

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tevimbra 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg tislelizumab.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

Tislelizumab is een Fc-bewerkt gehumaniseerd immunoglobuline G4 (IgG4)-variant monoklonaal antilichaam geproduceerd in recombinante ovariumcellen van de Chinese hamster.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 0,069 mmol (of 1,6 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)

Heldere tot licht opalescente, kleurloze tot enigszins gelige oplossing.

De oplossing heeft een pH van ongeveer 6,5 en een osmolaliteit van ongeveer 270 tot 330 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Slokdarm-plaveiselcelcarcinoom

Tevimbra als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-resectabel, lokaal gevorderd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm na eerdere platina-bevattende chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Tevimbra moet worden ingesteld en begeleid door artsen met ervaring in de behandeling van kanker.

Dosering

De aanbevolen dosis van Tevimbra is 200 mg, eenmaal per 3 weken toegediend via intraveneuze infusie.

Duur van de behandeling

Patiënten moeten met Tevimbra worden behandeld tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit.

Uitstel of staken van de dosering (zie ook rubriek 4.4)

Voor Tevimbra als monotherapie worden geen dosisverlagingen aanbevolen. Tevimbra moet worden onderbroken of stopgezet zoals beschreven in tabel 1.

Gedetailleerde richtlijnen voor de behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen worden beschreven in rubriek 4.4.

Tabel 1 Aanbevolen behandelingsaanpassingen voor Tevimbra

Immuungerelateerde bijwerking	Ernst¹	Aanpassing van de behandeling met Tevimbra
Pneumonitis	Graad 2	Onderbreken ^{2,3}
	Recidiverende graad 2; graad 3 of 4	Definitief stoppen ³
Hepatitis	ALAT of ASAT > 3 tot 8 x ULN of totaal bilirubine > 1,5 tot 3 x ULN	Onderbreken ^{2,3}
	ALAT of ASAT > 8 x ULN of totaal bilirubine > 3 x ULN	Definitief stoppen ³
Huiduitslag	Graad 3	Onderbreken ^{2,3}
	Graad 4	Definitief stoppen ³
Ernstige bijwerkingen van de huid (<i>severe cutaneous adverse reactions</i> , SCAR's)	Vermoedelijke SCAR's, waaronder SJS of TEN	Onderbreken ^{2,3} Bij vermoeden van SJS of TEN, niet hervatten tenzij SJS/TEN is uitgesloten in overleg met de juiste specialist(en).
	Bevestigde SCAR's, waaronder SJS of TEN	Definitief stoppen
Colitis	Graad 2 of 3	Onderbreken ^{2,3}
	Recidiverende graad 3; graad 4	Definitief stoppen ³
Myositis/rabdomyolyse	Graad 2 of 3	Onderbreken ^{2,3}
	Recidiverende graad 3; graad 4	Definitief stoppen ³
Hypothyreoïdie	Graad 2, 3 of 4	Hypothyreoïdie kan worden behandeld met substitutietherapie zonder onderbreking van de behandeling.
Hyperthyreoïdie	Graad 3 of 4	Onderbreken ² Bij graad 3 of 4 die is verbeterd tot graad ≤ 2 en onder controle is met anti-thyroidtherapie kan op indicatie voortzetting van Tevimbra worden overwogen na afbouw van corticosteroiden. Zo niet, dan moet de behandeling worden gestaakt.
Bijnierinsufficiëntie	Graad 2	Overweeg de behandeling te onderbreken totdat de aandoening onder controle is met hormoonsubstitutietherapie (HST).
	Graad 3 of 4	Onderbreken ³ Bij graad 3 of 4 die is verbeterd tot graad ≤ 2 en onder controle is met HST kan op indicatie voortzetting van Tevimbra worden overwogen na afbouw van corticosteroiden. Zo niet, dan moet de behandeling worden gestaakt. ³

Hypofysitis	Graad 2	Overweeg de behandeling te onderbreken totdat de aandoening onder controle is met HST.
	Graad 3 of 4	Onderbreken ^{2,3} Bij graad 3 of 4 die is verbeterd tot graad \leq 2 en onder controle is met HST, kan op indicatie voortzetting van Tevimbra worden overwogen na afbouw van corticosteroiden. Zo niet, dan moet de behandeling worden gestaakt. ³
Diabetes mellitus type 1	Diabetes mellitus type 1 geassocieerd met graad \geq 3 hyperglykemie (glucose > 250 mg/dl of > 13,9 mmol/l) of geassocieerd met ketoacidose	Onderbreken Bij graad 3 of 4 die is verbeterd tot graad \leq 2 met behandeling met insuline, kan op indicatie voortzetting van Tevimbra worden overwogen zodra metabole controle is bereikt. Zo niet, dan moet de behandeling worden gestaakt.
Nefritis met nierdisfunctie	Graad 2 (creatinine > 1,5 tot 3 x uitgangswaarde of > 1,5 tot 3 x ULN)	Onderbreken ^{2,3}
	Graad 3 (creatinine > 3 x uitgangswaarde of > 3 tot 6 x ULN) of graad 4 (creatinine > 6 x ULN)	Definitief stoppen ³
Myocarditis	Graad 2, 3 of 4	Definitief stoppen ³
Neurologische toxiciteit	Graad 2	Onderbreken ^{2,3}
	Graad 3 of 4	Definitief stoppen ³
Pancreatitis	Graad 3 pancreatitis of graad 3 of 4 verhoogde serumamylase- of lipaseniveaus (> 2 x ULN)	Onderbreken ^{2,3}
	Graad 4	Definitief stoppen ³
Andere immuungerelateerde bijwerkingen	Graad 3	Onderbreken ^{2,3}
	Recidiverende graad 3; graad 4	Definitief stoppen ³
Overige bijwerkingen		
Infusiegerelateerde reacties	Graad 1	Overweeg premedicatie voor profylaxe van latere infusiereacties. Vertraag de infusiesnelheid met 50%.
	Graad 2	Onderbreek de infusie. Hervat infusie indien opgelost of afgenomen tot graad 1, en vertraag de infusiesnelheid met 50%.
	Graad 3 of 4	Definitief stoppen
ALAT = alanineaminotransferase, ASAT = aspartaataminotransferase, HST = hormoonsubstitutie therapie, SJS = Stevens-Johnson-syndroom, TEN = toxische epidermale necrolyse, ULN = bovengrens normaal. ¹ Toxiciteitsgraden zijn volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). De graad van hypofysitis is volgens NCI-CTCAE v5.0. ² Hervat bij patiënten indien volledig of gedeeltelijk opgelost (graad 0 tot 1) na het afbouwen van corticosteroiden gedurende ten minste 1 maand. Stop definitief indien niet volledig of gedeeltelijk opgelost binnen 12 weken na aanvang van de corticosteroiden of als het niet mogelijk is om prednison te verminderen tot \leq 10 mg/dag (of gelijkwaardig) binnen 12 weken na aanvang van de corticosteroiden. ³ Aanbevolen wordt een aanvangsdosis van 1 tot 2 mg/kg prednison per dag of gelijkwaardig, gevolgd door een afbouw tot \leq 10 mg/dag (of gelijkwaardig) gedurende ten minste 1 maand, behalve voor pneumonitis, waarvoor een aanvangsdosis van 2 tot 4 mg/kg/dag wordt aanbevolen.		

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tevimbra bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van ≥ 65 jaar (zie rubriek 4.8).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis. De gegevens van patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis zijn te beperkt om doseringsaanbevelingen voor deze populatie te doen (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis. De gegevens van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn te beperkt om doseringsaanbevelingen voor deze populatie te doen (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Tevimbra is alleen voor intraveneus gebruik. Het moet worden toegediend als een infuus en mag niet worden toegediend als een intraveneuze push of eenmalige bolusinjectie. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De eerste infusie moet worden toegediend over een periode van 60 minuten. Als dit goed wordt verdragen, kunnen de volgende infusies worden toegediend over een periode van 30 minuten. De infusie moet worden toegediend via een intraveneuze lijn met een steriele, niet-pyrogene, laag-eiwitbindende inline- of add-on-filter van 0,2 of 0,22 micron.

Andere geneesmiddelen mogen niet worden gemengd of gelijktijdig worden toegediend via dezelfde infuuslijn.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Patiëntenkaart

Patiënten die met Tevimbra worden behandeld, moeten de patiëntenkaart krijgen om te worden geïnformeerd over de risico's van immuungerelateerde bijwerkingen tijdens de behandeling met Tevimbra (zie ook de bijsluiter).

De voorschrijver moet de risico's van immuungerelateerde bijwerkingen tijdens de behandeling met Tevimbra bespreken met de patiënt.

Immuungerelateerde bijwerkingen

Tijdens de behandeling met tislelizumab zijn immuungerelateerde bijwerkingen gemeld, waaronder dodelijke gevallen (zie rubriek 4.8). De meeste van deze voorvallen verbeterden met onderbreking van tislelizumab, toediening van corticosteroiden en/of ondersteunende zorg. Immuungerelateerde bijwerkingen zijn ook gemeld na de laatste dosis tislelizumab. Immuungerelateerde bijwerkingen die meer dan één lichaamssysteem beïnvloeden, kunnen tegelijkertijd optreden.

Bij een vermoeden van immuungerelateerde bijwerkingen moet worden gezorgd voor een adequate evaluatie om de etiologie te bevestigen of alternatieve etiologieën, waaronder infectie, uit te sluiten. Afhankelijk van de ernst van de bijwerking moet tislelizumab worden onderbroken en moeten corticosteroiden worden toegediend (zie rubriek 4.2). Op grond van beperkte gegevens uit klinische onderzoeken kan de toediening van andere systemische immunosuppressiva worden overwogen bij patiënten bij wie de immuungerelateerde bijwerkingen niet onder controle zijn door het gebruik van corticosteroiden (zie rubriek 4.2 en 4.8). Na verbetering tot graad ≤ 1 moet worden begonnen met het afbouwen van de corticosteroiden en moet dit minstens 1 maand worden voortgezet.

