

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tevimbra 100 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de tislelizumab.

Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de tislelizumab (100 mg/10 ml).

Tislelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado variante de la inmunoglobulina G4 (IgG4) Fc modificado mediante ingeniería genética producido en células de ovario de hámster chino.

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 0,069 mmol (o 1,6 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)

Solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarillenta.

La solución tiene un pH aproximado de 6,5 y una osmolalidad de aproximadamente 270 a 330 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Tevimbra en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso cuyo tumor exprese PD-L1 en ≥ 50 % de las células tumorales, sin mutaciones positivas de EGFR o de ALK, y que tengan:

- CPNM localmente avanzado y que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o
- CPNM metastásico.

Tevimbra en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM escamoso que tengan:

- CPNM localmente avanzado y que no sean candidatos a resección quirúrgica o quimiorradiación basada en platino, o
- CPNM metastásico.

Tevimbra en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de tratamiento previo basado en platino. Los pacientes con CPNM con EGFR mutado o ALK positivo deben haber recibido también terapias dirigidas antes de recibir tislelizumab.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

Tevimbra en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CCEE irreseccable, localmente avanzado o metastásico, tras quimioterapia previa basada en platino.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Tevimbra lo debe iniciar y supervisar médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Es necesario evaluar a los pacientes con CPNM_no escamoso para un tratamiento basado en la expresión de PD-L1 en las células tumorales confirmada mediante una prueba con un producto sanitario para diagnóstico *in vitro* certificado (ver sección 5.1).

Posología

Tevimbra en monoterapia

La dosis recomendada de Tevimbra es de 200 mg administrados por perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tevimbra en tratamiento combinado

La dosis recomendada de Tevimbra es de 200 mg administrados por perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas, en combinación con quimioterapia.

Cuando Tevimbra y la quimioterapia se administran el mismo día, Tevimbra debe administrarse antes de la quimioterapia. Es necesario consultar la posología en la ficha técnica (FT) del medicamento quimioterápico, así como las recomendaciones sobre el uso de corticosteroides como medicación previa para prevenir las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

Duración del tratamiento

Los pacientes deben recibir tratamiento con Tevimbra hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Retraso o suspensión de la dosis (ver también la sección 4.4)

No se recomiendan reducciones de dosis de Tevimbra en monoterapia o en combinación. Se debe retirar o suspender el tratamiento con Tevimbra tal como se describe en la Tabla 1.

En la sección 4.4 se describen las directrices detalladas para el manejo de reacciones adversas inmunorrelacionadas.

Tabla 1 Modificaciones recomendadas para el tratamiento con Tevimbra

Reacciones adversas inmunorrelacionadas	Gravedad¹	Modificación del tratamiento con Tevimbra
Neumonitis	Grado 2	Suspender ^{2,3}
	Grado 2 recurrente; grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente ³
Hepatitis	ALT o AST >3 a 8 x LSN o bilirrubina total >1,5 a 3 x LSN	Suspender ^{2,3}
	ALT o AST >8 x LSN o bilirrubina total >3 x LSN	Interrumpir de forma permanente ³
Erupción	Grado 3	Suspender ^{2,3}
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ³
Reacciones adversas cutáneas graves (RACGs)	Sospecha de RACGs, incluyendo SSJ o NET	Suspender ^{2,3} En caso de sospecha de SSJ o NET, no reiniciar a menos que se haya descartado SSJ/NET en consulta con el especialista adecuado.
	RACGs confirmada, incluyendo SSJ o NET	Interrumpir de forma permanente
Colitis	Grado 2 o 3	Suspender ^{2,3}
	Grado 3 recurrente; grado 4	Interrumpir de forma permanente ³
Miositis/rabdomiólisis	Grado 2 o 3	Suspender ^{2,3}
	Grado 3 recurrente; grado 4	Interrumpir de forma permanente ³
Hipotiroidismo	Grado 2, 3 o 4	El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de sustitución sin interrumpir el tratamiento.
Hipertiroidismo	Grado 3 o 4	Suspender ² Para grado 3 o 4 que ha mejorado a grado ≤ 2 y está controlado con tratamiento antitiroideo, se puede considerar la continuación de Tevimbra, si está indicado, después de la reducción gradual de corticosteroides. De lo contrario, se debe suspender el tratamiento.
Insuficiencia suprarrenal	Grado 2	Considerar la retirada del tratamiento hasta que se controle con THS.
	Grado 3 o 4	Suspender ² Para grado 3 o 4 que ha mejorado a grado ≤ 2 y está controlado con THS, se puede considerar la continuación de Tevimbra después de la reducción gradual de corticosteroides, si está indicado. De lo contrario, se debe suspender el tratamiento. ³
Hipofisitis	Grado 2	Considerar la suspensión del tratamiento hasta que se controle con THS.
	Grado 3 o 4	Suspender ^{2,3} Para grado 3 o 4 que ha mejorado a grado ≤ 2 y está controlado con THS se puede considerar, si está indicado, la continuación de Tevimbra después de la reducción gradual de corticosteroides. De lo contrario, se debe suspender el tratamiento. ³

Diabetes mellitus tipo 1	Diabetes mellitus tipo 1 asociada con hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucosa >250 mg/dl o >13.9 mmol/l) o asociada con cetoacidosis	Suspender Para grado 3 o 4 que ha mejorado a grado ≤ 2 con tratamiento con insulina, se puede considerar, si está indicado, la continuación de Tevimbra cuando se alcance el control metabólico. De lo contrario, se debe suspender el tratamiento.
Nefritis con insuficiencia renal	Grado 2 (creatinina $>1,5$ a 3 x valor inicial o $>1,5$ a 3 x LSN)	Suspender ^{2,3}
	Grado 3 (creatinina >3 x valor inicial o >3 a 6 x LSN) o grado 4 (creatinina >6 x LSN)	Interrumpir de forma permanente ³
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Interrumpir de forma permanente ³
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^{2,3}
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente ³
Pancreatitis	Pancreatitis de grado 3 o aumentos de amilasa o lipasa plasmáticas de grado 3 o 4 (>2 x LSN)	Suspender ^{2,3}
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ³
Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas	Grado 3	Suspender ^{2,3}
	Grado 3 recurrente; grado 4	Interrumpir de forma permanente ³
Otras reacciones adversas al fármaco		
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1	Considerar la medicación previa como profilaxis de las reacciones de la perfusión subsiguiente. Reducir la tasa de perfusión un 50%.
	Grado 2	Interrumpir la perfusión. Reanudar la perfusión si se ha resuelto o ha disminuido a grado 1, y reducir la tasa de perfusión un 50%.
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente
<p>ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, THS= terapia hormonal de sustitución, SSJ = síndrome de Stevens-Johnson, NET = necrólisis epidérmica tóxica, LSN = límite superior de normalidad</p> <p>¹ Grados de toxicidad según el “Common Terminology Criteria for Adverse Events” del National Cancer Institute Versión 4.0 (NCICTCAE v4.0). El grado de hipofisitis según NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Reanudar en pacientes con resolución completa o parcial (grado 0 a 1) después de la reducción gradual de corticosteroides durante al menos 1 mes. Interrumpir de forma permanente si no existe una resolución completa o parcial tras 12 semanas después de iniciar los corticosteroides o incapacidad de reducir prednisona a ≤ 10 mg/día (o equivalente) en el transcurso de las 12 semanas de iniciar los corticosteroides.</p> <p>³ Se recomienda una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido por una reducción de dosis a ≤ 10 mg/día (o equivalente) durante al menos 1 mes, excepto para neumonitis, en que se recomienda la dosis inicial de 2 a 4 mg/kg/día.</p>		

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tevimbra en pacientes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis para pacientes de ≥ 65 años de edad (ver sección 4.8).

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para realizar recomendaciones de dosis en esta población (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Los datos en pacientes con insuficiencia hepática grave son demasiado limitados para realizar recomendaciones de dosis en esta población (ver sección 5.2).

Forma de administración

Tevimbra es sólo para vía intravenosa. Se debe administrar como una perfusión y no como una perfusión intravenosa rápida o inyección única en bolo. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

La primera perfusión se debe administrar durante 60 minutos. Si es bien tolerada, las siguientes perfusiones se pueden administrar en 30 minutos. La perfusión se debe administrar mediante una vía intravenosa que contenga un filtro estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas, de 0,2 o 0,22 micras, en la vía o como filtro adicional.

No se deben mezclar otros medicamentos ni administrar de forma conjunta a través de la misma vía de perfusión.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Tarjeta de información para el paciente

Los pacientes tratados con Tevimbra deben recibir la Tarjeta de información para el Paciente para informarse acerca de los riesgos de reacciones adversas inmunorrelacionadas durante el tratamiento con Tevimbra (ver también el Prospecto).

El médico prescriptor debe comentar con el paciente los riesgos de reacciones adversas inmunorrelacionadas durante el tratamiento con Tevimbra.

Reacciones adversas inmunorrelacionadas

Durante el tratamiento con tislelizumab se han notificado reacciones adversas inmunorrelacionadas, incluyendo casos mortales (ver sección 4.8). La mayoría de estos acontecimientos mejoraron con la interrupción de tislelizumab, la administración de corticosteroides y/o tratamientos de soporte. También se han notificado reacciones adversas inmunorrelacionadas después la última dosis de tislelizumab. Pueden presentarse simultáneamente reacciones adversas inmunorrelacionadas que afectan a más de un sistema orgánico.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunorrelacionadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas, incluyendo la infección. En función de la gravedad de la reacción adversa, se debe suspender tislelizumab y se deben administrar corticosteroides (ver sección 4.2). En base a los datos limitados obtenidos de los estudios clínicos, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes en los que las reacciones adversas inmunorrelacionadas no se controlan con el uso de corticosteroides (ver secciones 4.2 y 4.8). Tras la mejoría a grado ≤ 1 , se debe iniciar la reducción gradual de dosis de corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes.

