). La l-indeboliment tal-kliewi hafif u lanqas dak moderat ma kellhom effett fuq l-espożizzjoni ta' tislelizumab (ara sezzjoni 4.2). Minhabba n-numru limitat ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi gravi (n = 5), l-effett ta' indeboliment tal-kliewi gravi fuq il-farmakokinetiċi ta' tislelizumab mhuwiex konklussiv.

Indeboliment tal-fwied

Ma twettaq ebda studju ddedikat għal tislelizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Fl-analizi tal-PK ta' tislelizumab fil-popolazzjoni, ma nstabet ebda differenza relevanti klinikament fil-mod kif tislelizumab jitneħħa mill-ġisem bejn pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (bilirubina \leq ULN u AST $>ULN$ jew bilirubina >1.0 sa $1.5 \times ULN$ u kwalunkwe AST, n = 396) jew b'indeboliment tal-kliewi moderat (bilirubina >1.5 sa $3 \times ULN$ u kwalunkwe AST; n = 12), imqabbel ma' pazjenti b'indeboliment tal-fwied normali (bilirubina \leq ULN u AST = ULN, n = 2 182) (ara sezzjoni 4.2). Minhabba n-numru limitat ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi (bilirubina $>3 \times ULN$ u kull AST, n = 2), l-effett ta' indeboliment tal-fwied gravi fuq il-farmakokinetiċi ta' tislelizumab mhuwiex magħruf.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Waqt studji tossikologiċi minn dozi ripetuti fost xadini ċinomologi mogħtija doża ġol-vina f'dozi ta' 3, 10, 30 jew 60 mg/kg kull ġimagħtejn għal 13-il ġimgħa (7 dozi mogħtija), ma dehret ebda probabbiltà ta' tossiċità relatata mat-trattament jew tibdiliet istopatologiċi meta mogħtija dozi sa 30 mg/kg kull ġimagħtejn, li jikkorrispondu għal espożizzjoni 4.3 sa 6.6 darbiet l-espożizzjoni fil-bnedmin meta mogħtija doża klinika ta' 200 mg.

Ma twettaq ebda studju dwar l-effett tossikologiku minn tislelizumab fuq l-iżvilupp jew is-sistema riproduttiva jew studju dwar il-fertilità fl-annimali.

Ma twettaq ebda studju biex jevalwa l-potenzjal ta' tislelizumab li jikkawża karċinoġeniċità jew ġentossiċità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium citrate dihydrate
Citric acid monohydrate
L-histidine hydrochloride monohydrate
L-histidine
Trehalose dihydrate
Polysorbate 20
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatabiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Wara li jinfetah

Ġaladarba jinfetah, il-prodott mediċinali għandu jithallat u jingħata f'infużjoni minnufih (ara sezzjoni 6.6 għal istruzzjonijiet dwar kif jithallat il-prodott mediċinali qabel ma jingħata).

Wara t-thejjija tas-soluzzjoni għall-infużjoni

Tevimbra ma fih preservattivi. Intwera li hemm stabbiltà kimika u fiżika waqt li qed jintuża li ddum 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C u 8°C. L-24 siegħa jinkludu l-ħin tal-ħażna tas-soluzzjoni ddilwita fil-frigġ (2°C sa 8°C) għal mhux aktar minn 20 siegħa, il-ħin meħtieġ biex terġa' lura għat-temperatura ambjentali (25°C jew anqas) u l-ħin biex tingħata l-infużjoni sħiħa fi żmien 4 sigħat.

Minn perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' dilwizzjoni jipperkludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża minnufih.

Jekk ma jintużax minnufih, hija r-responsabbiltà ta' dak li jkun li jara kemm se jzommu merfugħ huwa u jużah u f'liema kundizzjonijiet. Is-soluzzjoni ddilwita ma tistax titqiegħed fil-friza.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

10 ml ta' Tevimbra kkonċentrat ipprovdut f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1, bi stopper griż tal-klorobutil b'kisja Fluro Tec u tapp sigillanti b'buttuna flip-off.

Tevimbra huwa disponibbli f'pakketti tal-wieħed li jinkludu kunjett wieħed li fih 2 (2 pakketti tal-1) kunjetti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Is-soluzzjoni ddilwita għall-infużjoni għandha tittejjja minn professjonist tal-kura tas-saħħa billi tintuża teknika asettika.