Immuungerelateerde pneumonitis

Immuungerelateerde pneumonitis, waaronder dodelijke gevallen, is gemeld bij patiënten die tislelizumab kregen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van pneumonitis. Patiënten met verdenking op pneumonitis moeten worden onderzocht met radiografische beelden en infectieuze of ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

Patiënten met immuungerelateerde pneumonitis moeten worden behandeld volgens de behandelingsaanpassingen zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde hepatitis

Immuungerelateerde hepatitis, waaronder dodelijke gevallen, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hepatitis en veranderingen in de leverfunctie. Leverfunctietests moeten worden uitgevoerd bij aanvang en periodiek tijdens de behandeling.

Patiënten met immuungerelateerde hepatitis moeten worden behandeld volgens de behandelingsaanpassingen zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde huidreacties

Immuungerelateerde huiduitslag of dermatitis zijn gemeld bij patiënten die tislelizumab kregen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op vermoedelijke huidreacties en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Afhankelijk van de ernst van de huidbijwerkingen moet tislelizumab worden onderbroken of definitief worden gestaakt, zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Gevalen van ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), waarvan sommigen fataal waren, zijn gemeld bij patiënten die tislelizumab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd tekenen en symptomen van SCAR's (bv. een prodroom van koorts, griepachtige symptomen, slijmvlieslaesies of progressieve huiduitslag) en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Bij verdenking op SCAR's moet tislelizumab worden onderbroken en moet de patiënt voor beoordeling en behandeling worden doorverwezen naar gespecialiseerde zorg. Indien SCAR worden bevestigd, moet tislelizumab definitief worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde colitis

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab is immuungerelateerde colitis gemeld, vaak gepaard gaand met diarree. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van colitis. Infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

Patiënten met immuungerelateerde colitis moeten worden behandeld volgens de behandelingsaanpassingen zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Immuungerelateerde endocrinopathieën, waaronder schildklierafwijkingen, bijnierinsufficiëntie, hypofysitis en diabetes mellitus type 1 zijn gemeld bij patiënten die met tislelizumab werden behandeld. Hiervoor kan een ondersteunende behandeling nodig zijn, afhankelijk van de specifieke endocriene stoornis. Bij immuungerelateerde endocrinopathieën kan langdurige hormoonsubstitutie therapie (HST) noodzakelijk zijn.

Patiënten met immuungerelateerde endocrinopathieën moeten worden behandeld volgens de behandelingsaanpassingen zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Schildklieraandoeningen

Schildklieraandoeningen, waaronder thyreoïditis, hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab. Patiënten moeten (bij het begin van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en indien geïndiceerd op basis van klinische evaluatie) worden gecontroleerd op veranderingen in de schildklierfunctie en klinische tekenen en symptomen van schildklieraandoeningen. Hypothyreoïdie kan worden behandeld met HST zonder onderbreking van de behandeling en zonder corticosteroiden. Hyperthyreoïdie kan symptomatisch worden behandeld (zie rubriek 4.2).

Bijnierinsufficiëntie

Bijnierinsufficiëntie is gemeld bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bijnierinsufficiëntie. Het monitoren van de bijnierfunctie en de hormoonspiegels moet worden overwogen. Corticosteroiden en HST moeten worden toegediend zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2).

Hypofysitis

Hypofysitis is gemeld bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hypofysitis/hypopituitarisme. Controle van de hypofysefunctie en de hormoonspiegels moet worden overwogen. Corticosteroiden en HST moeten worden toegediend zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2).

Diabetes mellitus type 1

Diabetes mellitus type 1, waaronder diabetische ketoacidose, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab. Patiënten moeten worden gecontroleerd op hyperglykemie en andere tekenen en symptomen van diabetes. Bij diabetes type 1 moet insuline worden toegediend. Bij patiënten met ernstige hyperglykemie of ketoacidose (graad ≥ 3) moet tislelizumab worden onderbroken en moet een antihyperglykemische behandeling worden toegediend (zie rubriek 4.2). De behandeling met tislelizumab mag worden hervat wanneer metabole controle is bereikt.

Immuungerelateerde nefritis met nierdisfunctie

Immuungerelateerde nefritis met nierdisfunctie is gemeld bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab. De patiënten moeten worden gecontroleerd op veranderingen in de nierfunctie (verhoogd serumcreatinine), en andere oorzaken van nierdisfunctie moeten worden uitgesloten.

Patiënten met immuungerelateerde nefritis met nierdisfunctie moeten worden behandeld volgens de behandelingsaanpassingen zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Andere immuungerelateerde bijwerkingen

Andere klinisch belangrijke immuungerelateerde bijwerkingen werden gemeld met tislelizumab: myositis, myocarditis, artritis, polymyalgia rheumatica, pericarditis en het Guillain-Barré-syndroom (zie rubriek 4.8).

Patiënten met andere immuungerelateerde bijwerkingen moeten worden behandeld volgens de behandelingsaanpassingen zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Afstoting van een solide orgaantransplantaat

In de post-marketing-setting is melding gemaakt van afstoting van transplantaten van solide organen bij patiënten die zijn behandeld met PD-1-remmers. Een behandeling met tislelizumab kan het risico op afstoting verhogen bij ontvangers van transplantaten van solide organen. Bij deze patiënten moet het voordeel van de behandeling met tislelizumab worden afgewogen tegen het risico van mogelijke orgaanafstoting.

Infusiegerelateerde reacties

Ernstige infusiegerelateerde reacties (graad 3 of hoger) zijn gemeld bij patiënten die tislelizumab als enkelvoudig middel kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties.

Infusiegerelateerde reacties moeten worden behandeld zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Patiënten uitgesloten van klinische onderzoeken

Patiënten op wie een van de volgende situaties van toepassing was, werden uitgesloten van klinische onderzoeken: ECOG-performancescore bij aanvang hoger dan of gelijk aan 2; actieve hersen- of leptomeningeale metastasen; actieve auto-immuunziekte of geschiedenis van auto-immuunziekte die kan recidiveren; een aandoening die systemische behandeling met corticosteroiden (> 10 mg/dag prednison of gelijkwaardig) of andere immunosuppressiva vereist binnen de 14 dagen voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling; actieve of onbehandelde HIV; onbehandelde dragers van hepatitis B of hepatitis C; geschiedenis van interstitiële longziekte; toediening van levend vaccin binnen de 14 dagen voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling; infectie die systemische therapie vereist binnen de 14 dagen voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling; geschiedenis van ernstige overgevoeligheid voor een ander monoklonaal antilichaam. Bij gebrek aan gegevens moet tislelizumab bij deze populaties met voorzichtigheid worden gebruikt na zorgvuldige afweging van het potentiële voordeel/risico op individuele basis.

Patiënten op een gecontroleerd natriumdiet

Elke ml van dit geneesmiddel bevat 0,069 mmol (of 1,6 mg) natrium. Dit geneesmiddel bevat 16 mg natrium per injectieflacon van 10 ml, overeenkomend met 0,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tislelizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat uit de circulatie wordt verwijderd door katabolisme. Daarom is er geen formeel farmacokinetisch onderzoek naar interacties uitgevoerd. Aangezien monoklonale antilichamen niet worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP)-enzymen of andere geneesmiddelenmetaboliserende enzymen, wordt niet verwacht dat remming of inductie van deze enzymen door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen de farmacokinetiek van tislelizumab zal beïnvloeden.

Het gebruik van systemische corticosteroiden en andere immunosuppressiva bij aanvang, vóór het starten van tislelizumab, met uitzondering van fysiologische doses systemisch corticosteroid (10 mg/dag prednison of equivalent), moet worden vermeden vanwege hun mogelijke invloed op de farmacodynamische activiteit en werkzaamheid. Systemische corticosteroiden en andere immunosuppressiva kunnen echter na het starten met tislelizumab worden gebruikt om immuungerelateerde bijwerkingen te behandelen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Tislelizumab mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen effectieve anticonceptie toepassen, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met tislelizumab noodzakelijk maakt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis tislelizumab effectieve anticonceptie gebruiken (methoden die resulteren in een zwangerschapspercentage van minder dan 1%).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van tislelizumab bij zwangere vrouwen. Op grond van het werkingsmechanisme kan tislelizumab schade toebrengen aan de foetus wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw.

Er zijn geen voortplantingsstudies bij dieren uitgevoerd met tislelizumab. In modellen met zwangere muizen is echter aangetoond dat blokkade van de PD-1/PD-L1-signalering de tolerantie voor de foetus verstoort en leidt tot een verhoogd foetaal verlies.^{5.1}

Van menselijke IgG4 (immunoglobulinen) is bekend dat zij de placentabarière passeren. Daarom kan tislelizumab, een IgG4-variant, mogelijk van de moeder op de zich ontwikkelende foetus worden overgedragen. Vrouwen moeten worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor een foetus.

Tislelizumab mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met tislelizumab noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tislelizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Ook is niet bekend welke effecten het heeft op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen en op de melkproductie.

Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van Tevimbra, moet vrouwen worden geadviseerd geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis Tevimbra.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van tislelizumab op de vruchtbaarheid. Met tislelizumab zijn geen onderzoeken naar de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd. Op basis van een 3 maanden durend onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde dosering waren er geen opmerkelijke effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen bij cynomolgusapen wanneer tislelizumab gedurende 13 weken werd gegeven in doses van 3, 10 of 30 mg/kg om de 2 weken (7 toedieningen) (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tevimbra heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten is vermoeidheid gemeld na toediening van tislelizumab (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van tislelizumab als monotherapie is gebaseerd op gepoolde gegevens van 1.534 patiënten met verschillende tumortypes die om de 3 weken 200 mg tislelizumab kregen. De meest voorkomende bijwerking was anemie (29,2%). De meest voorkomende graad 3/4 bijwerkingen waren anemie (5,0%) en pneumonie (4,2%). Bij 1,17% van de patiënten traden bijwerkingen op die tot de dood leidden. De bijwerkingen die tot de dood leidden, waren pneumonie (0,78%), hepatitis (0,13%), pneumonitis (0,07%), dyspneu (0,07%), verminderde eetlust (0,07%) en trombocytopenie (0,07%). Van de 1.534 patiënten werd 40,1% langer dan 6 maanden aan tislelizumab blootgesteld, en 22,2% langer dan 12 maanden.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gemeld in de gepoolde dataset van patiënten die zijn behandeld met Tevimbra monotherapie (n = 1.534) staan weergegeven in tabel 2. De bijwerkingen zijn gerangschikt naar de systeem/orgaanklassen van MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende frequentie. De overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen met Tevimbra als monotherapie (N = 1.534)

Bijwerkingen	Frequentie categorie (alle graden)
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Pneumonie ¹	Vaak*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Anemie ²	Zeer vaak
Trombocytopenie ³	Vaak*
Neutropenie ⁴	Vaak
Lymfopenie ⁵	Vaak
Endocriene aandoeningen	
Hypothyreoïdie ⁶	Zeer vaak
Hyperthyreoïdie ⁷	Vaak
Thyreoïditis ⁸	Vaak
Bijnierinsufficiëntie ⁹	Soms
Hypofysitis ¹⁰	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Hyperglykemie ¹¹	Vaak
Hyponatriëmie ¹²	Vaak
Hypokaliëmie ¹³	Vaak
Diabetes mellitus ¹⁴	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	
Guillain-Barré-syndroom	Soms**
Oogaandoeningen	
Uveïtis ¹⁵	Soms
Hartaandoeningen	
Myocarditis ¹⁶	Soms
Pericarditis	Zelden
Bloedvataandoeningen	
Hypertensie ¹⁷	Vaak

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Hoesten	Zeer vaak
Dyspneu	Vaak*
Pneumonitis ¹⁸	Vaak*
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Nausea	Vaak
Diarree ¹⁹	Vaak
Stomatitis ²⁰	Vaak
Pancreatitis ²¹	Soms
Colitis ²²	Soms
Lever- en galaandoeningen	
Hepatitis ²³	Vaak*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Rash ²⁴	Zeer vaak
Pruritus	Zeer vaak
Ernstige huidreacties ²⁵	Zelden
Stevens-Johnson-syndroom ²⁶	Niet bekend
Toxische epidermale necrolyse ²⁶	Niet bekend*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Artralgie	Vaak
Myalgie	Vaak
Myositis ²⁷	Soms
Artritis ²⁸	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	
Nefritis ²⁹	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vermoeidheid ³⁰	Zeer vaak
Verminderde eetlust	Zeer vaak*
Onderzoeken	
Aspartaataminotransferase verhoogd	Zeer vaak
Alanineaminotransferase verhoogd	Zeer vaak
Bloedbilirubine verhoogd ³¹	Zeer vaak
Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Vaak
Bloedcreatinine verhoogd	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Infusiegerelateerde reactie ³²	Soms
¹ Pneumonie omvat de voorkeurstermen (PT's) pneumonie, onderste luchtweginfectie, bacteriële onderste luchtweginfectie, bacteriële pneumonie, fungale pneumonie en pneumocystis jirovecii pneumonie. ² Anemie omvat de PT's anemie en hemoglobine verlaagd. ³ Trombocytopenie omvat de PT's trombocytopenie en bloedplaatjes verlaagd. ⁴ Neutropenie omvat de PT's neutropenie en neutrofielen verlaagd. ⁵ Lymfopenie omvat de PT's lymfopenie, lymfocyten verlaagd en lymfocytenpercentage verlaagd. ⁶ Hypothyreoïdie omvat de PT's hypothyreoïdie, vrij thyroxine verlaagd, tri-jodothyronine vrij verlaagd, tri-jodothyronine verlaagd, primaire hypothyreoïdie en thyroxine verlaagd. ⁷ Hyperthyreoïdie omvat de PT's hyperthyreoïdie, bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verlaagd, tri-jodothyronine vrij verhoogd, vrij thyroxine verhoogd, thyroxine verhoogd en tri-jodothyronine verhoogd. ⁸ Thyreoïditis omvat de PT's thyreoïditis, auto-immuunthyreoïditis en thyreoïditis subacuu. ⁹ Bijnierinsufficiëntie omvat de PT's bijnierinsufficiëntie en secundaire bijnierinsufficiëntie. ¹⁰ Hypofysitis omvat de PT hypopituïtarisme. ¹¹ Hyperglykemie omvat de PT's hyperglykemie en bloedglucose verhoogd. ¹² Hyponatriëmie omvat de PT's hyponatriëmie en bloednatrium verlaagd. ¹³ Hypokaliëmie omvat de PT's hypokaliëmie en bloedkalium verlaagd. ¹⁴ Diabetes mellitus omvat de PT's diabetes mellitus, diabetes mellitus type 1 en latente auto-immune diabetes bij volwassenen. ¹⁵ Uveïtis omvat de PT's uveïtis en iritis. ¹⁶ Myocarditis omvat de PT's myocarditis, immuungemedieerde myocarditis en auto-immuunmyocarditis. ¹⁷ Hypertensie omvat de PT's hypertensie, bloeddruk verhoogd en essentiële hypertensie.	

18	Pneumonitis omvat de PT's pneumonitis, immuungemedieerde longziekte, interstitiële longziekte en organiserende pneumonie.
19	Diarree omvat de PT's diarree en frequente darmbewegingen.
20	Stomatitis omvat de PT's stomatitis, mondulceratie en aften.
21	Pancreatitis omvat de PT's amylase verhoogd, lipase verhoogd, pancreatitis en pancreatitis acuut.
22	Colitis omvat de PT's colitis en immuungemedieerde enterocolitis.
23	Hepatitis omvat de PT's hepatitis, leverfunctie afwijkend, immuungemedieerde hepatitis, leverletsel en auto-immunhepatitis.
24	Rash omvat de PT's rash, rash maculo-papulair, eczeem, erythemateuze rash, dermatitis, allergische dermatitis, rash papulair, urticaria, erytheem, huidexfoliatie, geneesmiddeleneruptie, rash vlekkelig, psoriasis, pustuleuze rash, acneïforme dermatitis, rash pruritus, lichenoid keratose, dermatitis van de hand, immuungemedieerde dermatitis, rash folliculair, acute febrile neutrofiele dermatose, erythema nodosum en pemfigoïd.
25	Ernstige huidreactie omvat de PT erythema multiforme.
26	Post-marketing-ervaring
27	Myositis omvat de PT's myositis en immuungemedieerde myositis.
28	Artritis omvat de PT's artritis en immuungemedieerde artritis.
29	Nefritis omvat de PT's nefritis, focale segmentale glomerulosclerose en immuungemedieerde nefritis.
30	Vermoeidheid omvat de PT's vermoeidheid, asthenie, malaise en lethargie.
31	Bloedbilirubine verhoogd omvat de PT's bloedbilirubine verhoogd, bilirubine geconjugeerd verhoogd, bloed bilirubine niet-geconjugeerd verhoogd en hyperbilirubinemie.
32	Infusiegerelateerde reactie omvat de PT's infusiegerelateerde reactie en infusiegerelateerde overgevoeligheidsreactie.
	*inclusief dodelijke uitkomsten
	**frequentie gebaseerd op studies buiten de monotherapie-pool

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De gegevens hieronder reflecteren informatie over significante bijwerkingen van tislelizumab als monotherapie in klinische onderzoeken.

Immuungerelateerde pneumonitis

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad immuungerelateerde pneumonitis op bij 4,3% van de patiënten, waaronder voorvallen van graad 1 (0,3%), graad 2 (2,0%), graad 3 (1,5%), graad 4 (0,3%) en graad 5 (0,2%).

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van het voorval was 3,2 maanden (spreiding: 1,0 dag tot 16,5 maanden), en de mediane duur van begin tot resolutie was 6,1 maanden (spreiding: 1,0+ dag tot 22,8+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 1,8% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 1,8% van de patiënten. Pneumonitis verdween bij 45,5% van de patiënten.

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie, kwam pneumonitis vaker voor bij patiënten met een voorgeschiedenis van eerdere thoracale bestraling (6,3%) dan bij patiënten die geen eerdere thoracale bestraling hadden ondergaan (2,8%).

Immuungerelateerde hepatitis

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad immuungerelateerde hepatitis op bij 1,7% van de patiënten, waaronder voorvallen van graad 1 (0,1%), graad 2 (0,5%), graad 3 (0,9%), graad 4 (0,1%) en graad 5 (0,1%).

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van het voorval was 31,0 dagen (spreiding: 8,0 dagen tot 13,1 maanden), en de mediane duur van begin tot resolutie was 2,0 maanden (spreiding: 1,0+ dag tot 37,9+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,4% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd bij 1,0% van de patiënten onderbroken vanwege immuungerelateerde hepatitis. Hepatitis verdween bij 50,0% van de patiënten.

Immuungerelateerde huidbijwerkingen

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie traden immuungerelateerde huidbijwerkingen op bij 1,8% van de patiënten, waaronder voorvallen van graad 1 (0,4%), graad 2 (0,8%), graad 3 (0,3%) en graad 4 (0,3%).