Neumonitis inmunorrelacionada

Se ha notificado neumonitis inmunorrelacionada en pacientes que recibieron tislelizumab, incluyendo casos mortales. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de neumonitis en los pacientes. Se debe evaluar a los pacientes en los que se sospecha neumonitis con imágenes radiográficas y descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

Se debe tratar a los pacientes con neumonitis inmunorrelacionadas según las modificaciones del tratamiento recomendadas en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Hepatitis inmunorrelacionada

Se ha notificado hepatitis inmunorrelacionada en pacientes tratados con tislelizumab, incluyendo casos mortales. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de hepatitis y cambios en la función hepática en los pacientes. Se debe controlar la función hepática al inicio y periódicamente durante el tratamiento.

Se debe tratar a los pacientes con hepatitis inmunorrelacionadas según las modificaciones del tratamiento recomendadas en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Reacciones cutáneas inmunorrelacionadas

Se ha notificado erupción cutánea o dermatitis inmunorrelacionada en pacientes tratados con tislelizumab. Se debe controlar a los pacientes para sospechas de reacciones cutáneas y se deben excluir otras causas. Según la gravedad de las reacciones adversas cutáneas, se debe suspender tislelizumab o interrumpirlo de forma permanente según está recomendado en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACGs) como eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes tratados con tislelizumab (ver sección 4.8). Se debe controlar la aparición de signos o síntomas de RACGs en los pacientes (p.ej. un pródromo de fiebre, síntomas gripales, lesiones mucosas o erupción cutánea progresiva) y se deben excluir otras causas. En caso de sospecha de RACG, se debe suspender tislelizumab y se debe derivar al especialista para su valoración y tratamiento. Si se confirma que es una RACG, se debe interrumpir tislelizumab de forma permanente (ver sección 4.2).

Colitis inmunorrelacionada

Se ha notificado colitis inmunorrelacionada, frecuentemente asociada a diarrea, en pacientes tratados con tislelizumab. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de colitis en los pacientes. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

Los pacientes con colitis inmunorrelacionada se deben tratar según las modificaciones del tratamiento recomendadas en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Endocrinopatías inmunorrelacionadas

Se han notificado endocrinopatías inmunorrelacionadas, incluyendo alteraciones tiroideas, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus tipo 1, en pacientes tratados con tislelizumab. Estos pueden requerir tratamiento de soporte, dependiendo de la alteración endocrina específica. Puede ser necesario el tratamiento a largo plazo con terapia hormonal sustitutiva (THS) en casos de endocrinopatías inmunorrelacionadas.

Los pacientes con endocrinopatías inmunorrelacionadas se deben tratar según las modificaciones del tratamiento recomendadas en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Alteraciones tiroideas

Se han notificado alteraciones tiroideas, incluyendo tiroiditis, hipotiroidismo e hipertiroidismo, en pacientes tratados con tislelizumab. Se debe controlar a los pacientes (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado en base a la evaluación clínica) para detectar cambios en la función tiroidea y signos y síntomas de alteraciones tiroideas. El hipotiroidismo se puede manejar con THS sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede tratar sintomáticamente (ver sección 4.2).

Insuficiencia suprarrenal

Se ha notificado insuficiencia suprarrenal en pacientes tratados con tislelizumab. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal en los pacientes. Se debe considerar el control de la función suprarrenal y de los niveles hormonales. Se deben administrar corticosteroides y THS según esté clínicamente indicado (ver sección 4.2).

Hipofisitis

Se ha notificado hipofisitis en pacientes tratados con tislelizumab. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de hipofisitis/hipopituitarismo en los pacientes. Se debe considerar el control de la función hipofisaria y de los niveles hormonales. Se debe administrar corticosteroides y THS según esté clínicamente indicado (ver sección 4.2).

Diabetes mellitus tipo 1

Se ha notificado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes tratados con tislelizumab. Se debe controlar la aparición de hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes en los pacientes. Se debe administrar insulina para la diabetes tipo 1. En pacientes con hiperglucemia grave o cetoacidosis (grado ≥ 3), se debe suspender tislelizumab y se debe administrar tratamiento antihiper glucémico (ver sección 4.2). Se puede reiniciar el tratamiento con tislelizumab cuando se alcance el control metabólico.

Nefritis con alteración renal inmunorrelacionada

Se han notificado casos de nefritis inmunorrelacionada con alteración renal en pacientes tratados con tislelizumab. Se debe controlar los cambios en la función renal (aumento de creatinina sérica) en los pacientes, y se deben excluir otras posibles causas de alteración renal.

Los pacientes con nefritis con alteración renal inmunorrelacionada se deben tratar según las modificaciones del tratamiento recomendadas en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas

Se notificaron otras reacciones adversas inmunorrelacionadas clínicamente importantes con tislelizumab: miositis, miocarditis, artritis, polimialgia reumática, pericarditis y síndrome de Guillain-Barré (ver sección 4.8).

Los pacientes con otras reacciones adversas inmunorrelacionadas se deben tratar según las modificaciones de tratamiento recomendadas en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Rechazo de trasplante de órgano sólido

En la experiencia poscomercialización se ha notificado rechazo de trasplante de órgano sólido en pacientes tratados con inhibidores de PD-1. El tratamiento con tislelizumab puede aumentar el riesgo de rechazo de trasplante de órgano sólido en los pacientes receptores. En estos pacientes, se debe considerar el beneficio del tratamiento frente al riesgo de un posible rechazo de órgano.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones graves relacionadas con la perfusión (grado 3 o superior) en pacientes tratados con tislelizumab (ver sección 4.8). Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión en los pacientes.

Las reacciones relacionadas con la perfusión se deben manejar tal como se recomienda en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Pacientes excluidos de los ensayos clínicos

Los pacientes que se encontraban en alguna de estas situaciones se excluyeron de los ensayos clínicos: puntuación inicial de ECOG mayor o igual a 2; metástasis cerebral o leptomeningea activa; enfermedad autoinmune activa o antecedentes de enfermedad autoinmune que puede reaparecer; cualquier condición que requiera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg/día de prednisona o equivalente) o con otros inmunosupresores en los 14 días anteriores al tratamiento del estudio; VIH activo o no tratado; portadores de hepatitis B o hepatitis C no tratados; antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial; administración de una vacuna viva en los 14 días anteriores al tratamiento del estudio; infección que requiere tratamiento sistémico en los 14 días anteriores al tratamiento del estudio; antecedentes de hipersensibilidad grave a otro anticuerpo monoclonal. En ausencia de datos, tislelizumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar cuidadosamente el potencial beneficio/riesgo a nivel individual.

Pacientes con dieta de control de sodio

Cada ml de este medicamento contiene 0,069 mmol (o 1,6 mg) de sodio. Este medicamento contiene 16 mg de sodio por vial de 10 ml, equivalente a 0,8% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tislelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se elimina de la circulación mediante catabolismo. No se han realizado estudios de interacción farmacocinética formales. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan mediante enzimas del citocromo P450 (CYP) o por otros enzimas metabolizadores de fármacos, no se espera que una inhibición o inducción de estos enzimas por medicamentos administrados conjuntamente afecte a la farmacocinética de tislelizumab.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores al inicio, antes de empezar el tratamiento con tislelizumab, excepto para dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos (10 mg/día de prednisona o equivalente), debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia. Sin embargo, después de iniciar el tratamiento con tislelizumab se pueden utilizar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores para tratar las reacciones adversas inmunorrelacionadas (ver sección 4.4). Los corticosteroides también se pueden utilizar como medicación previa al uso de tislelizumab en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para aliviar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

No se debe utilizar tislelizumab en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos, a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con tislelizumab. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (métodos con menos de 1% de tasa de embarazo) durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de tislelizumab.

Embarazo

No hay datos sobre el uso de tislelizumab en mujeres embarazadas. En base a su mecanismo de acción, tislelizumab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

No se han realizado estudios de reproducción animal con tislelizumab. Sin embargo, en modelos murinos de embarazo se ha observado que el bloqueo de la señalización de PD-1/PD-L1 altera la tolerancia al feto y supone un aumento de pérdidas fetales.

Es conocido que las IgG4 (inmunoglobulinas) humanas atraviesan la barrera placentaria. Por tanto, tislelizumab, al ser una variante de IgG4, tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Se debe advertir a las mujeres sobre el potencial riesgo para el feto.

No debe utilizarse Tislelizumab durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con tislelizumab.

Lactancia

Se desconoce si tislelizumab se excreta en la leche materna. También se desconocen los efectos sobre los recién nacidos/niños lactantes y sobre la producción de leche.

Dado el potencial de aparición de reacciones adversas graves de Tevimbra en recién nacidos/niños lactantes, se debe advertir a las mujeres de que no den lactancia materna durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Tevimbra.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos de los posibles efectos de tislelizumab sobre la fertilidad. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con tislelizumab. En base a un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 3 meses, no se observaron efectos notables en los órganos reproductivos de machos y hembras en monos cynomolgus cuando tislelizumab se administró a dosis de 3, 10 o 30 mg/kg cada 2 semanas durante 13 meses (administración de 7 dosis) (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tevimbra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. En algunos pacientes, se ha notificado fatiga después de la administración de tislelizumab (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de tislelizumab en monoterapia está basada en los datos agrupados de 1 534 pacientes con diversos tipos de tumor que recibieron 200 mg de tislelizumab cada 3 semanas. La reacción adversa más frecuente fueron anemia (29,2%), fatiga (22,9 %) y aspartato aminotransferasa elevada (20,9 %). Las reacciones adversas de grado 3/4 más frecuentes fueron anemia (5,0%), neumonía (4,2%), hiponatremia (2,7 %), aspartato aminotransferasa elevada (2,6 %), bilirrubina en sangre elevada (2,0 %), neumonitis (2 %) y fatiga (2,0 %). El 1,2% de los pacientes presentaron reacciones adversas que causaron la muerte. Las reacciones adversas que causaron la muerte fueron neumonía (0,78%), hepatitis (0,13%), neumonitis (0,07%), disnea (0,07%), disminución del apetito (0,07%) y trombocitopenia (0,07%). De los 1 534 pacientes, el 40,1% estuvieron expuestos a tislelizumab durante más de 6 meses, y el 22,2% estuvieron expuestos durante más de 12 meses.