Thejjija tas-soluzzjoni għall-infużjoni

- Jeħtieġu żewġ kunjetti ta' Tevimbra għal kull doża.
- Oħroġ il-kunjetti mill-frigġ filwaqt li toqgħod attent li ma thawwadhomx.

- Qabel tużahom, iċċekkja b'għajnejk kull kunjett biex tara li m'hemmx frak jew xi tibdil fil-kulur. Il-konċentrat jinkludi soluzzjoni minn ċara għal ħarira opalexxenti, bla kulur għal ħarira fl-isfar. Tużahx il-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, jew jekk tara xi frak jew jekk inbidel il-kulur.
- Dawwar bil-galbu l-kunjett rasu 'l isfel mingħajr ma tħawdu. Iġbed is-soluzzjoni miż-żewġ kunjetti (total ta' 200 mg f'20 ml) għal go siringa u għaddiha f'borża maħsuba biex tgħaddi l-infużjoni ġol-vina li fiha 9 mg/ml (0.9%) kloru tas-sodium soluzzjoni għall-injezzjoni, biex tfejji s-soluzzjoni ddilwita b'konċentrazzjoni finali ta' bejn 2 u 5 mg/ml. Hallat is-soluzzjoni ddilwita billi ddawwarha rasha 'l isfel bil-galbu halli tevita li ttella' r-ragħwa jew taqta' s-soluzzjoni.

Amministrazzjoni

- Aġhti s-soluzzjoni ddilwita ta' Tevimbra bħala infużjoni u għandha tingħata permezz ta' pajp li jagħti għal ġol-vina li jinkludi filtru fil-pajp stess jew miżjud ta' 0.2 mikron jew 0.22 mikron, sterili, mhux pirogeniku, u li miegħu ma jehlux wisq il-proteini. b'surface area ta' madwar 10 ċm².
- L-ewwel infużjoni għandha tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk din tkun ittollerata sew, l-infużjonijiet li jmiss jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta.
- Prodotti mediċinali oħrajn m'għandhomx jingħataw fl-istess hin mill-istess pajp tal-infużjoni.
- Tevimbra m'għandux jingħata bħala injezzjoni mgħagġla jew bolus waħdanija ġol-vini.
- Il-pajp li jagħti għal ġol-vina għandu jitlaħlah bl-ilma fi tmiem l-infużjoni.
- Armi kull parti mhux użata li jifdal fil-kunjett.
- Il-kunjetti ta' Tevimbra għandhom jintużaw darba biss.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1758/001-002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
In-Netherlands

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Tevimbra f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-Kartuna tal-Pazjent, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' tqassim, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Il-Kartuna tal-Pazjent għandha l-għan li żżid l-għarfien fost il-pazjenti dwar is-sinjali u s-sintomi rilevanti biex dak li jkun jirrikonoxxi/jidentifika minn kmieni r-reazzjonijiet avversi li jista' jkun hemm b'rabta mas-sistema immunitarja u turihom meta għandhom ifittxu parir mediku. Fiha wkoll post fejn il-pazjent idahhal in-numru tat-telefon tat-tabib tiegħu u tagħrif ieħor li javża tobbja oħrajn li l-pazjent qed jinghata trattament b'Tevimbra. Il-Kartuna tal-Pazjent tfasslet biex tingarr mill-pazjent il-hin kollu u tinghata lil kwalunkwe professjonist tal-kura tas-saħha li jista' jgħinu

L-MAH għandu jara li f'kull Stat Membru fejn qed jinbiegħ Tevimbra, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħha u l-pazjenti u/jew il-kuraturi tagħhom li huma mistennija li jippreskrivu u jużaw Tevimbra jkollhom aċċess u/jew jinghataw il-Kartuna tal-Pazjent imqassma permezz tal-professjonisti tal-kura tas-saħha.