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van het voorval was 2,5 maanden (spreiding: 7,0 dagen tot 11,6 maanden). De mediane duur van begin tot resolutie was 11,4 maanden (spreiding: 4,0 dagen tot 34,0+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,3% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,5% van de patiënten. Huidbijwerkingen verdwenen bij 51,9% van de patiënten.

Gevallen van SJS en TEN zijn gemeld bij de post-marketing-ervaring, waarvan sommige fataal waren (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Immuungerelateerde colitis

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad immuungerelateerde colitis op bij 0,7% van de patiënten, waaronder voorvallen van graad 2 (0,6%) en graad 3 (0,1%).

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van het voorval was 6,0 maanden (spreiding: 12,0 dagen tot 14,4 maanden), en de mediane duur van begin tot resolutie was 28,0 dagen (spreiding: 9,0 dagen tot 3,6 maanden). Tislelizumab werd bij geen enkele patiënt permanent gestaakt en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,6% van de patiënten. Colitis verdween bij 81,8% van de patiënten.

Immuungerelateerde myositis/rabdomyolyse

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad immuungerelateerde myositis/rabdomyolyse op bij 0,9% van de patiënten, waaronder voorvallen van graad 1 (0,2%), graad 2 (0,3%), graad 3 (0,3%) en graad 4 (0,1%).

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van het voorval was 1,8 maanden (spreiding: 15,0 dagen tot 17,6 maanden), en de mediane duur van begin tot resolutie was 2,1 maanden (spreiding: 5,0 dagen tot 11,2+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,2% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,7% van de patiënten. Myositis/rabdomyolyse verdween bij 57,1% van de patiënten.

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Schildklierandoeningen

Hypothyreoïdie:

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad hypothyreoïdie op bij 7,6% van de patiënten, waaronder voorvallen van graad 1 (1,4%), graad 2 (6,1%) en graad 4 (0,1%).

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van het voorval was 3,7 maanden (spreiding: 0 dagen tot 16,6 maanden) en de mediane duur van begin tot resolutie was 15,2 maanden (spreiding: 12,0 dagen tot 28,6+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd bij geen enkele patiënt permanent gestaakt en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,4% van de patiënten. Hypothyreoïdie verdween bij 31,9% van de patiënten.

Hyperthyreoïdie:

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad hyperthyreoïdie op bij 0,6% van de patiënten, waaronder voorvallen van graad 1 (0,1%) en graad 2 (0,3%).

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van het voorval was 31,0 dagen (spreiding: 19,0 dagen tot 14,5 maanden). De mediane duur van begin tot resolutie was 1,4 maanden (spreiding: 22,0 dagen tot 4,0+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,1% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd bij geen enkele patiënt onderbroken. Hypothyreoïdie verdween bij 80,0% van de patiënten

Thyreoiditis:

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad thyreoiditis op bij 0,8% van de patiënten, waaronder voorvallen van graad 1 (0,2%) en graad 2 (0,6%).

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van het voorval was 2,0 maanden (spreiding: 20,0 dagen tot 20,6 maanden). De mediane duur van begin tot resolutie kon niet worden geëvalueerd op basis van op dat moment beschikbare gegevens (spreiding: 22,0 dagen tot 23,1+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd bij geen enkele patiënt permanent gestaakt en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,1% van de patiënten. Thyreoiditis verdween bij 16,7% van de patiënten

Bijnierinsufficiëntie

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad bijnierinsufficiëntie op bij 0,3% van de patiënten, waaronder voorvallen van graad 2 (0,1%), graad 3 (0,1%) en graad 4 (0,1%).

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van het voorval was 3,1 maanden (spreiding: 1,3 maanden tot 11,6 maanden). De mediane duur van het begin tot resolutie kon op basis van de op dat moment beschikbare gegevens niet worden geëvalueerd (spreiding: 1,0 maand tot 6,5+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd bij geen enkele patiënt permanent gestaakt en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,2% van de patiënten. Bijnierinsufficiëntie verdween bij 25,0% van de patiënten.

Hypofysitis

Bij patiënten behandeld met tislelizumab als monotherapie trad hypopituitarisme (graad 2) op bij 0,1% van de patiënten.

Diabetes mellitus type 1

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad diabetes mellitus type 1 op bij 0,4% van de patiënten, waaronder voorvallen van graad 1 (0,1%) en graad 3 (0,3%).

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van het voorval was 2,5 maanden (spreiding: 33,0 dagen tot 13,8 maanden). De mediane duur van begin tot resolutie kon niet worden geëvalueerd op basis van op dat moment beschikbare gegevens (spreiding: 4,0 dagen tot 19,9+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,1% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,1% van de patiënten. Diabetes mellitus type 1 verdween bij 16,7% van de patiënten.

Immuungerelateerde nefritis en nierdisfunctie

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad immuungerelateerde nefritis en nierdisfunctie op bij 0,7% van de patiënten, waaronder voorvallen van graad 2 (0,3%), graad 3 (0,2%), graad 4 (0,1%) en graad 5 (0,1%).

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van het voorval was 1,2 maanden (spreiding: 3,0 dagen tot 5,8 maanden). De mediane duur van begin tot resolutie was 1,9 maanden (spreiding: 3,0+ dagen tot 16,2+ maanden). + geeft een gecensureerde waarneming aan, met voorvallen die ten tijde van de analyse nog voortduurden. Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,3% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,2% van de patiënten. Immuungerelateerde nefritis en nierdisfunctie verdween bij 50,0% van de patiënten.

Immuungerelateerde myocarditis

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie trad immuungerelateerde myocarditis op bij 0,5% van de patiënten, waaronder voorvallen van graad 1 (0,1%), graad 2 (0,1%), graad 3 (0,2%) en graad 4 (0,1%).

De mediane tijd tussen de eerste dosis en het optreden van het voorval was 1,6 maanden (spreiding: 14,0 dagen tot 6,1 maanden), en de mediane duur van begin tot resolutie was 5,1 maanden (spreiding: 4,0 dagen tot 7,6 maanden). Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,3% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,2% van de patiënten. Myocarditis verdween bij 57,1% van de patiënten.

Infusiegerelateerde reacties

Bij patiënten die werden behandeld met tislelizumab als monotherapie traden infusiegerelateerde reacties op bij 3,5% van de patiënten, waaronder voorvallen van graad 3 (0,3%). Tislelizumab werd permanent gestaakt bij 0,1% van de patiënten en de behandeling met tislelizumab werd onderbroken bij 0,5% van de patiënten.

Laboratoriumafwijkingen

Bij patiënten die met tislelizumab monotherapie werden behandeld, was het aandeel patiënten waarbij ten opzichte van de uitgangswaarde een verandering tot graad 3- of 4-laboratoriumafwijking optrad als volgt: 0,1% voor verhoogde hemoglobine, 4,4% voor verlaagde hemoglobine, 0,9% voor verlaagde leukocyten, 8,5% voor verlaagde lymfocyten, 1,7% voor verlaagde neutrofielen, 1,1% voor verlaagde bloedplaatjes, 2,0% voor verhoogde alanineaminotransferase, 0,4% voor verlaagde albumine, 2,3% voor verhoogde alkalische fosfatase, 3,2% voor verhoogde aspartaataminotransferase, 2,2% voor verhoogde bilirubine, 2,0% voor verhoogde creatinekinase, 0,9% voor verhoogde creatinine, 0,9% voor verhoogd kalium, 2,2% voor verlaagd kalium, 0,1% voor verhoogd natrium, 5,7% voor verlaagd natrium.

Immunogeniciteit

Van de 1.916 patiënten bij wie antilichamen tegen geneesmiddelen (*antidrug antibodies*, ADA) evalueerbaar waren en die werden behandeld met de aanbevolen dosis van 200 mg eenmaal per 3 weken, testte 18,3% van de patiënten positief voor bij de behandeling optredende ADA, en neutraliserende antilichamen (NAbs) werden gedetecteerd bij 0,9% van de patiënten. Uit populatiefarmacokinetische analyse bleek dat de ADA-status een statistisch significante covariabele was voor de klaring; de aanwezigheid van bij de behandeling optredende ADA tegen tislelizumab lijkt echter geen klinisch relevante invloed te hebben op de farmacokinetiek of werkzaamheid.

Onder ADA-evalueerbare patiënten werden de volgende percentages bijwerkingen (AE's) waargenomen voor de ADA-positieve populatie in vergelijking met de ADA-negatieve populatie, respectievelijk: graad ≥ 3 AE's 50,9% vs. 39,3%, ernstige bijwerkingen (SAE's) 37,1% vs. 29,7%, AE's die leidden tot stopzetting van de behandeling 10,8% vs. 10,2%. Patiënten die bij de behandeling optredende ADAs ontwikkelden, hadden bij aanvang over het algemeen slechtere gezondheids- en ziektekenmerken, wat de interpretatie van de veiligheidsanalyse kan vertroebelen. Uit de beschikbare gegevens kunnen geen harde conclusies worden getrokken over mogelijke patronen van bijwerkingen.