La seguridad de tislelizumab administrado en combinación con quimioterapia está basada en datos de 497 pacientes con CPNM. Las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia (88,3 %), neutropenia (86,5 %), trombocitopenia (67,0 %), alanina aminotransferasa elevada (46,1%), fatiga (43,1 %), aspartato aminotransferasa elevada (42,3 %), náuseas (41,4 %), disminución del apetito (40,6 %) y erupción (26,4 %). Las reacciones adversas de grado 3/4 más frecuentes fueron neutropenia (58,6 %), trombocitopenia (18,3 %), anemia (15,7 %), neumonía (5,0 %), neumonitis (3,4 %), alanina aminotransferasa elevada (3,2 %), linfopenia (2,8 %), erupción (2,6 %) y fatiga (2,2 %). El 1,6 % de los pacientes experimentaron reacciones adversas que causaron la muerte. Las reacciones adversas que causaron la muerte fueron neumonitis (0,60 %), disnea (0,40 %), miocarditis (0,4 %), neumonía (0,20 %) e hipopotasemia (0,20 %). De los 497 pacientes, el 65,8 % estuvieron expuestos a tislelizumab durante más de 6 meses, y el 37,8 % estuvieron expuestos durante más de 12 meses.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas notificadas a partir de los datos agrupados de pacientes tratados con Tevimbra en monoterapia (N = 1 534) y en combinación con quimioterapia (N = 497). Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con la reacción más frecuente primero. La correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa es: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Reacciones adversas con Tevimbra en monoterapia (N=1 534) y en combinación con quimioterapia (N = 497)

	Tislelizumab en monoterapia N = 1534	Tislelizumab más quimioterapia N = 497
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia (Todos los grados)	Categoría de frecuencia (Todos los grados)
Infecciones e infestaciones		
Neumonía	Frecuentes*	Muy frecuentes*
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		
Anemia ²	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trombocitopenia ³	Frecuentes*	Muy frecuentes
Neutropenia ⁴	Frecuentes	Muy frecuentes
Linfopenia ⁵	Frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo ⁶	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Hipertiroidismo ⁷	Frecuentes	Muy frecuentes
Tiroiditis ⁸	Frecuentes	Poco frecuentes
Insuficiencia suprarrenal ⁹	Poco frecuentes	-
Hipofisitis ¹⁰	Raras	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hiper glucemia ¹¹	Frecuentes	Muy frecuentes
Hiponatremia ¹²	Frecuentes	Muy frecuentes
Hipopotasemia ¹³	Frecuentes	Muy frecuentes*
Diabetes mellitus ¹⁴	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso		
Síndrome de Guillain-Barré	-	Poco frecuentes
Trastornos oculares		
Uveítis ¹⁵	Poco frecuentes	-
Trastornos cardiacos		
Miocarditis ¹⁶	Poco frecuentes	Frecuentes*
Pericarditis	Raras	-
Trastornos vasculares		
Hipertensión ¹⁷	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Disnea	Frecuentes**	Muy frecuentes*
Neumonitis ¹⁸	Frecuentes**	Muy frecuentes*
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	Frecuentes	Muy frecuentes
Diarrea ¹⁹	Frecuentes	Muy frecuentes
Estomatitis ²⁰	Frecuentes	Frecuentes
Pancreatitis ²¹	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Colitis ²²	Poco frecuentes	Frecuentes
Enfermedad celíaca	Raros	-
Trastornos hepato biliares		
Hepatitis ²³	Frecuentes*	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ²⁴	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Prurito	Muy frecuentes	Frecuentes
Reacciones cutáneas graves ²⁵	Raras	-
Síndrome de Stevens Johnson ²⁶	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Necrólisis epidérmica tóxica ²⁶	Frecuencia no conocida*	Frecuencia no conocida*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Frecuentes	Muy frecuentes
Mialgia	Frecuentes	Frecuentes
Miositis ²⁷	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Artritis ²⁸	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios		
Nefritis ²⁹	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ³⁰	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Disminución del apetito	Muy frecuentes*	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias		
Aumento de aspartato aminotransferasa	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Aumento de alanina aminotransferasa	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Aumento de bilirrubina en sangre ³¹	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	Frecuentes	Muy frecuentes
Aumento de creatinina en sangre	Frecuentes	Muy frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Reacción relacionada con la perfusión ³²	Poco frecuentes	Frecuentes
¹ Neumonía incluye los términos preferentes (TPs) de neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, neumonía bacteriana, neumonía fúngica y neumonía por pneumocystis jirovecii. ² Anemia incluye los TPs de anemia y disminución de hemoglobina. ³ Trombocitopenia incluye los TPs de trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas. ⁴ Neutropenia incluye los TPs de neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos. ⁵ Linfopenia incluye los TPs de linfopenia, disminución del recuento de linfocitos y disminución del porcentaje de linfocitos. ⁶ Hipotiroidismo incluye los TPs de hipotiroidismo, disminución de la tiroxina libre, disminución de la triyodotironina libre, disminución de la triyodotironina, hipotiroidismo primario y disminución de tiroxina. ⁷ Hipertiroidismo incluye los TPs de hipertiroidismo, disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, aumento de la triyodotironina libre, aumento de la tiroxina libre, aumento de la tiroxina y aumento de la triyodotironina. ⁸ Tiroiditis incluye los TPs de tiroiditis, tiroiditis autoinmune y tiroiditis subaguda. ⁹ Insuficiencia suprarrenal incluye TPs de insuficiencia suprarrenal e insuficiencia adrenocortical secundaria. ¹⁰ Hipofisitis incluye el TP de hipopituitarismo. ¹¹ Hiperglucemia incluye TPs de hiperglucemia y aumento de glucosa en sangre. ¹² Hiponatremia incluye los TPs de hiponatremia y disminución de sodio en sangre. ¹³ Hipopotasemia incluye los TPs de hipopotasemia y disminución del potasio en sangre. ¹⁴ Diabetes mellitus incluye los TPs de diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1 y diabetes autoinmune latente en adultos. ¹⁵ Uveítis incluye los TPs de uveítis e iritis. ¹⁶ Miocarditis incluye los TPs de miocarditis, miocarditis inmunomediada y miocarditis autoinmune. ¹⁷ Hipertensión incluye los TPs de hipertensión, aumento de la tensión arterial e hipertensión esencial. ¹⁸ Neumonitis incluye los TPs de neumonitis, enfermedad pulmonar inmunomediada, enfermedad pulmonar intersticial y neumonía organizada. ¹⁹ Diarrea incluye los TPs de diarrea y movimientos intestinales frecuentes. ²⁰ Estomatitis incluye TPs de estomatitis, úlceras en la boca y úlcera aftosa. ²¹ Pancreatitis incluye los TPs de aumento de amilasa, aumento de lipasa, pancreatitis y pancreatitis aguda. ²² Colitis incluye los TPs de colitis y enterocolitis inmunomediada. ²³ Hepatitis incluye los TPs de hepatitis, alteración de la función hepática, hepatitis inmunomediada, daño hepático y hepatitis autoinmune. ²⁴ Erupción incluye los TPs de erupción, erupción maculo-papular, eccema, erupción eritematosa, dermatitis, dermatitis alérgica, erupción papular, urticaria, eritema, exfoliación de la piel, erupción por fármaco, erupción macular, psoriasis, erupción pustular, dermatitis acneiforme, erupción prurítica, queratosis liquenoide, dermatitis de mano, dermatitis inmunomediada, erupción folicular, dermatosis neutrofílica febril aguda, eritema nodoso y penfigoide. ²⁵ Reacción cutánea grave incluye los TPs de eritema multiforme. ²⁶ Experiencia poscomercialización. ²⁷ Miositis incluye los TPs de miositis y miositis inmunomediada. ²⁸ Artritis incluye los TPs de artritis y artritis inmunomediada. ²⁹ Nefritis incluye TPs de nefritis, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y nefritis inmunomediada.		

³⁰ Fatiga incluye los TPs de fatiga, astenia, malestar y letargia.

³¹ Aumento de bilirrubina en sangre incluye los TPs de aumento de bilirrubina en sangre, aumento de bilirrubina conjugada, aumento de bilirrubina no conjugada en sangre e hiperbilirrubinemia.

³² Reacción relacionada con la perfusión incluye los TPs de reacción relacionada con la perfusión y reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión.

*incluyendo casos mortales

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos que se presentan a continuación reflejan la información de reacciones adversas al fármaco significativas para tislelizumab en monoterapia en ensayos clínicos. Los detalles para las reacciones adversas significativas de tislelizumab cuando se administra en combinación con quimioterapia se presentan si se observaron diferencias clínicamente relevantes respecto a tislelizumab en monoterapia.

Neumonitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observaron casos de neumonitis inmunorrelacionada en un 4,3% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,3%), grado 2 (2,0%), grado 3 (1,5%), grado 4 (0,3%) y grado 5 (0,2%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 3,2 meses (intervalo: 1,0 día a 16,5 meses), y la mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 6,1 meses (intervalo: 1,0+ día a 22,8+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. Se suspendió el tratamiento con tislelizumab de forma permanente en un 1,8% de los pacientes y se interrumpió en un 1,8% de los pacientes. La neumonitis se resolvió en un 45,5% de pacientes.

En pacientes tratados con tislelizumab como monoterapia, apareció neumonitis de forma más frecuente en pacientes con antecedentes de radiación torácica previa (6,3%) que en pacientes que no habían recibido radiación torácica previa (2,8%).

Se observó neumonitis en el 9,1 % de los pacientes con CPNM tratados con tislelizumab en combinación con quimioterapia. En los pacientes con CPNM tratados con tislelizumab en monoterapia, se produjo neumonitis en el 6,0 % de los casos.

Hepatitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observaron casos de hepatitis inmunorrelacionada en el 1,7% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,1%), grado 2 (0,5%), grado 3 (0,9%), grado 4 (0,1%) y grado 5 (0,1%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 31,0 días (intervalo: 8,0 días a 13,1 meses), y la mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 2,0 meses (intervalo: 1,0+ día a 37,9+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 0,4% de los pacientes y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 1,0% de los pacientes por hepatitis inmunorrelacionada. La hepatitis se resolvió en un 50,0% de pacientes.