Il-Kartuna tal-Pazjent għandhom jinkludu dawn l-elementi ewlenin:

- Deskrizzjoni tas-sinjali jew is-sintomi maġġuri tar-reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja (pulmonite, kolite, epatite, endokrinopatiji, reazzjonijiet avversi fuq il-ġilda b'rabta mas-sistema immunitarja, nefrite u reazzjonijiet avversi oħrajn b'rabta mas-sistema immunitarja) u reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni, u l-importanza li jgħarrfu minnufih lit-tabib kuranti tagħhom jekk ifeġġu s-sintomi.
- L-importanza li dak li jkun ma jippruvax jitratta huwa stess is-sintomi li jfeġġu mingħajr ma l-ewwel jieħu parir minghand il-professjonist tal-kura tas-saħha.
- L-importanza li tingarr il-hin kollu l-Kartuna tal-Pazjent u biex tintwera kull meta jkun hemm vista medika għand professjonist tal-kura tas-saħha li mhuwiex it-tabib li ppreskriva l-prodott mediċinali (eż. professjonisti tal-kura tas-saħha fl-emergenza).
- Messaġġ ta' twissija fi kwalunkwe hin li jinforma lill-professjonisti tal-kura tas-saħha li qed jagħtu trattament lill-pazjent, inkluż waqt sitwazzjonijiet ta' emergenza, li l-pazjent qed jinghata trattament b'Tevimbra.
- Tfakkira li r-reazzjonijiet avversi kollha b'rabta mal-mediċina maġħrufin jew issuspettati jistgħu wkoll ikunu rrapportati lill-awtoritajiet regolatorji lokali.
- Id-dettalji ta' fejn jista' jkun ikkuntattjat it-tabib li ppreskriva Tevimbra.

Il-Kartuna tal-Pazjent tfakkar lill-pazjent dwar sintomi ewlenin li jeħtieġu jkunu rrapportati minnufih lit-tabib.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tevimbra 100 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tislelizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium-citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1
100 mg/10 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Sabiex jingħata fil-vini wara d-dilwizzjoni.
Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanda

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1758/001

Kunjett 1

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tevimbra 100 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tislelizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium-citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Pakkett b'hafna: 2 kunjetti (2 x 1)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Sabiex jingħata fil-vini wara d-dilwizzjoni.
Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanda

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1758/002

2 kunjetti (2 x 1)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kunjett 100 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tislelizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium-citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1. Komponent tal-pakkett b'hafna. M'għandux jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Sabiex jingħata fil-vini wara d-dilwizzjoni.
Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanda

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1758/002

2 kunjetti (2 x 1)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI EWLENIN
IT-TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tevimbra 100 mg koncentrat sterili
tislelizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium-citrate dihydrate, citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infjużjoni

100 mg/10 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

IV wara d-dilwizzjoni
Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

BeiGene Ireland Limited

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1758/001

EU/1/23/1758/002

Kunjett 1

2 (2 x 1) kunjetti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tevimbra 100 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni tislelizumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Importanti li dejjem iżżomm miegħek il-Kartuna tal-Pazjent inti u tiegħu t-trattament.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Tevimbra u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Tevimbra
3. Kif tingħata Tevimbra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tevimbra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tevimbra u għalxiex jintuża

Tevimbra hija mediċina għal kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva tislelizumab. Hi antikorp monoklonali, tip ta' proteina li tfasslet biex tagħraf u tehel mal-parti speċifika fil-ġisem imsejha r-riċettur tal-mewta-1 iprogrammata (PD-1) misjub fil-wiċċ taċ-ċelluli T u B (tipi ta' ċelluli bojod tad-demmi li jagħmlu parti mis-sistema immunitarja, id-difiża naturali tal-ġisem). Meta PD-1 ikun attiv miċ-ċelluli kanċeroġeniċi ikun jista' jxejjen l-attività taċ-ċelluli T. Billi jimblokka PD-1, Tevimbra ma jhallihx ixejjen iċ-ċelluli T tiegħek u b'hekk jgħin lis-sistema immunitarja tiegħek tiġġieled il-kanċer.