Ouderen

In het algemeen werden geen verschillen in veiligheid waargenomen bij monotherapie met tislelizumab tussen patiënten van < 65 jaar en patiënten tussen 65 en 74 jaar. De gegevens voor patiënten van 75 jaar en ouder zijn te beperkt om conclusies te trekken over deze populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met tislelizumab. In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bijwerkingen en moet onmiddellijk een passende symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Monoklonale antilichamen en conjugaten met antilichamen, ATC-code: L01FF09

Werkingsmechanisme

Tislelizumab is een gehumaniseerd immunoglobuline G4 (IgG4)-variant monoklonaal antilichaam tegen PD-1, dat bindt aan het extracellulaire domein van menselijk PD-1. In *in-vitro*-assays met cellen blokkeert tislelizumab competitief de binding van zowel PD-L1 als PD-L2, waarbij PD-1-gemedieerde negatieve signalering wordt geremd en de functionele activiteit in T-cellen wordt verhoogd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Slokdarm-plaveiselcelcarcinoom

BGB-A317-302

BGB-A317-302 was een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, wereldwijd fase III-onderzoek om de werkzaamheid van tislelizumab versus chemotherapie te vergelijken bij patiënten met niet-resectabel, gerecidiveerd, lokaal gevorderd of gemetastaseerd slokdarm-plaveiselcelcarcinoom die progressie vertoonden op of na eerdere systemische behandeling. De patiënten werden in de studie opgenomen ongeacht het PD-L1-expressieniveau van hun tumor. Indien beschikbaar werden de opgeslagen/verse tumorweefselmonsters retrospectief getest op PD-L1-expressiestatus. Expressie van PD-L1 werd beoordeeld in een centraal laboratorium met behulp van de Ventana PD-L1 (SP263)-assay die aankleuring van PD-L1 herkende op zowel tumorcellen als met de tumor geassocieerde immuuncellen.

De studie sloot patiënten met een eerdere behandeling met een anti-PD-1-remmer en tumorinvasie in organen aangrenzend aan het aangedane deel van de slokdarm (bijv. aorta of luchtwegen) uit.

De randomisatie werd gestratificeerd naar geografische regio (Azië [exclusief Japan] versus Japan versus VS/EU), ECOG-PS (0 versus 1) en de chemotherapiekeuze van de onderzoeker (*investigator choice of chemotherapy*, ICC) (paclitaxel versus docetaxel versus irinotecan). De keuze van de ICC werd vóór de randomisatie bepaald door de onderzoeker.

De patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar elke 3 weken behandeling met tislelizumab 200 mg of chemotherapie naar keuze van de onderzoeker (ICC), gekozen uit de volgende, allemaal intraveneus toegediend:

- paclitaxel 135 tot 175 mg/m² op dag 1, om de 3 weken gegeven (ook in doses van 80 tot 100 mg/m² met een wekelijks schema volgens lokale en/of landspecifieke richtlijnen voor de standaard van de zorg), of
- docetaxel 75 mg/m² op dag 1, om de 3 weken gegeven, of
- irinotecan 125 mg/m² op dag 1 en 8, om de 3 weken gegeven.

De patiënten werden behandeld met Tevimbra of met een van de ICC tot progressie van de ziekte, zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST versie 1.1 of tot onaanvaardbare toxiciteit.

De tumoren werden gedurende de eerste 6 maanden om de 6 weken beoordeeld, en daarna om de 9 weken.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de totale overleving (OS) in de intent-to-treat (ITT)-populatie. Secundaire werkzaamheidseindpunten waren de OS in de PD-L1-positieve analyseset (PD-L1-score van visueel geschatte gecombineerde positieve score, nu bekend als *Tumour Area Positivity*-score [TAP] [PD-L1-score] $\geq 10\%$), objectieve-responspercentage (ORR), progressievrije overleving (PFS) en duur van de respons (DoR), zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST v1.1.

In totaal werden 512 patiënten in de studie opgenomen en gerandomiseerd naar tislelizumab (n = 256) of ICC (n = 256; paclitaxel [n = 85], docetaxel [n = 53] of irinotecan [n = 118]). Van de 512 patiënten hadden er 142 (27,7%) PD-L1-score $\geq 10\%$, hadden er 222 (43,4%) PD-L1-score $< 10\%$ en hadden er 148 (28,9%) een onbekende PD-L1-status bij aanvang.

De kenmerken van de onderzoekspopulatie bij aanvang waren: mediane leeftijd 62 jaar (bereik: 35 tot 86), 37,9% 65 jaar of ouder; 84% man; 19% blank en 80% Aziatisch; 25% met een ECOG-PS van 0 en 75% met een ECOG-PS van 1. Vijfennegentig procent van de onderzoekspopulatie had bij aanvang van het onderzoek gemetastaseerde ziekte. Alle patiënten hadden ten minste één voorafgaande chemotherapie tegen kanker gekregen, die voor 97% van de patiënten een op platina gebaseerde combinatiechemotherapie was.

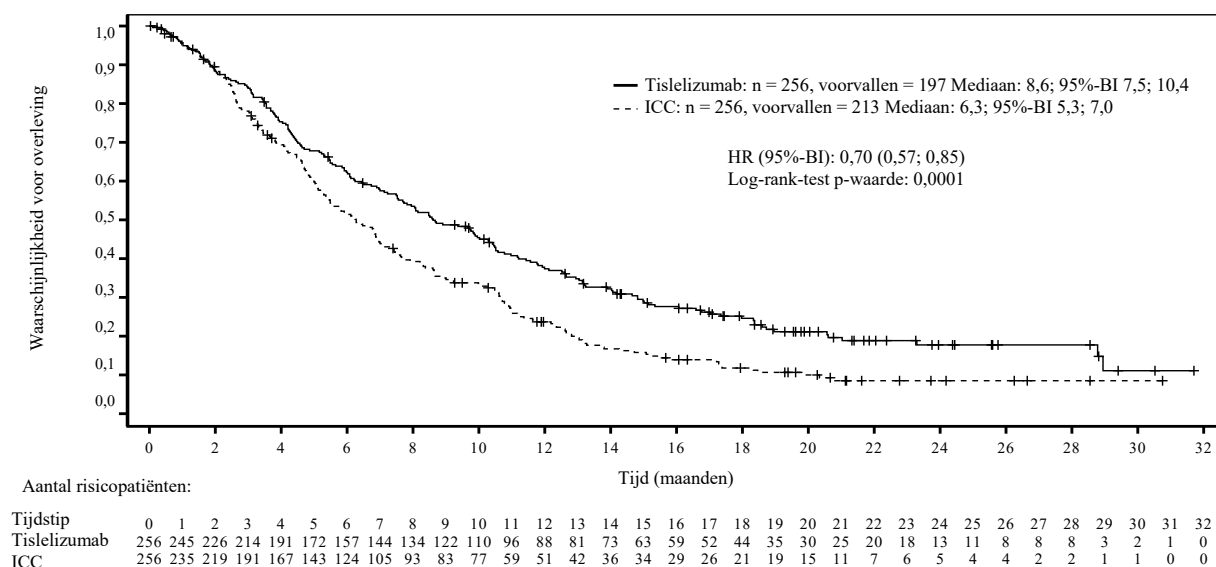
BGB-A317-302 toonde een statistisch significante verbetering van de OS voor patiënten die waren gerandomiseerd naar de tislelizumab-arm in vergelijking met de ICC-arm. De mediane follow-upduur volgens de omgekeerde Kaplan-Meier-methode was 20,8 maanden in de tislelizumab-arm en 21,1 maanden in de ICC-arm.

De werkzaamheidsresultaten staan weergegeven in tabel 3 en figuur 1.

Tabel 3 Werkzaamheidsresultaten in BGB-A317-302

Eindpunt	Tevimbra (N = 256)	Chemotherapie (N = 256)
OS		
Overlijdensgevallen, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Mediaan (maanden) ^a (95%-BI)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Hazardratio (95%-BI) ^b	0,70 (0,57; 0,85)	
p-waarde ^c	p = 0,0001	
PFS beoordeeld door onderzoeker^d		
Ziekteprogressie of overlijden, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Mediaan (maanden) (95%-BI)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Hazardratio (95%-BI)	0,83 (0,67; 1,01)	
ORR met bevestiging door onderzoeker^d		
ORR (%) (95%-BI)	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)
Mediane duur van respons met bevestiging door onderzoeker (maanden) (95%-BI)	10,3 (6,5; 13,2)	6,3 (2,8; 8,5)
OS = totale overleving (<i>overall survival</i>); BI = betrouwbaarheidsinterval; PFS = progressievrije overleving (<i>progression-free survival</i>); ORR = objectieve-responspercentage (<i>objective response rate</i>); CR = complete respons; PR = partiële respons; SD = stabiele ziekte (<i>stable disease</i>)		
^a Geschat met behulp van de Kaplan-Meier-methode.		
^b Gebaseerd op Cox-regressiemodel met behandeling als covariabele en gestratificeerd naar ECOG-status bij aanvang en chemotherapiekeus van de onderzoeker.		
^c Gebaseerd op een eenzijdige log-rank-test gestratificeerd naar ECOG-performancestatus en chemotherapiekeus van de onderzoeker.		
^d Op basis van een ad-hoc-analyse.		

Figuur 1 Kaplan-Meier-plot van OS in BGB-A317-302 (ITT-analyseset)



Werkzaamheid en PD-L1-subgroepen:

In een vooraf gespecificeerde analyse van de OS in de PD-L1-positieve subgroep (PD-L1-score $\geq 10\%$) was de gestratificeerde hazardratio (HR) voor OS 0,49 (95%-BI: 0,33 tot 0,74), met een p-waarde in de eenzijdige gestratificeerde log-rank-test van 0,0003. De mediane overleving was 10,0 maanden (95%-BI: 8,5 maanden tot 15,1 maanden) en 5,1 maanden (95%-BI: 3,8 tot 8,2 maanden) voor respectievelijk de tislelizumab-arm en ICC-arm.