Reacciones adversas inmunorrelacionadas

En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observaron reacciones adversas inmunorrelacionadas en la piel en un 1,8% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,4%), grado 2 (0,8%), grado 3 (0,3%) y grado 4 (0,3%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 2,5 meses (intervalo: 7,0 días a 11,6 meses). La mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 11,2 meses (intervalo: 4,0 días a 34,0+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 0,3% de los pacientes, y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,5% de los pacientes. Las reacciones adversas cutáneas se resolvieron en un 51,9% de pacientes.

Se han notificado casos de SSJ y NET a partir de la experiencia poscomercialización, algunos de ellos con desenlace mortal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Colitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observó colitis inmunorrelacionada en un 0,7% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 2 (0,6%) y grado 3 (0,1%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 6,0 meses (intervalo: 12,0 días a 14,4 meses), y la mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 28,0 días (intervalo: 9,0 días a 3,6 meses). No se suspendió tislelizumab de forma permanente en ningún paciente y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,6% de los pacientes. La colitis se resolvió en un 81,8% de pacientes.

Miositis/rabdomiólisis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observó miositis/rabdomiólisis inmunorrelacionada en un 0,9% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,2%), grado 2 (0,3%), grado 3 (0,3%) y grado 4 (0,1%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 1,8 meses (intervalo: 15,0 días a 17,6 meses), y la mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 2,1 meses (intervalo: 5,0 días a 11,2+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 0,2% de los pacientes y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,7% de los pacientes. La miositis/rabdomiólisis se resolvieron en un 57,1% de pacientes.

Endocrinopatías inmunorrelacionadas

Alteraciones tiroideas

Hipotiroidismo:

En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observó hipotiroidismo en un 7,6% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (1,4%), grado 2 (6,1%) y grado 4 (0,1%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 3,7 meses (intervalo: 0 días a 16,6 meses). La mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 15,2 meses (intervalo: 12,0 días a 28,6+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. No se suspendió tislelizumab de forma permanente en ningún paciente y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,4% de los pacientes. El hipotiroidismo se resolvió en un 31,9% de pacientes.

Hipertiroidismo:

En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observó hipertiroidismo en un 0,3% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,1%) y grado 2 (0,3%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 31,0 días (intervalo: 19,0 días a 14,5 meses). La mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 1,4 meses (intervalo: 22,0 días a 4,0+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 0,1% de los pacientes y el tratamiento con tislelizumab no se interrumpió en ningún paciente. El hipotiroidismo se resolvió en un 80,0% de pacientes.

Tiroiditis:

En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observaron casos de tiroiditis en un 0,8% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,2%) y grado 2 (0,6%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 2,0 meses (intervalo: 20,0 días a 20,6 meses). La mediana de duración desde la aparición hasta la resolución no se pudo evaluar en base a los datos disponibles actualmente (intervalo: 22,0 días a 23,1+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. No se suspendió tislelizumab de forma permanente en ningún paciente y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,1% de los pacientes. La tiroiditis se resolvió en un 16,7% de pacientes.

Insuficiencia suprarrenal

En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observó insuficiencia suprarrenal en un 0,3% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 2 (0,1%), grado 3 (0,1%) y grado 4 (0,1%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 3,1 meses (intervalo: 1,3 meses a 11,6 meses). La mediana de duración desde la aparición hasta la resolución no se pudo evaluar en base a los datos disponibles (intervalo: 1,0 mes a 6,5+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. No se suspendió tislelizumab de forma permanente en ningún paciente y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,2% de los pacientes. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 25,0% de pacientes.

Hipofisitis

En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observaron casos de hipopituitarismo (grado 2) en un 0,1% de los pacientes.

Diabetes mellitus de tipo 1

En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observó diabetes mellitus de tipo 1 en un 0,4% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,1%) y grado 3 (0,3%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 2,5 meses (intervalo: 33,0 días a 13,8 meses). La mediana de duración desde la aparición hasta la resolución no se pudo evaluar, en base a los datos disponibles actualmente (intervalo: 4,0 días a 19,9+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 0,1% de los pacientes y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,1% de los pacientes. La diabetes mellitus tipo 1 se resolvió en un 16,7% de pacientes.

Nefritis y alteración renal inmunorrelacionada

En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observó nefritis y alteración renal en un 0,7% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 2 (0,3%), grado 3 (0,2%) grado 4 (0,1%) y grado 5 (0,1%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 1,2 meses (intervalo: 3,0 días a 5,7 meses). La mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 1,9 meses (intervalo: 3,0+ días a 16,2+ meses). + indica una observación censurada, con acontecimientos ocurriendo en el momento del análisis. Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 0,3% de los pacientes y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,3% de los pacientes. La nefritis inmunorrelacionada y la alteración renal se resolvió en un 50,0% de los pacientes.

Miocarditis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observaron casos de miocarditis inmunorrelacionada en un 0,5% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 1 (0,1%), grado 2 (0,1%), grado 3 (0,2%) y grado 4 (0,1%).

La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta el inicio del acontecimiento fue de 1,6 meses (intervalo: 14,0 días a 6,1 meses), y la mediana de duración desde la aparición hasta la resolución fue de 5,1 meses (intervalo: 4,0 días a 7.6 meses). Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 0,3% de los pacientes y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,2% de los pacientes. La miocarditis se resolvió en un 57,1% de pacientes.

Se produjo miocarditis en el 1,4 % de los pacientes tratados con tislelizumab en combinación con quimioterapia, incluyendo de grado 5 (0,4 %).

Efectos de la clase de inhibidores de los puntos de control inmunitario

Se han notificado casos de las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con otros inhibidores de los puntos de control inmunitario que también pueden producirse durante el tratamiento con tislelizumab: insuficiencia pancreática exocrina.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, se observaron reacciones relacionadas con la perfusión en un 3,5% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 3 (0,3%). Se suspendió tislelizumab de forma permanente en un 0,1% de los pacientes y el tratamiento con tislelizumab se interrumpió en un 0,5% de los pacientes.

Anomalías en los valores de laboratorio

En pacientes tratados con tislelizumab en monoterapia, la proporción de pacientes que presentaron un cambio a resultados anómalos de laboratorio respecto al inicio de grado 3 o 4 fue el siguiente: 0,1% aumento de hemoglobina, 4,4% disminución de hemoglobina, 0,9% disminución de leucocitos, 8,5% disminución de linfocitos, 0,07 % para aumento de linfocitos, 1,7% disminución de neutrófilos, 1,1% disminución de plaquetas, 2,0% aumento de alanina aminotransferasa, 0,4% disminución de albúmina, 2,3% aumento de fosfatasa alcalina, 3,2% aumento de aspartato aminotransferasa, 2,2% aumento de bilirrubina, 2,0% aumento de creatinina quinasa, 0,9% aumento de creatina, 0,9% aumento de potasio, 2,2% disminución de potasio, 0,1% aumento de sodio, 5,7% disminución de sodio.

En pacientes tratados con tislelizumab en combinación con quimioterapia, la proporción de pacientes que presentaron un cambio a resultados anómalos de laboratorio respecto al inicio, de grado 3 o 4 fue el siguiente: 16,2 % disminución de hemoglobina, 32,9 % disminución de leucocitos, 61,1 % disminución de neutrófilos, 19,0 % disminución de plaquetas, 4,6 % aumento de alanina aminotransferasa, 0,8 % aumento de fosfatasa alcalina, 2,6 % aumento de aspartato aminotransferasa, 1,6 % aumento de bilirrubina, 1,5 % aumento de creatina quinasa, 2,4 % aumento de creatinina, 2,0 % aumento de potasio, 6,3 % disminución de potasio, 0,2 % aumento de sodio, 11,1 % disminución de sodio.

Inmunogenicidad

De los 1 916 pacientes en los que se pudo evaluar los anticuerpos antifármaco (AAF), tratados a la dosis recomendada de 200 mg una vez cada 3 semanas, el 18,3% de los pacientes tuvieron resultados positivos de AAF debido al tratamiento, y se detectaron anticuerpos neutralizantes (AcN) en un 0,9% de los pacientes. Un análisis farmacocinético de población mostró que la presencia de AAF fue una covariable del aclaramiento estadísticamente significativa; sin embargo, la presencia de AAF contra tislelizumab parece no tener un impacto clínicamente relevante sobre la farmacocinética o la eficacia.

Entre los pacientes con AAF evaluables, se observaron las siguientes tasas de eventos adversos (EAs) para la población AAF positiva comparado con la población AAF negativa, respectivamente: EAs de grado ≥ 3 : 50,9% frente a 39,3%, eventos adversos graves (EAGs) 37,1% frente a 29,7%. EAGs que suponen una interrupción del tratamiento 10,8% frente a 10,2% (con la monoterapia); AA de grado ≥ 3 , 85,6 % frente a 78,2 %; AAG, 45,9 % frente a 38,2 %; AA causantes de la suspensión del tratamiento, 13,5 % frente a 13,3 % (con el tratamiento combinado). Los pacientes que desarrollaron AAF debido al tratamiento tendieron a presentar una peor salud global y unas características de la enfermedad al inicio que pueden confundir la interpretación del análisis de seguridad. Los datos disponibles no permiten extraer conclusiones firmes sobre posibles patrones de reacciones adversas al fármaco.

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias generales respecto a la seguridad con tislelizumab en monoterapia entre pacientes de <65 años de edad y pacientes entre 65 y 74 años de edad. Los datos de pacientes de 75 años de edad y mayores son demasiado limitados para extraer conclusiones en esta población.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de información acerca de sobredosis con tislelizumab. En caso de sobredosis, se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas al fármaco, y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpos-fármacos, código ATC: L01FF09

Mecanismo de acción

Tislelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado variante de tipo G4 (IgG4) frente a PD-1, que se une al dominio extracelular de PD-1 humano. Bloquea de forma competitiva la unión de PD-L1 y PD-L2, inhibiendo la señalización negativa mediada por PD-1 y aumentando la actividad funcional en células T, en ensayos celulares *in vitro*.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de pulmón no microcítico

Tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso: BGB-A317-304

BGB-A317-304 fue un estudio fase III, abierto, aleatorizado, multicéntrico para investigar la eficacia y seguridad de tislelizumab en combinación con platino-pemetrexed frente a platino-pemetrexed solos, como tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso localmente avanzado, que no habían recibido quimioterapia previa, que no eran candidatos a resección quirúrgica o a quimiorradiación basada en platino, o de pacientes con CPNM no escamoso metastásico.