Tevimbra jintuża f'adulti biex jittratta:

- tip ta' kanċer tal-esofagu msejjaħ karċinoma taċ-ċelluli skwamozi tal-esofagu li nfirex f'partijiet oħrajn tal-ġisem, li diġà ngħata trattament permezz ta' terapija għal kontra l-kanċer u li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Tevimbra jew dwar għala ngħatajt din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Tevimbra

M'għandekx tingħata Tevimbra

- jekk inti allergiku għal tislelizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Kellew lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellew lit-tabib tiegħek qabel tingħata Tevimbra jekk għandek jew kellek:

- mard awtoimmunitarju (kundizzjoni fejn is-sistema difensiva tal-ġisem stess tattakka liċ-ċelluli normali)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite) jew problemi oħrajn tal-fwied

- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite)
- pnemonja jew infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- infjammazzjoni tal-musrana l-kbira (kolite)
- raxx gravi
- problemi bil-glandoli li jipproduċu l-ormoni (fosthom il-glandoli adrenali, pitwitarji u tat-tirojde)
- dijabete mellitus tip 1
- trapjant ta' organi solidi
- reazzjoni b'rabta mal-infuzjoni

Jekk kwalunkwe waħda minn dawn ta' fuq jgħoddu għalik, jew m'intix ċert, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Tevimbra.

Attent għal xi effetti sekondarji serji

Tevimbra jista' jkollu effetti sekondarji serji, li xi drabi jistgħu jwasslu biex ipoġġulek haġtek f'periklu serju li jista' jwassal għall-mewt. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji waqt li għaddej bit-trattament b'Tevimbra:

- infjammazzjoni tal-fwied (epatite) jew problemi oħrajn fil-fwied
- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite)
- infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- infjammazzjoni tal-musrana l-kbira (kolite)
- reazzjonijiet serji fil-ġilda (inkluż sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) jew Nekroliżi epidermali tossika (TEN)): is-sintomi jistgħu jinkludu deni, sintomi jixbħu lil tal-influwenza, raxx, ħakk, infafet fil-ġilda jew ulċeri fil-ħalq jew ucuħ niedja oħrajn
- problemi fil-glandoli li jipproduċu l-ormoni (b'mod speċjali l-glandoli adrenali, pitwitarji jew tat-tirojde): is-sintomi jistgħu jinkludu rata mgħaġġla tat-taħbit tal-qalb, għeja kbira, żieda fil-piż jew telf fil-piż, sturdamenti jew mejt, telf ta' xagħar, tħoss il-bard, xedda, uġiġħ ta' ras li ma jgħaddix jew uġiġħ ta' ras mhux tas-soltu
- dijabete mellitus tip 1
- reazzjoni b'rabta mal-infuzjoni
- infjammazzjoni tal-muskoli (mijosite)
- infjammazzjoni tal-muskoli tal-qalb (mijokardite)
- infjammazzjoni tal-ġogi (artrite)
- disturb infjammatorju li jwassal għal uġiġħ jew ebusija fil-muskoli, b'mod speċjali fl-ispallejn u l-ġenbejn (polmijaġġa reumatika): is-sintomi jistgħu jinkludu wġiġħ fl-ispallejn, għonq, il-parti ta' fuq tad-dirgħajn, fil-warrani, fil-qadd jew il-kuxxtejn, ebusija fil-partijiet affettwati, uġiġħ jew ebusija fil-polz, minkbejn jew irkopptejn
- infjammazzjoni tal-membrana madwar il-qalb (perikardite)
- infjammazzjoni tas-sistema nervuża: is-sintomi jistgħu jinkludu dgħufija u paralizi tal-estremittajiet jew uġiġħ fihom (sindrome ta' Guillain-Barré)

- Għal aktar informazzjoni dwar xi wiehed minn kwalunkwe sintomu ta' hawn fuq, aqra sezzjoni 4 (“Effetti sekondarji possibbli”). Kellek lit-tabib tiegħek jekk għandek kwalunkwe mistoqsija jew tħossok imħasseb.

Il-Kartuna tal-Pazjent

Se ssib ukoll informazzjoni importanti li qed tidher f'dan il-fuljett ta' tagħrif fil-Kartuna tal-Pazjent li ngħatawlek mit-tabib tiegħek. Importanti li dejjem iġġorr miegħek il-Kartuna tal-Pazjent u li turiha lil kwalunkwe professjonist tal-kura tas-saħħa f'każ ta' sinjali u sintomi li jafu jindikaw reazzjonijiet avversi b'rabta mas-sistema immunitarja (imnizzlin hawn fuq taħt “Attent għal xi effetti sekondarji serji”), sabiex issirlekk dijanjosi f'waqtha u tingħata trattament xieraq.