In de PD-L1-negatieve subgroep (PD-L1-score < 10%) was de gestratificeerde HR voor OS 0,83 (95%-BI: 0,62 tot 1,12), met een mediane totale overleving van 7,5 maanden (95%-BI: 5,5 tot 8,9 maanden) en 5,8 maanden (95%-BI: 4,8 tot 6,9 maanden) voor respectievelijk de tislelizumab-arm en ICC-arm.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tislelizumab in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van kwaadaardige neoplasma's (met uitzondering van het centraal zenuwstelsel, hematopoëtische en lymfoïde weefsels) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek (PK) van tislelizumab werd gekarakteriseerd met behulp van populatie-PK-analyse met concentratiegegevens van 2.596 patiënten met gevorderde maligniteiten die doses tislelizumab kregen van 0,5 tot 10 mg/kg om de 2 weken, 2,0 en 5,0 mg/kg om de 3 weken, en 200 mg om de 3 weken.

De tijd tot het bereiken van 90% steady-state-niveau bedraagt ongeveer 84 dagen (12 weken) na doses van 200 mg eenmaal per 3 weken, en de steady-state accumulatieverhouding van tislelizumab-PK-blootstelling is ongeveer 2-voudig.

Absorptie

Tislelizumab wordt intraveneus toegediend en is derhalve onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar.

Distributie

Een populatiefarmacokinetische analyse duidt erop dat het steady-state verdelingsvolume 6,42 l bedraagt, wat typisch is voor monoklonale antilichamen met een beperkte verdeling.

Biotransformatie

Tislelizumab wordt naar verwachting afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren via katabole routes.

Eliminatie

Op basis van populatie-PK-analyse bedroeg de klaring van tislelizumab 0,153 l/dag met een interindividuele variabiliteit van 26,3% en bedroeg de geometrisch gemiddelde terminale halfwaardetijd ongeveer 23,8 dagen met een variatiecoëfficiënt (CV) van 31%.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij de doseringsschema's van 0,5 mg/kg tot 10 mg/kg eenmaal per 2 of 3 weken (inclusief 200 mg eenmaal per 3 weken) werd geconstateerd dat de PK van tislelizumab lineair was en dat de blootstelling proportioneel was aan de dosis.

Speciale populaties

De effecten van verschillende covariabelen op de PK van tislelizumab werden beoordeeld in populatie-PK-analyses. De volgende factoren hadden geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan tislelizumab: leeftijd (bereik 18 tot 90 jaar), gewicht (bereik 32 tot 130 kg), geslacht, ras (blank, Aziatisch en overig), een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), een lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine ≤ 3 maal ULN en elke ASAT), en tumorlast.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke studies met tislelizumab uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. In de populatie-PK-analyses met tislelizumab werden geen klinisch relevante verschillen in de klaring van tislelizumab gevonden tussen patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (CL_{Cr} 60 t/m 89 ml/min, $n = 1.046$) of een matig ernstige nierfunctiestoornis (CL_{Cr} 30 t/m 59 ml/min, $n = 320$) en patiënten met een normale nierfunctie ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1.223$). Lichte en matig ernstige nierfunctiestoornissen hadden geen effect op de blootstelling aan tislelizumab (zie rubriek 4.2). Op basis van het beperkte aantal patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($n = 5$) is het effect van een ernstige nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van tislelizumab niet overtuigend.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke studies met tislelizumab uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. In de populatie-PK-analyses van tislelizumab werden geen klinisch relevante verschillen in de klaring van tislelizumab gevonden tussen patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (bilirubine \leq ULN en ASAT $>$ ULN of bilirubine $> 1,0$ tot $1,5$ x ULN en elke ASAT, $n = 396$) of een matig ernstige leverfunctiestoornis (bilirubine $> 1,5$ tot 3 x ULN en elke ASAT; $n = 12$), vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie (bilirubine \leq ULN en ASAT = ULN, $n = 2.182$) (zie rubriek 4.2). Op basis van het beperkte aantal patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (bilirubine > 3 x ULN en elke ASAT; $n = 2$) is het effect van een ernstige leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van tislelizumab onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxicologisch onderzoeken met herhaalde dosering bij cynomolgusapen, met intraveneuze toediening van de dosis bij doses van 3, 10, 30 of 60 mg/kg om de 2 weken gedurende 13 weken (7 toedieningen) werden geen duidelijke behandelingsgerelateerde toxiciteit of histopathologische veranderingen waargenomen bij doses tot 30 mg/kg om de 2 weken, wat overeenkomt met 4,3 tot 6,6 keer de blootstelling bij mensen bij de klinische dosis van 200 mg.

Met tislelizumab zijn geen onderzoeken naar ontwikkelings- en reproductietoxiciteit of dieronderzoeken naar vruchtbaarheid uitgevoerd.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het carcinogene of genotoxische potentieel van tislelizumab te beoordelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat-dihydraat
Citroenzuur-monohydraat
L-histidinehydrochloride-monohydraat
L-histidine
Trehalose-dihydraat
Polysorbaat 20
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Na opening

Na het openen moet het geneesmiddel onmiddellijk worden verdund en toegediend middels infusie (zie rubriek 6.6 voor instructies over het verdunnen van het geneesmiddel vóór toediening).

Na bereiding van de oplossing voor infusie

Tevimbra bevat geen conserveermiddel. Chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit is aangetoond voor 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. De 24 uur omvatten de gekoelde opslag van de verdunde oplossing (2 °C tot 8 °C) gedurende maximaal 20 uur, de tijd die nodig is om op kamertemperatuur te komen (25 °C of lager) en de tijd om de infusie binnen 4 uur te voltooien.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico op microbiële verontreiniging uitsluit.

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de 'in-use'-bewaartijden en -omstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De verdunde oplossing mag niet worden bevroren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml Tevimbra concentraat wordt geleverd in een transparante injectieflacon van type 1-glas, met een grijze stop van chlorobutyl met FluroTec coating en afsluitdop met een flip-off knop.

Tevimbra is verkrijgbaar in eenheidsverpakkingen met 1 injectieflacon en in multiverpakkingen met 2 (2 verpakkingen van 1) injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De verdunde oplossing voor infusie moet met een aseptische techniek worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Bereiding van de oplossing voor infusie

- Voor elke dosis zijn twee injectieflacons Tevimbra nodig.

- Haal de injectieflacons uit de koelkast en zorg ervoor dat ze niet worden geschud.
- Inspecteer elke injectieflacon voorafgaand aan toediening visueel op vaste deeltjes en verkleuring. Het concentraat is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot enigszins gelige oplossing. Gebruik een injectieflacon niet als de oplossing troebel is of als zichtbare deeltjes of verkleuringen worden waargenomen.
- Keer de injectieflacons voorzichtig om zonder te schudden. Trek de oplossing op uit de twee injectieflacons (in totaal 200 mg in 20 ml) in een spuit en breng deze over in een intraveneuze infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor injectie, om een verdunde oplossing te bereiden met een eindconcentratie variërend van 2 tot 5 mg/ml. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig omkeren om schuimen of overmatige wrijving van de oplossing te voorkomen.

Toediening

- Dien de verdunde Tevimbra-oplossing toe door infusie via een intraveneuze toedieningslijn met een steriel, niet-pyrogeen, laag-eiwitbindend inline- of add-on-filter van 0,2 micron of 0,22 micron met een oppervlakte van ongeveer 10 cm².
- De eerste infusie moet in 60 minuten worden gegeven. Als dit goed wordt verdragen, kunnen volgende infusies in 30 minuten worden toegediend.
- Andere geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig worden toegediend via dezelfde infuuslijn.
- Tevimbra mag niet als een intraveneuze push of eenmalige bolusinjectie worden toegediend.
- De intraveneuze lijn moet aan het eind van de infusie worden doorgespoeld.
- Gooi ongebruikte porties in de injectieflacon weg.
- Tevimbra injectieflacons zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1758/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch
Evert van de Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
Nederland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Tevimbra in elke lidstaat wordt geïntroduceerd, moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde autoriteit overeenstemming bereiken over de inhoud en de vorm van de patiëntenkaart, waarin de communicatiemiddelen, de wijze van distributie en alle andere aspecten van het programma zijn opgenomen.

De patiëntenkaart is erop gericht patiënten bewuster te maken van de tekenen en symptomen die relevant zijn voor de vroegtijdige herkenning/identificatie van mogelijke immuungerelateerde bijwerkingen en hen aan te geven wanneer zij medische hulp moeten inschakelen. De kaart bevat ook de mogelijkheid om de contactgegevens van de arts in te vullen en andere artsen te waarschuwen dat de patiënt met Tevimbra wordt behandeld. Het is de bedoeling dat de patiënt de patiëntenkaart altijd bij zich draagt en aan iedere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg toont die de patiënt kan helpen.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Tevimbra in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers die geacht worden Tevimbra voor te schrijven en te gebruiken, toegang hebben tot de patiëntenkaart of deze ontvangen van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

De patiëntenkaart moet de volgende kernelementen bevatten:

- Beschrijving van de belangrijkste tekenen of symptomen van de immuungerelateerde bijwerkingen (pneumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopathieën, immuungemedieerde huidbijwerkingen, nefritis en andere immuungerelateerde bijwerkingen) en infusiegerelateerde reacties en het belang de behandelend arts onmiddellijk op de hoogte te stellen als zich symptomen voordoen.
- Hoe belangrijk het is niet te proberen zelf symptomen te behandelen zonder eerst een arts te raadplegen.
- Hoe belangrijk het is de patiëntenkaart te allen tijde bij zich te dragen en te tonen bij alle medische bezoeken aan andere zorgverleners dan de voorschrijver (bv. spoedhulpverleners).
- Een waarschuwingsboodschap om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt behandelen op elk moment, ook in noodsituaties, te informeren dat de patiënt met Tevimbra wordt behandeld.
- Een herinnering dat alle bekende of vermoede bijwerkingen (ADR's) ook kunnen worden gemeld aan lokale regelgevende instanties.
- De contactgegevens van hun arts die Tevimbra heeft voorgeschreven.