El estudio excluyó a pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas activas, mutaciones conocidas en EGFR o translocaciones de ALK sensibles a tratamientos dirigidos con inhibidores disponibles, enfermedad autoinmune activa, o cualquier enfermedad que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros tratamientos inmunosupresores.

Se aleatorizaron un total de 334 pacientes (2:1) para recibir 200 mg de tislelizumab combinado con 500 mg/m² de pemetrexed y 5 mg/ml/min AUC de carboplatino o 75 mg/m² de cisplatino (grupo T+PP, N = 223) o 500 mg/m² de pemetrexed y 5 mg/ml/min AUC de carboplatino o 75 mg/m² de cisplatino (grupo PP, N = 111). La elección del platino (cisplatino o carboplatino) fue decisión del investigador.

Se administró el tratamiento en ciclos de 3 semanas. Tras la administración de 4, 5 o 6 ciclos de quimioterapia o tislelizumab combinado con quimioterapia a elección del investigador, los pacientes en el grupo T+PP recibieron 200 mg de tislelizumab junto con 500 mg/m² de pemetrexed en un ciclo de 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable: los pacientes en el grupo PP recibieron sólo 500 mg/m² de pemetrexed hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable, y aquellos con progresión de la enfermedad confirmada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) tuvieron la opción de cruzar al tratamiento con tislelizumab en monoterapia en ciclos de 3 semanas.

Se estratificó la aleatorización por expresión de PD-L1 en células tumorales (CT) (<1 % frente a 1 % a 49 % frente a ≥50 %) y estadio de la enfermedad (IIIB frente a IV), según la clasificación del “American Joint Committee on Cancer (AJCC)”, 7ª edición del Manual de Estadios de Cáncer. Se evaluó la expresión de PD-L1 en un laboratorio central utilizando el test Ventana PD-L1 (SP263) que identificó la tinción de PD-L1 en las células tumorales. Se realizaron evaluaciones del tumor cada 6 semanas durante los primeros 6 meses, posteriormente cada 9 semanas durante los segundos 6 meses, y después cada 12 semanas.

Las características basales de los pacientes del estudio BGB-A317-304 fueron: mediana de edad de 61 años (intervalo: 25 a 75), 29 % a partir de 65 años de edad; 74 % hombres; 100 % asiáticos (todos incluidos en China); 23,4 % con estado funcional ECOG 0 y 76,6 % con ECOG 1; 18,3 % con estadio IIIB de la enfermedad; 26,6 % con estado de reordenamiento de ALK desconocido y 73,4 % con reordenamiento de ALK negativo; 36,2 % no habían sido nunca fumadores; 5,4 % con metástasis cerebrales. Estaban equilibradas las características de edad, sexo, estado funcional ECOG, estadio de la enfermedad, situación de fumador, puntuación de PD-L1 en TC y tratamientos anticancerosos previos entre los grupos de tratamiento.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) por RECIST v1.1 evaluada por un CRI en un análisis de intención de tratar (ITT). Las variables secundarias de eficacia incluyeron supervivencia global (SG), tasa de respuesta objetiva (TRO), y duración de la respuesta (DdR) según el CRI y según el investigador.

El estudio alcanzó su variable primaria en el análisis intermedio (fecha de corte 23-Ene-2020), presentando una mejoría estadísticamente significativa en SLP con T+PP, comparado con PP. El hazard ratio estratificado fue de 0,65 (IC 95%: 0,47, 0,91; p = 0,0054), con una mediana de SLP de 9,7 meses con T+PP y 7,6 meses con PP. La mediana del tiempo de seguimiento de SG calculada por la metodología de Kaplan-Meier reversa fue de 9,9 meses en el grupo T+PP y de 9,7 meses en el grupo PP.

Los resultados de eficacia del análisis final (fecha de corte 26-Oct-2020) coincidieron con los del análisis intermedio. En el análisis final, la mediana del tiempo de seguimiento de SG calculada por la metodología de Kaplan-Meier reversa fue de 18,4 meses en el grupo T+PP y de 18,0 meses en el grupo PP.

De los 334 pacientes del estudio BGB-A317-304, 110 (33 %) pacientes tenían expresión de PD-L1 ≥50 %. De estos, 74 pacientes estaban en el grupo de tislelizumab y quimioterapia y 36 pacientes, en el grupo de placebo y quimioterapia. Los resultados de eficacia de los pacientes con expresión de PD-L1 en las células tumorales ≥50 % del análisis final se muestran en la Tabla 3 y la curva de Kaplan-Meier de la SLP y la SP se presenta en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

Tabla 3 Resultado de eficacia en BGB-A317-304 en los pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$

Variable	Tislelizumab + Pemetrexed + Platino (N = 74)	Pemetrexed + Platino (N = 36)
SLP		
Acontecimientos, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	14,6 (11,5, NE)	4,6 (3,5, 9,7)
Hazard ratio estratificado ^a (IC 95%)	0,31 (0,18, 0,55)	
SG		
Muertes, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Mediana de SG (meses) (IC 95%)	NE (NE, NE)	13,1 (5,6, NE)
Hazard ratio estratificado ^a (IC 95%)	0,39 (0,22, 0,71)	
Mejor respuesta global, n (%)^c		
TRO ^b , n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
IC 95% ^c	(58,5, 80,3)	(16,3, 48,1)
DdR^b		
Mediana de DdR (meses) (IC 95%)	NE (13,2, NE)	8,5 (3,3, NE)

SLP = supervivencia libre de progresión; IC = intervalo de confianza; SG = supervivencia global; TRO = tasa de respuesta objetiva; DdR = duración de respuesta; NE = no estimable.
Las medianas se estimaron por el método de Kaplan-Meier con ICs 95% estimados utilizando el método de Brookmeyer y Crowley.

^a Hazard ratio se estimó por un modelo Cox estratificado con el grupo pemetrexed+platino como grupo de referencia y se estratificó según el estadio de la enfermedad (IIIB frente a IV).

^b La SLP se basó en la evaluación del CRI y la TRO/DdR se basó en la respuesta confirmada por el CRI.

^c IC 95% se calculó utilizando el método Clopper-Pearson.

Figura 1 Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP en los pacientes de BGB-A317-304 con PD-L1 $\geq 50\%$

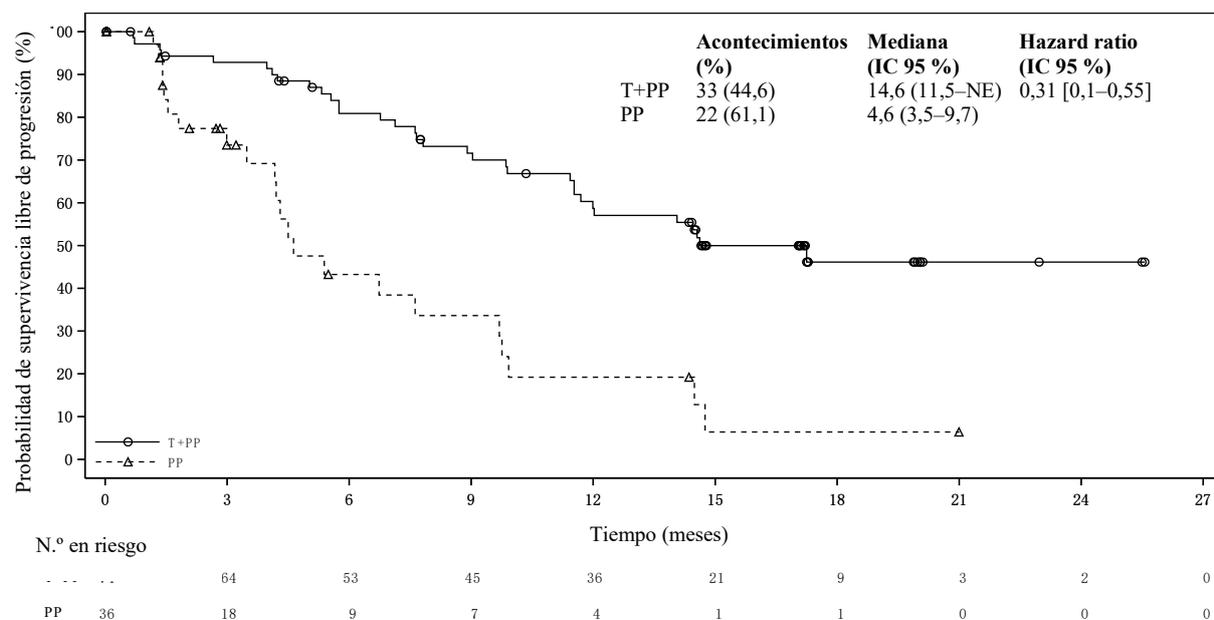
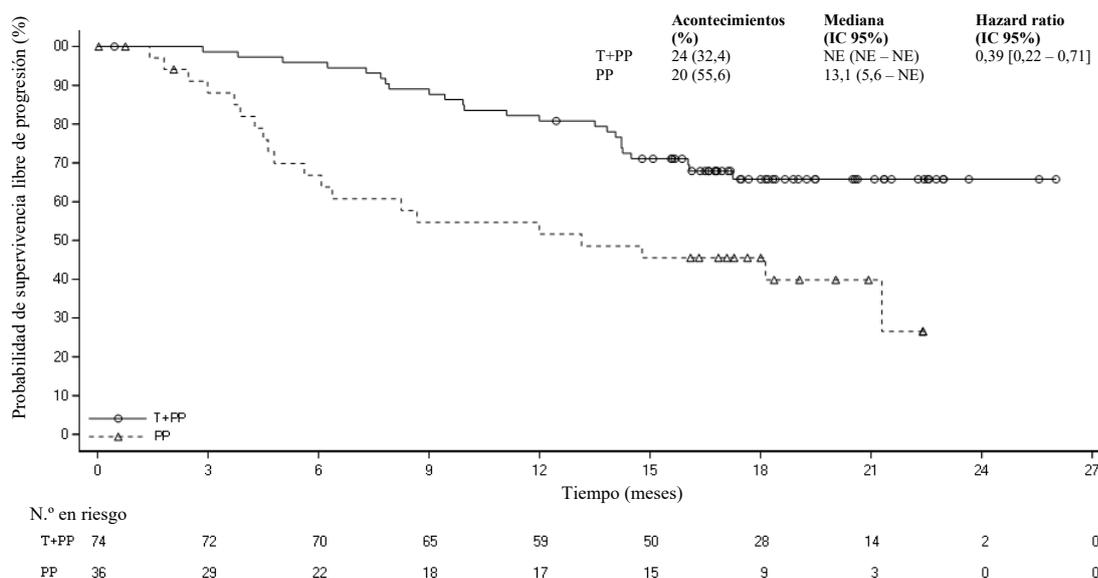