Monitoraġġ waqt it-trattament tiegħek b'Tevimbra

It-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet regolari (testijiet tal-funzjoni tal-fwied, testijiet tal-funzjoni tal-kliewi, testijiet ta' immagnijiet radjografici) qabel it-trattament u waqtu.

It-tabib tiegħek se jwettaq ukoll testijiet regolari tad-demmm kemm qabel it-trattament b'Tevimbra kif ukoll waqtu sabiex jiċċekkja l-livelli taz-zokkor fid-demmm u tal-ormoni f'gismek. Dan għaliex il-livelli taz-zokkor fid-demmm u tal-ormoni f'gismek jistgħu jkunu affettwati b' Tevimbra.

Tfal u adolexxenti

Tevimbra m'għandux jintuza fit-tfal u fl-adolexxent ta' taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Tevimbra

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini minn hxejjex u mediċini miksuba mingħajr riċetta.

B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu mediċini li jrażżnu s-sistema immunitarja tiegħek, fosthom kortikosteroidi (bħal prednisone), minħabba li dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' Tevimbra. Madanakollu, għadarba tkun bdejt it-trattament b'Tevimbra, it-tabib tiegħek jista' jagħtik l-kortikosteroidi biex jonqsu l-effetti sekondarji li jaf ikollhom.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tingħata din il-mediċina.

M'għandekx tingħata Tevimbra jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jiktibhulekx speċifikament. L-effetti ta' Tevimbra f'nisa tqal mhux magħruf, imma jista' jkun li s-sustanza attiva, tislelizumab, tista' tagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf.

- Jekk inti mara li tista' tohroġ tqila, għandek tuza kontraċettivi effettivi waqt li tkun għaddejja bit-trattament b'Tevimbra u tkompli għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Tevimbra.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellek lit-tabib tiegħek.

Mhuwiex magħruf jekk Tevimbra jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Mhuwiex eskluż li jista' jkun hemm effett fuq it-tarbija mreddgħa. Jekk qed tredda', kellek lit-tabib tiegħek. M'għandekx tredda' matul it-trattament b'Tevimbra u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Tevimbra.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tevimbra għandu effett żgħir fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Li thossok għajjen jew dgħajjef huma effetti sekondarji possibbli ta' Tevimbra. Issuqx u thaddimx magni wara li tingħata Tevimbra sakemm ma tkunx ċert li qed thossok sew.

Tevimbra fiħ is-sodium

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed fuq dieta b'livell baxx ta' sodium (livell baxx ta' melħ) qabel ma tingħata Tevimbra. Din il-mediċina fiha 1.6 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuza mal-ikel) f'kull ml ta' konċentrat. Infużjoni waħda ta' Tevimbra fiha 32 mg ta' sodium f'żewġ kunjetti ta' 10 ml. Dan huwa ekwivalenti għal 1.6% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif jingħata Tevimbra

Tevimbra se jingħatalek fi sptar jew klinika taħt is-supervizjoni ta' tabib bl-esperjenza.

- Id-doża tas-soltu ta' Tevimbra hi ta' 200 mg, li tingħata bħala infużjoni fil-vini (drip fil-vina) darba kull 3 ġimgħat.
- L-ewwel doża ta' Tevimbra se tingħata b'infużjoni fuq medda ta' 60 minuta. Jekk l-ewwel doża tittolleraha sew, umbagħad it-tieni infużjoni tista' tingħatalek fuq medda ta' 30 minuta.
- It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm-il trattament għandek bżonn.

Jekk taqbeż doża ta' Tevimbra

- Ċempel minnufih lit-tabib tiegħek biex tagħmel appuntament ieħor.
- Importanti hafna li ma taqbeż ebda doża ta' din il-mediċina.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Tevimbra

Jekk tiegħek tiegħu t-trattament tiegħek jaf iwaqqaf l-effett tal-mediċina. Twaqqafx it-trattament b'Tevimbra sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar it-trattament tiegħek jew dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Uħud mill-effetti sekondarji b'Tevimbra jistgħu jkunu serji (ara l-lista taħt "Attent għal xi effetti sekondarji serji" f'sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett). Jekk iġġarrab xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji, **kellem lit-tabib minnufih**.