De patiëntenkaart herinnert patiënten aan de belangrijkste symptomen die onmiddellijk aan de arts moeten worden gemeld.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tevimbra 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie
tislelizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumcitraat-dihydraat, citroenzuur-monohydraat, L-histidine-hydrochloride-monohydraat, L-histidine, trehalose-dihydraat, polysorbaat 20, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon
100 mg/10 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ierland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1758/001

1 injectieflacon

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS MET MULTIVERPAKKINGEN (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tevimbra 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie
tislelizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumcitraat-dihydraat, citroenzuur-monohydraat, L-histidine-hydrochloride-monohydraat, L-histidine, trehalose-dihydraat, polysorbaat 20, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

Multiverpakking: 2 (2 x 1) injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ierland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS VAN DE MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tevimbra 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie
tislelizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumcitraat-dihydraat, citroenzuur-monohydraat, L-histidine-hydrochloride-monohydraat, L-histidine, trehalose-dihydraat, polysorbaat 20, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ierland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tevimbra 100 mg steriel concentraat
tislelizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumcitraat-dihydraat, citroenzuur-monohydraat, L-histidine-hydrochloride-monohydraat, L-histidine, trehalose-dihydraat, polysorbaat 20, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

100 mg/10 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

I.v. na verdunning
Eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BeiGene Ireland Limited

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1758/001

1 injectieflacon

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tevimbra 100 mg concentraat voor oplossing voor infusie tislelizumab

- ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.



Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Het is belangrijk dat u de patiëntenkaart tijdens de behandeling bij u houdt.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Tevimbra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tevimbra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

2.

Tevimbra is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof tislelizumab bevat. Het is een monoklonaal antilichaam, een soort eiwit dat is ontworpen om een specifiek doelwit genaamd 'geprogrammeerde celdood-1-receptor' (*programmed death-1 receptor*, PD-1) in het lichaam te herkennen en zich daaraan te hechten. Deze receptor bevindt zich op de oppervlakte van T-cellen en B-cellen (soorten witte bloedcellen die deel uitmaken van het immuunsysteem, de natuurlijke afweer van het lichaam). Wanneer PD-1 wordt geactiveerd door kankercellen kan het de activiteit van T-cellen uitschakelen. Door PD-1 te blokkeren, verhindert Tevimbra dat uw T-cellen worden uitgeschakeld, wat uw afweersysteem helpt de kanker te bestrijden.

Tevimbra wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van:

- een vorm van slokdarmkanker met de naam slokdarm-plaveiselcelcarcinoom, die is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam, al is behandeld met een antikankertherapie en niet met een operatie kan worden verwijderd.

Heeft u vragen over hoe Tevimbra werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Praat met uw arts als u dit niet zeker weet.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u Tevimbra krijgt toegediend als u een van de volgende aandoeningen heeft of heeft gehad:

- een auto-immuunziekte (een aandoening waarbij het eigen afweersysteem van het lichaam normale cellen aanvalt)
- ontsteking van de lever (hepatitis) of andere leverproblemen
- ontsteking van de nieren (nefritis)
- longontsteking of ontsteking van de longen (pneumonitis)
- ontsteking van de dikke darm (colitis)
- ernstige huiduitslag
- problemen met hormoonproducerende klieren (waaronder de bijnier, de hypofyse en de schildklier)
- diabetes mellitus type 1
- een transplantatie van een vast orgaan
- een reactie door een infuus

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, of als u het niet zeker weet, raadpleeg dan uw arts voordat u Tevimbra krijgt toegediend.

Let op voor ernstige bijwerkingen

Tevimbra kan ernstige bijwerkingen hebben, die soms levensbedreigend kunnen worden en tot de dood kunnen leiden. Vertel het uw arts onmiddellijk als u tijdens de behandeling met Tevimbra een van deze ernstige bijwerkingen krijgt:

- ontsteking van de lever (hepatitis) of andere leverproblemen
- ontsteking van de nieren (nefritis)
- ontsteking van de longen (pneumonitis)
- ontsteking van de dikke darm (colitis)
- ernstige huidbijwerkingen (waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN)): u kunt dan last hebben van koorts, griepachtige klachten, huiduitslag, jeuk, blaren op de huid of zweertjes in de mond of op andere vochtige oppervlakken
- problemen met hormoonproducerende klieren (in het bijzonder de bijnier, de hypofyse of de schildklier): u kunt dan last hebben van een snelle hartslag, extreme vermoeidheid, gewichtstoename of gewichtsverlies, duizeligheid of flauwvallen, haaruitval, het koud hebben, verstopping, hoofdpijn die niet overgaat of ongewone hoofdpijn
- diabetes mellitus type 1
- een reactie door een infuus
- ontsteking van de spieren (myositis)
- ontsteking van de hartspier (myocarditis)
- ontsteking van de gewrichten (artritis)
- ontstekingsaandoening die spierpijn en stijfheid veroorzaakt, vooral in de schouders en heupen (polymyalgia rheumatica): u kunt dan last hebben van pijn in de schouders, nek, bovenarmen, billen, heupen of dijen, stijfheid in de getroffen gebieden, pijn of stijfheid in de polsen, ellebogen of knieën
- ontsteking van het hartzakje (pericarditis)
- ontsteking van de zenuwen: u kunt dan last hebben van pijn, zwakte en verlamming in de ledematen (Guillain-Barré-syndroom)

- Lees rubriek 4 ("Mogelijke bijwerkingen") voor meer informatie over de verschijnselen van de bovenstaande bijwerkingen. Praat met uw arts als u vragen heeft of zich zorgen maakt.

Patiëntenkaart

Belangrijke informatie uit deze bijsluiter vindt u ook in de patiëntenkaart die u van uw arts heeft gekregen. Het is belangrijk dat u de patiëntenkaart altijd bij u draagt en deze laat zien aan een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg als u klachten en verschijnselen heeft die kunnen wijzen op bijwerkingen die te maken hebben met een veranderde afweer (hierboven vermeld onder "Let op voor ernstige bijwerkingen"). Dat is nodig voor een snelle diagnose en de juiste behandeling.

Controle tijdens uw behandeling met Tevimbra

Uw arts zal voor en tijdens de behandeling regelmatig onderzoeken uitvoeren (onderzoek van uw leverfunctie, nierfunctie, radiografische beeldvorming).

Uw arts zal ook voor en tijdens de behandeling met Tevimbra routine-bloedonderzoek doen om het suiker- en hormoongehalte in uw bloed te controleren. Dit is omdat Tevimbra effect kan hebben op de hoeveelheid suiker en hormonen in uw bloed.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Tevimbra mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tevimbra nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen en geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Vertel het uw arts in het bijzonder als u geneesmiddelen gebruikt die uw afweersysteem onderdrukken, waaronder corticosteroiden (zoals prednison). Dit is omdat deze geneesmiddelen de werking van Tevimbra kunnen verstoren. Maar als u met de behandeling met Tevimbra bent begonnen, kan uw arts u wel corticosteroiden geven om eventuele bijwerkingen te verminderen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend.

U mag Tevimbra niet toegediend krijgen als u zwanger bent, tenzij uw arts u dat uitdrukkelijk voorschrijft. De effecten van Tevimbra bij zwangere vrouwen zijn niet bekend, maar het is mogelijk dat de werkzame stof, tislelizumab, schadelijk kan zijn voor een ongeboren baby.

- Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken zolang u wordt behandeld met Tevimbra en nog ten minste 4 maanden na de laatste dosis Tevimbra.
- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden, vertel dit dan aan uw arts.

Het is niet bekend of Tevimbra in de moedermelk terechtkomt. Een risico voor de zuigeling die borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Geeft u borstvoeding, vertel dit dan aan uw arts. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Tevimbra en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis Tevimbra.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Tevimbra heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Als u zich moe of zwak voelt, kunnen dat bijwerkingen van Tevimbra zijn. Rijd niet en gebruik geen machines nadat u Tevimbra heeft gekregen, tenzij u zeker weet dat u zich goed voelt.

Tevimbra bevat natrium

Vertel het uw arts als u een natriumarm (zoutarm) dieet volgt voordat u Tevimbra krijgt. Dit middel bevat 1,6 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per ml concentraat. Een enkelvoudige infusie met Tevimbra bevat 32 mg natrium in twee injectieflacons met 10 ml. Dit komt overeen met 1,6% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

U krijgt Tevimbra in een ziekenhuis of kliniek onder toezicht van een ervaren arts.

- De gebruikelijke dosis Tevimbra is 200 mg, om de 3 weken toegediend via intraveneuze infusie (infuus in een ader).

- De eerste dosis Tevimbra wordt door een infusie toegediend, over een periode van 60 minuten. Als u de eerste dosis goed verdraagt, kan de volgende infusie worden gegeven over een periode van 30 minuten.
- Uw arts beslist hoeveel behandelingen u nodig heeft.

Als u een dosis Tevimbra mist

- Bel uw arts onmiddellijk om uw afspraak te verzetten.
- Het is heel belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel mist.

Als u stopt met de behandeling met dit middel

Stoppen met uw behandeling kan het effect van het geneesmiddel stoppen. Stop niet met de behandeling met Tevimbra, tenzij u dit met uw arts heeft besproken.