Figura 2 Gráfico de Kaplan-Meier de la SG en los pacientes de BGB-A317-304 con PD-L1 $\geq 50\%$



Tratamiento de primera línea de CPNM escamoso: BGB-A317-307

BGB-A317-307 fue un estudio fase III, abierto, aleatorizado, multicéntrico para comparar la eficacia y seguridad de tislelizumab en combinación con paclitaxel más carboplatino o nab-paclitaxel más carboplatino con la de paclitaxel más carboplatino solos, como tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM escamoso localmente avanzado, que no habían recibido quimioterapia previa, que no eran candidatos a resección quirúrgica o a quimiorradiación basada en platino, o de pacientes con CPNM escamoso metastásico.

El estudio excluyó a pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas activas, mutaciones conocidas en EGFR o translocaciones de ALK sensibles a tratamientos dirigidos con inhibidores disponibles, enfermedad autoinmune activa, o cualquier enfermedad que requiera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros tratamientos inmunosupresores.

Se aleatorizaron un total de 360 pacientes (1:1:1) para recibir 200 mg de tislelizumab combinado con 175 mg/m² de paclitaxel y 5 mg/ml/min AUC de carboplatino (grupo T+PC, N = 120), o 200 mg tislelizumab combinado con 100 mg/m² de nab-paclitaxel y 5 mg/ml/min AUC de carboplatino (grupo T+nPC, N = 119), o 175 mg/m² de paclitaxel y 5 mg/ml/min AUC de carboplatino (grupo PC, N = 121).

Se administró el tratamiento en ciclos de 3 semanas, hasta que el paciente completó la administración de 4 a 6 ciclos de quimioterapia o tislelizumab combinado con quimioterapia a elección del investigador. Los pacientes en los grupos T+nPC y T+PC recibieron tislelizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes en el grupo PC con progresión de la enfermedad tuvieron la opción de cruzar para recibir tislelizumab en monoterapia en ciclos de 3 semanas.

Se estratificó la aleatorización por expresión de PD-L1 en células tumorales (CT) (<1 % frente a 1 % a 49 % frente a $\geq 50\%$) y el estadio del tumor (IIIB frente IV), según la clasificación del “American Joint Committee on Cancer (AJCC)”, 7ª edición del Manual de Estadios de Cáncer. Se evaluó la expresión de PD-L1 en un laboratorio central utilizando el test Ventana PD-L1 (SP263) que identificó la tinción de PD-L1 en las células tumorales. Se realizaron evaluaciones del tumor cada 6 semanas durante los primeros 6 meses, posteriormente cada 9 semanas durante el resto del primer año, y después cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad.

Las características basales de la población del estudio fueron: mediana de edad 62,0 años (intervalo: 34 a 74), 35,3 % de 65 o más años de edad; 91,7 % hombres; 100 % asiáticos (todos incluidos en China), 23,6 % con estado funcional ECOG 0 y 76,4 % con ECOG 1; 33,9 % diagnosticados con estadio IIIB y 66,1 % con estadio IV al inicio; 16,4 % no habían sido nunca fumadores; 38,3% con expresión de PD-L1 en CT de <1 %, 25,3 % con expresión de PD-L1 en CT \geq 1 % y \leq 49 %, 34,7 % con expresión de PD-L1 en CT \geq 50 %. Estaban equilibradas las características de edad, sexo, estado funcional ECOG, estadio de la enfermedad, situación de fumador, expresión de PD-L1 en CT y tratamientos anticancerosos previos entre los grupos de tratamiento.

La variable de eficacia primaria fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según la valoración del CRI por RECIST v1.1 en el análisis ITT que se realizó para analizar secuencialmente en los grupos T+PC frente a PC y los grupos T+nPC frente a PC. Las variables de eficacia secundaria incluyeron supervivencia global (SG), tasa de respuesta objetiva (TRO) y duración de la respuesta (DdR) según el CRI y según el investigador.

El estudio alcanzó la variable primaria en el análisis intermedio (fecha de corte 06-Dic-2019), presentando mejorías estadísticamente significativas en SLP con tislelizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino (grupo T+PC) y tislelizumab en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino (grupo T+nPC) comparado con paclitaxel y carboplatino solos (grupo PC). El HR estratificado (grupo T+PC frente a grupo PC) fue de 0,48 (IC 95 %: 0,34, 0,69; $p < 0,0001$). El HR estratificado (grupo T+nPC frente a grupo PC) fue de 0,45 (IC 95 %: 0,32, 0,64; $p < 0,0001$). La mediana de la SLP fue de 7,6 meses en el grupo T+PC, de 7,6 meses en el grupo T+nPC y de 5,4 meses en el grupo PC. La mediana del tiempo de seguimiento de SG calculada por la metodología de Kaplan-Meier reversa fue de 8,8 meses en el grupo T+PC, de 8,8 meses en el grupo T+nPC y de 8 meses en el grupo PC.

El análisis final (fecha de corte 30-Sep-2020) reveló resultados coincidentes con los del análisis intermedio. En el análisis final, la mediana del tiempo de seguimiento de SG calculada por la metodología de Kaplan-Meier reversa fue de 18,8 meses en el grupo T+PC, de 18,9 meses en el grupo T+nPC y de 18,1 meses en el grupo PC.

En la Tabla 4, la Figura 3 y la Figura 4 se presentan los resultados de eficacia para el análisis final.

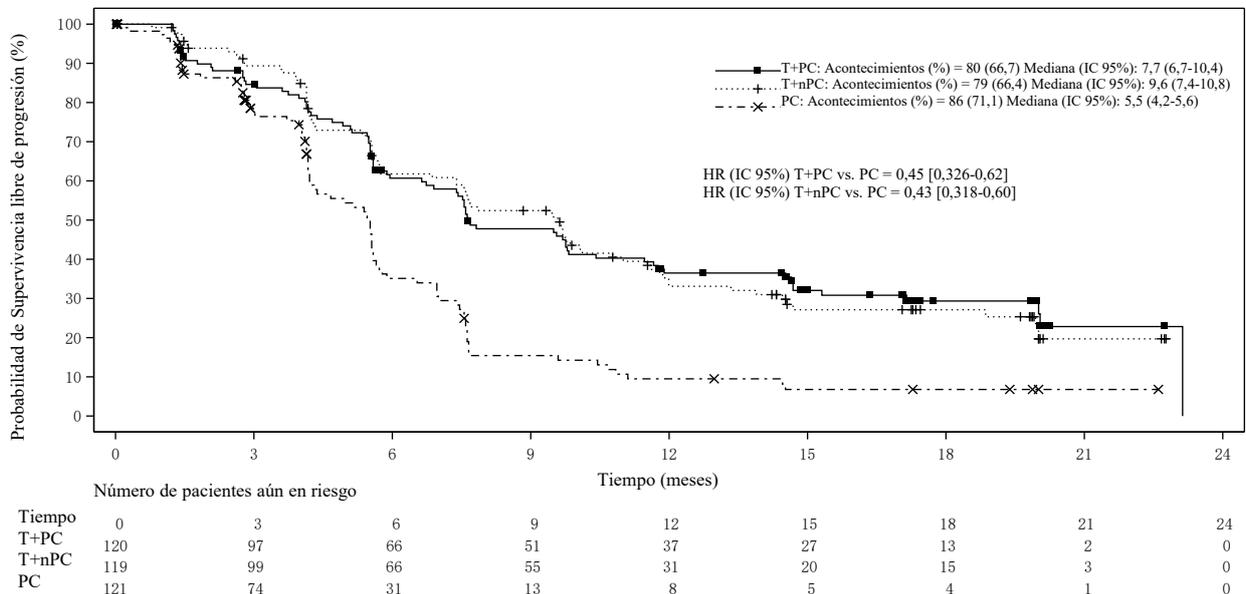
Tabla 4 Resultados de eficacia en BGB-A317-307

Variable	Tislelizumab + Paclitaxel + Carboplatino (N = 120)	Tislelizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatino (N = 119)	Paclitaxel + Carboplatino (N = 121)
SLP			
Acontecimientos, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	7,7 (6,7, 10,4)	9,6 (7,4, 10,8)	5,5 (4,2, 5,6)
Hazard ratio estratificado ^a (IC 95%)	0,45 (0,33, 0,62)	0,43 (0,31, 0,60)	-
SG			
Muertes, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Mediana de SG (meses) (IC 95%)	22,8 (19,1, NE)	NE (18,6, NE)	20,2 (16,0, NE)
Hazard ratio estratificado (IC 95%)	0,68 (0,45, 1,01)	0,752 (0,50, 1,12)	-
TRO^b			
TRO, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
IC 95%	(52,4, 70,4)	(52,8, 70,9)	(28,6, 46,4)
DdR^b			
Mediana de DdR (meses) (IC 95%)	13,2 (7,85, 18,79)	10,4 (8,34, 17,15)	4,8 (4,04, 5,72)
SLP = supervivencia libre de progresión; IC = intervalo de confianza; SG = supervivencia global; TRG = tasa de respuesta objetiva; DdR = duración de respuesta; NE = no estimable.			
^a Estratificado por factores de estratificación: estadio de la enfermedad (IIIB frente a IV) y expresión PD-L1 en			

células tumorales ($\geq 50\%$ CT frente a 1% a 49% CT frente a $<1\%$ CT).
 b La SLP se basó en la evaluación del CRI y la TRO/DdR se basó en la respuesta confirmada por el CRI