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati b'Tevimbra waħdu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Il-glandola tat-tirojde taħdem anqas milli suppost li tista' twassal biex thossok għajjen, tiżdied fil-piż, tara tibdil fil-ġilda u x-xagħar (ipotirojdiżmu)
- Sogħla
- Raxx
- Ħakk
- Gheja
- Nuqqas ta' aptit
- Dgħufija, fsada jew tbengil spontanju u infezzjonijiet spissi, deni, dehriet ta' bard u grizmejn ħomor (anemija)
- Livell għoli ta' bilirubina fid-demmm, prodott ta' degradazzjoni taċ-ċelluli l-ħomor tad-demmm, li jista' jwassal għal sfurija tal-ġilda u l-għajnejn, u li jindika problemi fil-fwied
- Żieda fil-livell fid-demmm tal-enzim tal-fwied aspartate aminotransferase
- Żieda fil-livell fid-demmm tal-enzim tal-fwied alanine aminotransferase

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Pnewmonja
- Dijarrea
- Dardir
- Fsada jew tbengil spontanju (tromboċitopenija)
- Infezzjonijiet frekwenti, deni, dehriet ta' bard, grizmejn ħomor jew ulċeri fil-ħalq minħabba infezzjonijiet (newtrogenija jew limfopenija)
- Thossok imdardar (dardir), rimettar, nuqqas ta' aptit, uġiġħ fuq in-naħa tal-lemin tal-istonku, ġilda jew l-abjad tal-għajnejn sofor, telqa, awrina skura, fsada jew titbengel malajr aktar mis-soltu – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-fwied (epatite)
- Uġiġħ fil-ġogi (artralġja)
- Uġiġħ fil-muskoli (mjalġja)
- Qtuġħ ta' nifs, sogħla jew uġiġħ f'sidrek – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-pulmun (pulmonite).
- Gheja, nefħa n-naħa ta' isfel ta' għonqok, uġiġħ fuq quddiem tal-grizmejn – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-glandola tat-tirojde (tirojdite).
- Żieda fil-livell taz-zokkor fid-demmm, għatx, ħalq xott, bżonn li tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss, gheja, zieda fl-aptit filwaqt li tonqos fil-piż, konfużjoni, dardir, rimettar, nifs b'riħa ta' frott, diffikultà biex tiegħu n-nifs u ġilda xotta jew ħamra – jistgħu jkunu sintomi ta' iperglicemija

- Gheja, konfużjoni, bugħawwiġ fil-muskoli, konvulżjonijiet (iponatremija)
- Dgħufija muskulari, spażmi muskulari, ritmu anormali tal-qalb (ipokalemija)
- Il-glandola tat-tirojde taħdem aktar milli suppost, li jista' jwassal għal attività eċċessiva, għaraq, telf tal-piż u għatx (ipertirojdiżmu)
- Diffikultà biex tieħu n-nifs (dispnea)
- Żieda fil-pressjoni tad-demem (ipertensjoni)
- Infafet jew ulċeri fil-ħalq bid-dras infjammati (stomatite)
- Żieda fil-livell fid-demem tal-enzima tal-fwied alkalina fosfatazi
- Żieda fil-livell fid-demem tal-kretina kinasi
- Żieda fil-livell fid-demem tal-kreatinina