Heeft u nog andere vragen over uw behandeling of het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen van Tevimbra kunnen ernstig zijn (zie de lijst onder "Let op voor ernstige bijwerkingen" in rubriek 2 van deze bijsluiter). Als u een van deze ernstige bijwerkingen ervaart, **vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.**

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij gebruik van Tevimbra alleen:

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Onderactieve schildklier, die vermoeidheid, gewichtstoename, huid- en haarveranderingen kan veroorzaken (hypothyreoïdie)
- Hoest
- Uitslag
- Jeuk (pruritus)
- Vermoeidheid
- Verminderde eetlust
- Zwakte, spontane bloedingen of blauwe plekken en frequente infecties, koorts, rillingen en keelpijn (anemie)
- Hoge bloedspiegel van bilirubine, een afbraakproduct van rode bloedcellen, die geelverkleuring van de huid en ogen kan veroorzaken, wat wijst op leverproblemen
- Verhoogde bloedspiegel van het leverenzym aspartaataminotransferase
- Verhoogde bloedspiegel van het leverenzym alanineaminotransferase

Vaak (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Longontsteking
- Diarree
- Misselijkheid
- Spontane bloedingen of kneuzingen (trombocytopenie)
- Frequentie infecties, koorts, rillingen, keelpijn of zweertjes in de mond als gevolg van infecties (neutropenie of lymfopenie)
- Zich misselijk voelen, overgeven, verlies van eetlust, pijn aan de rechterkant van uw maag, geel worden van uw huid of van uw oogwit, slaperigheid, donker gekleurde urine, makkelijker dan normaal bloeden of blauwe plekken krijgen – mogelijke verschijnselen van leverproblemen (leverontsteking)
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Spierpijn (myalgie)

- Kortademigheid, hoesten of pijn op de borst – mogelijke verschijnselen van longproblemen (longontsteking)
- Vermoeidheid, zwelling onder in de hals, pijn voor in de keel – mogelijke verschijnselen van problemen met de schildklier (schildklierontsteking)
- Verhoogde bloedsuikerspiegel, dorst, droge mond, vaker moeten plassen, vermoeidheid, toegenomen eetlust met gewichtsverlies, verwardheid, misselijkheid, overgeven, naar fruit ruikende adem, moeite met ademen en droge of blozende huid – mogelijke verschijnselen van een hoog suikergehalte van uw bloed
- Moeheid, verwardheid, spierspasmen, stuipen (hyponatriëmie)
- Spierzwakte, spierspasmen, abnormaal hartritme (hypokaliëmie)
- Overactieve schildklier, wat hyperactiviteit, zweten, gewichtsverlies en dorst kan veroorzaken (hyperthyreoïdie)
- Moeilijk ademen (dyspneu)
- Verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- Aften of zweren met ontsteking van het tandvlees (stomatitis)
- Verhoogde bloedspiegel van het leverenzym alkalische fosfatase
- Hoge bloedspiegel van het enzym creatinekinase
- Hoge bloedspiegel van creatinine

Soms (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Veranderingen in de hoeveelheid of de kleur van de urine, pijn bij het plassen, pijn rond de nieren – mogelijke verschijnselen van nierproblemen (nierontsteking)
- Diarree of meer stoelgang dan normaal, zwarte teerachtige, kleverige ontlasting, bloed of slijm in de ontlasting, hevige pijn of gevoeligheid in de buik – mogelijke verschijnselen van darmproblemen (darmontsteking)
- Hevige pijn in de bovenbuik, misselijkheid, overgeven, koorts, gevoelige buik – mogelijke verschijnselen van problemen met de alveesklier (alveesklierontsteking)
- Hoge bloedsuikerspiegel, meer honger of dorst hebben dan normaal, vaker plassen dan normaal – mogelijke verschijnselen van diabetes mellitus (suikerziekte)
- Pijn, stijfheid, zwakte van de spieren, pijn op de borst of ernstige vermoeidheid – mogelijke verschijnselen van spierproblemen (spierontsteking)
- Pijn op de borst, snelle of abnormale hartslag, kortademigheid in rust of tijdens activiteit, vochtophoping met zwelling van de benen, enkels en voeten, vermoeidheid – mogelijke verschijnselen van hartspierproblemen (ontsteking van de hartspier)
- Pijn, stijfheid, zwelling of roodheid van de gewrichten, verminderde beweeglijkheid in de gewrichten – mogelijke verschijnselen van gewrichtsproblemen (artritis)
- Rode ogen, pijn en zwelling van het oog – mogelijke verschijnselen van problemen met de middelste oogvlies (de uvea), de laag onder het oogwit (uveïtis)
- Bijnierinsufficiëntie (aandoening waarbij de bijnieren niet genoeg van bepaalde hormonen aanmaken)
- Ontsteking van de zenuwen: u kunt last krijgen van pijn, zwakte en verlamming in de ledematen (Guillain-Barré-syndroom)
- Rillen of beven, jeuk of huiduitslag, blozen, kortademigheid of een piepende ademhaling, duizeligheid of koorts die kunnen optreden tijdens de infusie of binnen 24 uur na de infusie – mogelijke verschijnselen van een reactie door het infuus
- Lage bloedspiegel van leukocyten
- Hoge bloedspiegels van hemoglobine, kalium en natrium
- Lage bloedspiegel van albumine

Zelden (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Pijn op de borst, koorts, hoesten, hartkloppingen – mogelijke verschijnselen van problemen met het vlies rond het hart (ontsteking van het hartzakje)
- Vaak hoofdpijn, veranderingen in het gezichtsvermogen (slecht zien of dubbel zien), vermoeidheid en/of zwakte, verwardheid, verlaagde bloeddruk, duizeligheid – mogelijke verschijnselen van hypofyseproblemen (hypofyseontsteking)
- Jeukende of schilferende huid, huidzweertjes – mogelijke verschijnselen van ernstige huidbijwerkingen

Het gebruik van Tevimbra moet worden gestopt en er moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen als u een van de volgende verschijnselen opmerkt:

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Roodachtige, niet verheven, doelwitachtige of cirkelvormige plekken op de romp, vaak met centrale blaren, huidschilfering, zweren in mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Deze ernstige huiduitslag kan voorafgegaan worden door koorts en griepachtige symptomen (SJS of TEN).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Uw arts, apotheker of verpleegkundige is verantwoordelijk voor de bewaring van dit geneesmiddel en het juist afvoeren van ongebruikt product. De volgende informatie is bedoeld voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Tevimbra bevat geen conserveermiddel. Chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit is aangetoond voor 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. De 24 uur omvatten de gekoelde opslag van de verdunde oplossing (2 °C tot 8 °C) gedurende maximaal 20 uur, de tijd die nodig is om op kamertemperatuur te komen (25 °C of lager) en de tijd om de infusie binnen 4 uur te voltooien.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico op microbiële verontreiniging uitsluit.

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de 'in-use'-bewaartijden en omstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De verdunde oplossing mag niet worden bevroren.

Bewaar geen ongebruikte delen van de infuusoplossing voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tislelizumab. Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg tislelizumab.
- Elke injectieflacon bevat 100 mg tislelizumab in 10 ml concentraat.

De andere stoffen in dit middel zijn natriumcitraat-dihydraat (zie rubriek 2, "Tevimbra bevat natrium"), citroenzuur-monohydraat, L-histidine-hydrochloride-monohydraat, L-histidine, trehalose-dihydraat, polysorbaat 20, water voor injecties.

Hoe ziet Tevimbra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tevimbra concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot enigszins gelige oplossing.

Tevimbra is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon en in multiverpakkingen met 2 (2 verpakkingen van 1) injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch
Evert van de Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Tevimbra injectieflacons zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Elke injectieflacon bevat 100 mg tislelizumab.

De verdunde oplossing voor infusie moet met een aseptische techniek worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Bereiding van de oplossing voor infusie

- Voor elke dosis zijn twee injectieflacons Tevimbra nodig.
- Haal de injectieflacons uit de koelkast en zorg ervoor dat ze niet worden geschud.
- Inspecteer elke injectieflacon voorafgaand aan toediening visueel op vaste deeltjes en verkleuring. Het concentraat is een heldere tot licht opalescente, kleurloze tot enigszins gelige oplossing. Gebruik een injectieflacon niet als de oplossing troebel is of als zichtbare deeltjes of verkleuringen worden waargenomen.
- Keer de injectieflacons voorzichtig om zonder te schudden. Trek de oplossing op uit de twee injectieflacons (in totaal 200 mg in 20 ml) in een spuit en breng deze over in een intraveneuze infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor injectie, om een verdunde oplossing te bereiden met een eindconcentratie variërend van 2 tot 5 mg/ml. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig omkeren om schuimen of overmatige wrijving van de oplossing te voorkomen.

Toediening

- Dien de verdunde Tevimbra-oplossing toe door infusie via een intraveneuze toedieningslijn met een steriel, niet-pyrogeen, laag-eiwitbindend inline- of add-on-filter van 0,2 micron of 0,22 micron met een oppervlakte van ongeveer 10 cm².
- De eerste infusie moet in 60 minuten worden gegeven. Als dit goed wordt verdragen, kunnen volgende infusies in 30 minuten worden toegediend.
- Andere geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig worden toegediend via dezelfde infuuslijn.
- Tevimbra mag niet als een intraveneuze push of eenmalige bolusinjectie worden toegediend.
- Tevimbra bevat geen conserveermiddel. Chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit is aangetoond voor 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. De 24 uur omvatten de gekoelde opslag van de verdunde oplossing (2 °C tot 8 °C) gedurende maximaal 20 uur, de tijd die nodig is om op kamertemperatuur te komen (25 °C en lager) en de tijd om de infusie binnen 4 uur te voltooien. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico op microbiële verontreiniging uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de 'in-use'-bewaartijden en omstandigheden onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.
- De verdunde oplossing mag niet worden bevroren.
- Gooi ongebruikte porties in de injectieflacon weg.
- De intraveneuze lijn moet aan het eind van de infusie worden doorgespoeld.
- Tevimbra injectieflacons zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.