Figura 3 Gráfica de Kaplan-Meier de SLP en BGB-A317-307 por CRI

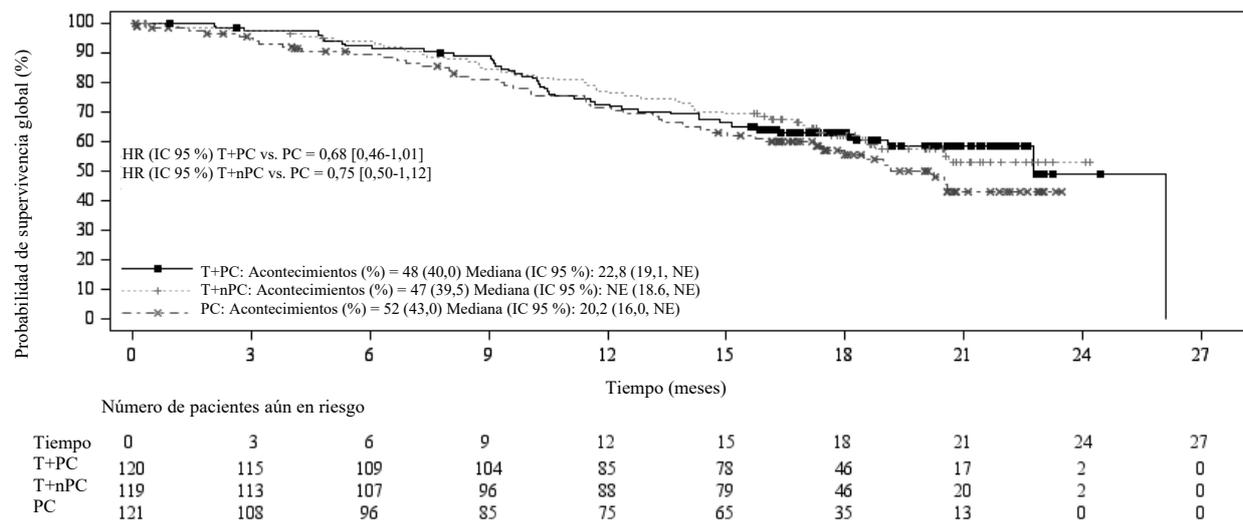
Grupo T+PC frente a grupo T+nPC frente a grupo PC



IC = Intervalo de confianza; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatino; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatino; PC = paclitaxel+carboplatino.

Figura 4 Gráfica de Kaplan-Meier de SG en BGB-A317-307

Grupo T+PC frente a grupo T+nPC frente a grupo PC



IC = Intervalo de confianza; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatino; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatino; PC = paclitaxel+carboplatino; NE = no estimable.

Los análisis por subgrupos demostraron un efecto del tratamiento consistente en la SLP entre los subgrupos demográficos y pronósticos más importantes, incluyendo expresión de PD-L1 <1 %, 1 a 49 % y ≥ 50 % y estadios de la enfermedad IIIB y IV:

- para T+PC, con un HR de SLP de 0,57 (IC 95 %, HR = 0,34, 0,94,) para PD-L1 <1 %, 0,40 (IC 95 %, HR = 0,21, 0,76) para 1 a 49 % y 0,44 (IC 95 %, HR = 0,26, 0,75) para ≥ 50 %
- para T+nPC, con un HR de SLP de 0,65 (IC 95 %, HR = 0,40, 1,06) para PD-L1 <1 %, 0,40 (IC 95 %, HR = 0,22, 0,74) para 1 a 49 % y 0,33 (IC 95 %, HR = 0,18, 0,59) para ≥ 50 %

Tratamiento de segunda línea de CPNM: BGB-A317-303

BGB-A317-303 fue un estudio fase III abierto, aleatorizado, multicéntrico para investigar la eficacia y seguridad de tislelizumab comparado con docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico (escamoso o no escamoso), que presentaban progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento basado en platino.

El estudio excluyó a pacientes con mutación conocida en EGFR o translocación de ALK, tratamiento previo con un inhibidor de PD-(L)1, o un inhibidor de CTLA-4, enfermedad autoinmune activa, o cualquier enfermedad que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros tratamientos inmunosupresores.

Se aleatorizaron un total de 805 pacientes con la proporción (2:1) para recibir 200 mg de tislelizumab por vía intravenosa cada 3 semanas (N = 535) o 75 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa cada 3 semanas (N = 270). Se estratificó la aleatorización por histología (escamoso frente a no escamoso), línea de tratamiento (segunda línea frente a tercera línea), y expresión de PD-L1 en células tumorales (CT) (≥ 25 % frente a <25 %). La administración de docetaxel y tislelizumab continuó hasta progresión de la enfermedad, valorada por el investigador según RECIST v1.1, o bien hasta toxicidad no aceptable. Se evaluó la expresión de PD-L1 en un laboratorio central utilizando el test Ventana_PD-L1 (SP263) que identificó la tinción de PD-L1 en las células tumorales. Se realizaron evaluaciones del tumor cada 9 semanas durante las 52 semanas después de la aleatorización y posteriormente cada 12 semanas. Se hizo seguimiento de la supervivencia cada 3 meses después de la finalización del tratamiento del estudio.

Las características basales de la población del estudio fueron: mediana de edad 61 años (intervalo: 28 a 88), 32,4 % de 65 o más años de edad, 3,2 % de 75 o más años de edad; 77,3 % hombres; 17,0 % de raza blanca y 79,9 % asiáticos; 20,6 % con estado funcional ECOG 0 y 79,4 % con ECOG 1; 85,5 % con enfermedad metastásica; 30,3 % no habían sido nunca fumadores; 46,0 % con histología escamosa y 54,0 % con histología no escamosa; 65,8 % con estado de EGFR wild-type y 34 % con estado de EGFR desconocido; 46,1 % con estado de ALK wild-type y 53,9 % con estado de ALK desconocido; 7,1 % con metástasis cerebrales previamente tratadas.

El 57,0 % de los pacientes presentaban una expresión de PD-L1 en CT de <25 % y el 42,5 % tenían una expresión de PD-L1 en CT de ≥ 25 %. Todos los pacientes habían recibido un tratamiento previo con un régimen de doblete de platino: el 84,7 % de los pacientes recibieron un tratamiento previo, el 15,3 % habían recibido dos tratamientos previos.

Las variables de eficacia primarias dobles eran SG en los análisis de ITT y de expresión de PD-L1 en TC ≥ 25 %. Las variables de eficacia adicionales incluyeron SLP, TRO y DdR, evaluadas por el investigador.

El estudio BGB-A317-303 alcanzó ambas variables primarias dobles de SG en el análisis de ITT y expresión de PD-L1 ≥ 25 %. En el análisis intermedio preespecificado (fecha de corte 10-Ago-2020), se observó una mejoría estadísticamente significativa en SG en la población ITT. Los resultados fueron favorables al grupo de tislelizumab (HR = 0,64; IC 95 %: 0,53, 0,78; $p < 0,0001$). La mediana de SG fue de 17,2 meses en el grupo de tislelizumab y de 11,9 meses en el grupo de docetaxel. La mediana del tiempo de seguimiento calculada por la metodología de Kaplan-Meier reversa fue de 19,5 meses en el grupo de tislelizumab y de 17,0 meses en el grupo de docetaxel. En el análisis final (fecha de corte de los datos de 15-jul-2021), se observó una mejora estadísticamente significativa en la SG en el grupo de análisis de PD-L1 ≥ 25 % a favor del grupo de tislelizumab (HR estratificado = 0,53; IC 95 %: 0,41, 0,70; $p < 0,0001$) con una mediana de SG de 19,3 meses en el grupo de tislelizumab y de 11,5 meses en el grupo de docetaxel. En el análisis final, la mediana del tiempo de seguimiento calculada por la metodología de Kaplan-Meier reversa fue de 31,1 meses en el grupo de tislelizumab y de 27,9 meses en el grupo de docetaxel.

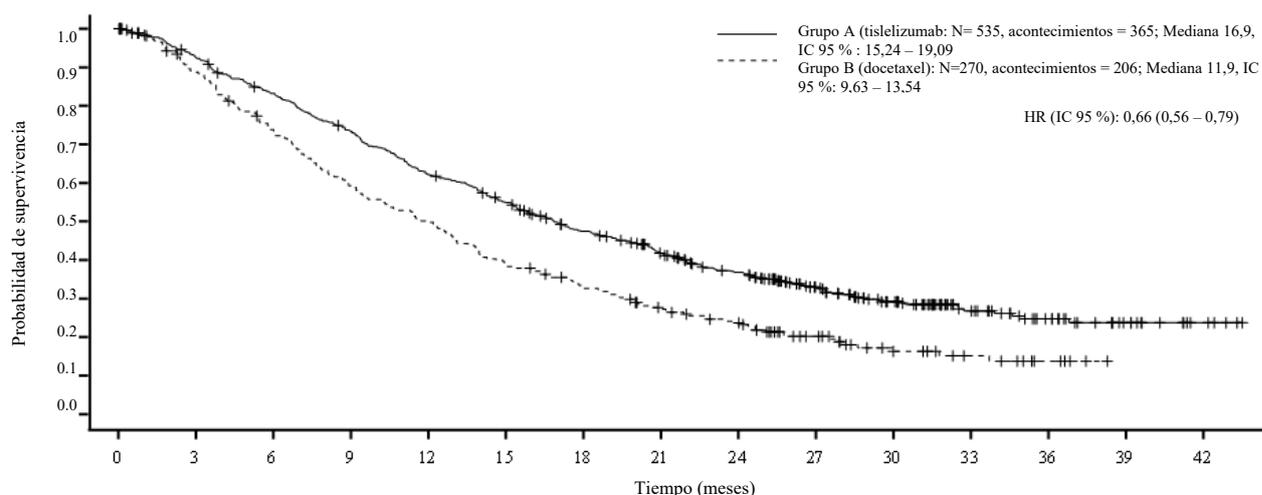
El análisis final (fecha de corte 15-Jul-2021) mostró resultados de eficacia consistentes en la población ITT, comparado con el análisis intermedio.