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Tibdil fl-ammont jew fil-lewn tal-awrina, uġiġh waqt li qed tgħaddi l-awrina, uġiġh madwar il-kliewi – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-kliewi (nefite)
- Dijarrea jew aktar ippurgar mis-soltu, ippurgar iswed qisu qatran u jwaħħal, demm jew mukoża mal-ippurgar, uġiġh qawwi fl-istonku jew stonku sensitiv – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-musrana (kolite)
- Uġiġh qawwi fil-parti ta' fuq tal-istonku, dardir, remettar, deni, addome sensitiv – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-frixa (pankreatite)
- Livell għoli ta' zokkor fid-demem, thossok aktar bil-ġuħ jew bil-għatx mis-soltu, tgħaddi awrina aktar mis-soltu – jistgħu jkunu sintomi ta' dijabete mellitus
- Uġiġh fil-muskoli, ebusija, dgħufija, uġiġh f'sidrek jew thoss tagħfis kbir f'sidrek – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-muskoli (mijosite)
- Uġiġh f'sidrek, tahbit tal-qalb mghaġġel jew mhux normali, qtugħ ta' nifs meta tkun mistrieh jew waqt xi attività, riġlejk, għekiesek u saqajk jintefħu b'ilma miġmugh, gheja – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-muskoli tal-qalb (mijokardite)
- Uġiġh fil-ġogi, ebusija, nefħa jew ħmura, ma tkunx tista' ċċaqlaq il-ġogi bħas-soltu – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-ġogi (artrite)
- Ħmura fl-għajn, uġiġh f'għajnejk u nefħa – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi li jaffettwaw l-uvea, ir-rita taħt l-abjad tal-għajn (uveite)
- Insuffiċjenza adrenali (disturb li minhabba fih il-glandoli adrenali ma jipproduċux biżżejjed minn ċerti ormoni)
- Infjammazzjoni tan-nervituri: is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġh, dgħufija u paralizi tal-estremitàjiet (sindorme ta' Guillain-Barré)
- Dehxiet ta' bard jew tregħid, ħakk jew raxx, fwawar, qtugħ ta' nifs jew tharħir, sturdament jew deni li jistgħu jseħħu waqt l-infużjoni jew sa 24 siegħa wara l-infużjoni – jistgħu jkunu sintomi ta' reazzjoni relatati mal-infużjoni
- Livell baxx fid-demem ta' lewkoċiti
- Livelli għoljin fid-demem ta' emoglobina, potassium u sodium
- Livell baxx fid-demem ta' albumina

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000)

- Uġiġh f'sidrek, deni, sogħla, palpitazzjonijiet – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi li jaffettwaw il-membrana madwar il-qalb (perikardite)
- Uġiġh ta' ras frekwenti, tibdil fil-vista (jew tara inqas jew tara doppju), gheja u/jew dgħufija, konfużjoni, tnaqqis fil-pressjoni tad-demem, sturdament – jistgħu jkunu sintomi ta' problemi fil-glandola pitwitorja (ipofisite)
- Ħakk jew ġilda qxur qxur, ġilda maħsusa – jistgħu jkunu sintomi ta' reazzjonijiet gravi fil-ġilda

L-użu ta' Tevimbra għandu jitwaqqaf u għandha titfittex l-għajjnuna ta' tabib immedjament jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Irqajja hamranija mhux elevati, qishom punt fejn timmira jew forma ta' ċirku fuq is-sider, dahar jew żaqq, hafna drabi bi bżieżaq ċentrali, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri tal-ħalq, tal-gerżuma, tal-immieher, tal-ġenitali u tal-għajnejn. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jkunu preċeduti minn deni u sintomi simili għal influwenza (SJS jew TEN)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tevimbra

It-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek huma responsabbli biex jaħżnu din il-medicina u jarmu kull skart li jifdal minnha kif jixraq. It-tagħrif li jmiss huwa maħsub għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friza.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tevimbra ma fihx preservattivi. Intwera li hemm stabbiltà kimika u fiżika waqt li qed jintuża li ddum 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C u 8°C . L-24 siegħa jinkludu l-ħin tal-ħażna tas-soluzzjoni ddilwita fil-frigġ (2°C sa 8°C) għal mhux aktar minn 20 siegħa, il-ħin mehtieg biex terġa' lura għat-temperatura ambjentali (25°C jew anqas) u l-ħin biex tingħata l-infużjoni sħiħa fi żmien 4 sigħat.

Minn perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' dilwizzjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża minnufih.

Jekk ma jintużax minnufih, hija r-responsabbiltà ta' dak li jkun li jara kemm se jzommu merfugħ huwa u jużah u f'liema kundizzjonijiet. Is-soluzzjoni ddilwita ma tistax titqiegħed fil-friza.

Taħzen ebda porzjon mhux użata tas-soluzzjoni għall-infużjoni bil-għan li terġa' tużaha. Kull fdal tal-medicina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Tevimbra

- Is-sustanza attiva hi tislelizumab. Kull ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 10 mg tislelizumab.
- Kull kunjett fih 100 mg tislelizumab f'10 ml ta' konċentrat.

Is-sustanzi l-oħra huma sodium citrate dihydrate (ara sezzjoni 2, “Tevimbra fih is-sodium”), citric acid monohydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, trehalose dihydrate, polysorbate-20 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Tevimbra u l-kontenut tal-pakkett

Tevimbra konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) huwa soluzzjoni minn ċara għal ħarira opalexxenti, bla kulur għal ħarira fl-isfar.

Tevimbra huwa disponibbli f' pakketti li jinkludu kunjett wieħed li fih 2 (2 pakketti tal-1) kunjetti.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
In-Netherlands

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:

Il-kunjetti ta' Tevimbra għandhom jintużaw darba biss. Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg tislelizumab.

Is-soluzzjoni ddilwita għall-infuzjoni għandha tithejja minn professionist tal-kura tas-saħħa billi tintuża teknika aseptika.

Thejjija tas-soluzzjoni għall-infuzjoni

- Jeħtieġ żewġ kunjetti ta' Tevimbra għal kull doża.
- Ohroġ il-kunjetti mill-frigġ filwaqt li toqghod attent li ma thawwadhomx.
- Qabel tużahom, iċċekkja b'għajnejk kull kunjett biex tara li m'hemmx frak jew xi tibdil fil-kulur. Il-koncentrat jinkludi soluzzjoni minn ċara għal ħarira opalexenti, bla kulur għal ħarira fl-isfar. Tużahx il-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, jew jekk tara xi frak jew jekk inbidel il-kulur.
- Dawwar bil-galbu l-kunjett rasu 'l isfel mingħajr ma thawdu. Iġbed is-soluzzjoni miż-żewġ kunjetti (total ta' 200 mg f' 20 ml) għal go siringa u għaddiha f'borża maħsuba biex tgħaddi l-infuzjoni gol-vina li fiha 9 mg/ml (0.9%) kloru tas-sodium soluzzjoni għall-injezzjoni biex thejji s-soluzzjoni ddilwita b'koncentrazzjoni finali ta' bejn 2 u 5 mg/ml. Hallat is-soluzzjoni ddilwita billi ddawarha rasha 'l isfel bil-galbu halli tevita li ttella' r-ragħwa jew taqta' s-soluzzjoni.

Amministrazzjoni

- Aġhti s-soluzzjoni ddilwita ta' Tevimbra bħala infuzjoni u għandha tingħata permezz ta' pajp li jagħti għal gol-vina li jinkludi filtru fil-pajp stess jew miżjud ta' 0.2 mikron jew 0.22 mikron, sterili, mhux pirogeniku, u li miegħu ma jehlux wisq il-proteini, b'surface area ta' madwar 10 cm².
- L-ewwel infuzjoni għandha tingħata fuq medda ta' 60 minuta. Jekk din tkun ittollerata sew, l-infuzjonijiet li jmiss jistgħu jingħataw fuq medda ta' 30 minuta.
- Prodotti mediċinali oħrajn m'għandhomx jingħataw fl-istess hin mill-istess pajp tal-infuzjoni.
- Tevimbra m'għandux jingħata bħala injezzjoni mgħaġġla jew bolus waħdanija gol-vini.
- Tevimbra ma fihx preservattivi. Intwera li hemm stabbiltà kimika u fiżika waqt li qed jintuża li ddum 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C u 8°C. L-24 siegħa jinkludu l-hin tal-ħażna tas-soluzzjoni ddilwita fil-frigġ (2°C sa 8°C) għal mhux aktar minn 20 siegħa, il-hin meħtieġ biex terġa' lura għat-temperatura ambjentali (25°C jew anqas) u l-hin biex tingħata l-infuzjoni sħiħa fi żmien 4 sigħat. Minn perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' dilwizzjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, hija r-responsabbiltà ta' dak li jkun li jara kemm se jzommu merfugħ huwa u jużah u f'liema kundizzjonijiet.
- Is-soluzzjoni ddilwita ma tistax titqiegħed fil-friza.
- Armi kull parti mhux użata li jifdal fil-kunjett.
- Il-pajp li jagħti għal gol-vina għandu jitlaħlaħ bl-ilma fi tmiem l-infuzjoni.
- Il-kunjetti ta' Tevimbra għandhom jintużaw darba biss.