En la Tabla 5 y la Figura 5 se resumen los resultados de eficacia para BGB-A317-303 (datos del análisis ITT) en el análisis final.

Tabla 5 Resultados de eficacia en BGB-A317-303

Variable	Tislelizumab (N = 535)	Docetaxel (N = 270)
SG		
Muertes, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Mediana de SG (meses) (IC 95%)	16,9 (15,24, 19,09)	11,9 (9,63, 13,54)
Hazard ratio (IC 95%) ^{a, b}	0,66 (0,56, 0,79)	
SLP		
Acontecimientos, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	4,2 (3,88, 5,52)	2,6 (2,17, 3,78)
Hazard ratio ^a (IC 95%)	0,63 (0,53, 0,75)	
TRO (%) (IC 95%)^c	20,9 (17,56, 24,63)	3,7 (1,79, 6,71)
Mejor respuesta global ^c		
DdR^c		
Mediana de DdR (meses) (IC 95%)	14,7 (10,55, 21,78)	6,2 (4,11, 8,31)
SG = supervivencia global; IC = intervalo de confianza; SLP = supervivencia libre de progresión; TRO = tasa de respuesta objetiva; DdR = duración de respuesta. Las medianas se estimaron por el método Kaplan-Meier con IC 95% estimados utilizando el método de Brookmeyer y Crowley.		
^a Hazard ratio se estimó por un modelo Cox estratificado con el grupo de docetaxel como grupo de referencia.		
^b Estratificado por factores de estratificación: histología (escamoso frente a no escamoso), líneas de tratamiento (segunda frente a tercera), y expresión de PD-L1 en células tumorales (≥ 25 % de expresión de PD-L1 frente a < 25 %).		
^c Confirmado por el investigador.		

Figura 5 Gráfico de Kaplan-Meier de SG en BGB-A317-303 (Datos del análisis ITT)



Número de pacientes a riesgo

Tiempo:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Grupo A	535	491	439	386	327	286	239	201	166	120	87	48	30	15	5
Grupo B	270	227	187	150	126	99	80	64	52	32	17	11	5	0	

Los análisis de subgrupos preespecificados demostraron un efecto consistente del tratamiento en SG en favor de tislelizumab en los subgrupos demográficos y pronósticos más importantes.

La Tabla 6 resume los resultados de eficacia de SG por expresión de PD-L1 en análisis de subgrupos preespecificados.

Tabla 6 Resultados de eficacia de SG por expresión de PD-L1 (<25 % TC, ≥25 % TC) en BGB-A317-303

	Grupo de tislelizumab	Grupo de docetaxel
	N = 535	N = 270
Expresión de PD-L1 en <25 %, n	307	152
Acontecimientos, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Mediana SG (meses) (IC 95 %)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Hazard ratio ^a (IC 95 %)	0,79 (0,64, 0,99)	
Expresión de PD-L1 en ≥25 % de las células tumorales, n	227	115
Acontecimientos, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Mediana SG (meses) (IC 95 %)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2, 13,5)
Hazard ratio ^a (IC 95 %)	0,54 (0,41, 0,71)	

^a El hazard ratio y su IC 95 % se calcularon a partir de un modelo de Cox no estratificado.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

BGB-A317-302

BGB-A317-302 fue un estudio fase III global, abierto, controlado, aleatorizado, para comparar la eficacia de tislelizumab con la de quimioterapia en pacientes con CCEE localmente avanzado o metastásico, recurrente, irrecable, que habían progresado durante o después del tratamiento sistémico previo. Se incluyeron pacientes independientemente de su nivel de expresión de PD-L1 en el tumor. Se evaluaron de forma retrospectiva las muestras tomadas del tejido tumoral fresco o de archivo, si estaban disponibles, para determinar el nivel de expresión de PD-L1. Se evaluó la expresión de PD-L1 en un laboratorio central utilizando el test Ventana PD-L1 (SP263) que identificó la tinción de PD-L1 tanto en el tumor como en las células inmunológicas asociadas al tumor.

El estudio excluyó a los pacientes que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor anti-PD-1 y con invasión del tumor a órganos adyacentes al lugar de la enfermedad esofágica (p.ej. aorta o tracto respiratorio).

La aleatorización se estratificó por región geográfica (Asia [excluyendo Japón] frente a Japón frente a EEUU/UE), estado funcional ECOG (0 frente a 1) y la opción de quimioterapia escogida por el investigador (ICC, por sus siglas en inglés) (paclitaxel frente a docetaxel frente a irinotecán). La elección de la quimioterapia se determinó por el investigador antes de la aleatorización.

Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir 200 mg de tislelizumab cada 3 semanas o quimioterapia escogida por el investigador (ICC), seleccionada entre los siguientes fármacos, todos administrados por vía intravenosa:

- paclitaxel 135 a 175 mg/m² en el día 1, administrado cada 3 semanas (también a dosis de 80 a 100 mg/m² semanales según las guías locales y/o específicas del país para el estándar de tratamiento), o
- docetaxel 75 mg/m² en el día 1, administrado cada 3 semanas, o
- irinotecán 125 mg/m² en los días 1 y 8, administrado cada 3 semanas.

Se trató a los pacientes con Tevimbra o una de las opciones de ICC hasta progresión de la enfermedad, evaluada por el investigador según los criterios RECIST versión 1.1, o toxicidad inaceptable.

Se realizaron evaluaciones del tumor cada 6 semanas durante los primeros 6 meses y, posteriormente, cada 9 semanas.

La variable de eficacia primaria fue la supervivencia global (SG) en la población por intención de tratar (ITT). Las variables de eficacia secundarias fueron SG en el grupo de análisis positivo para PD-L1 (puntuación de PD-L1 en la Puntuación Positiva Combinada estimada visualmente, ahora conocida como puntuación de Positividad del Área Tumoral [TAP] [puntuación PD-L1] $\geq 10\%$), tasa de respuesta objetiva (TRO), supervivencia libre de progresión (SLP) y duración de la respuesta (DdR), evaluados por el investigador según los criterios RECIST v1.1.

Se incluyeron un total de 512 pacientes y se aleatorizaron a tislelizumab (N = 256) o ICC (N = 256; paclitaxel [N = 85], docetaxel [N = 53] o irinotecán [N = 118]). De los 512 pacientes, 142 (27,7%) presentaron PD-L1 $\geq 10\%$; 222 (43,4%) presentaron PD-L1 $< 10\%$, y 148 (28,9%) tenían un estado de PD-L1 inicial desconocido.

Las características basales de la población del estudio fueron: mediana de edad de 63 años (intervalo: 35 a 86), 39,5% de 65 o más años de edad; 84% hombres; 19% blancos y 80% asiáticos; 25% con estado funcional ECOG de 0 y 75% con ECOG de 1. Noventa y cinco por ciento de la población del estudio presentaba enfermedad metastásica al inicio del estudio. Todos los pacientes habían recibido al menos un tratamiento previo con quimioterapia, que en el 97% de los casos fue una quimioterapia combinada basada en platino.

En el momento del análisis final preespecificado, el estudio BGB-A317-302 mostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG en los pacientes aleatorizados al grupo de tislelizumab comparado con el grupo de ICC. El HR estratificado fue de 0,70 (IC 95%: 0,57, 085; valor de *p* unilateral de 0,0001), con una mediana de SG de 8,6 meses (IC 95%: 7,5, 10,4) en el grupo de tislelizumab en comparación con 6,3 meses (IC 95%: 5,3, 7,0) en el grupo de ICC. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 20,8 meses en el grupo de tislelizumab y de 21,1 meses en el grupo de ICC, calculada por metodología Kaplan-Meier reversa.

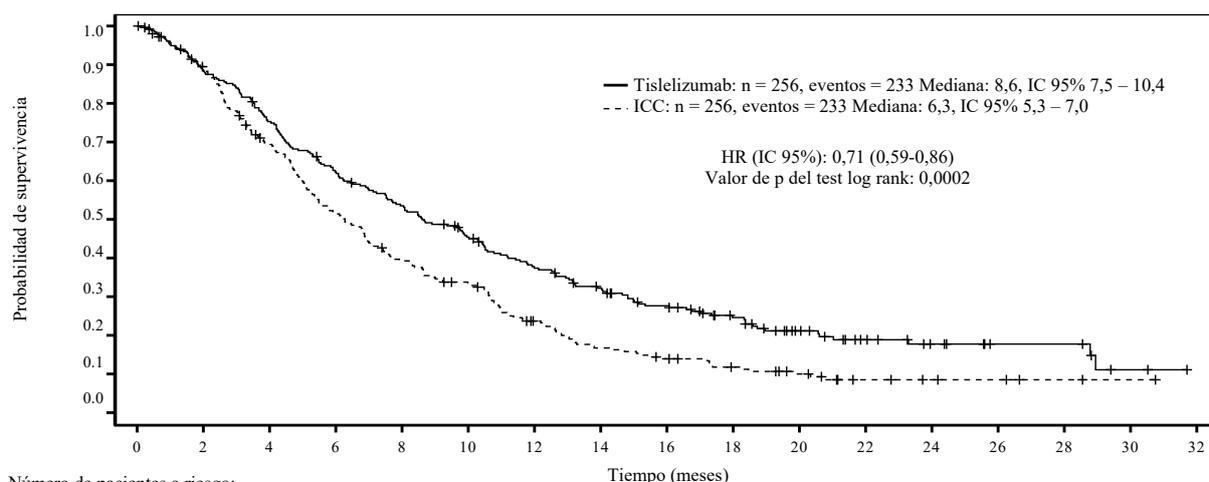
Un análisis actualizado con 24 meses adicionales de seguimiento después del análisis final preespecificado mostró resultados de eficacia que coincidían con el análisis final. La mediana del tiempo de seguimiento calculada por la metodología de Kaplan-Meier reversa fue de 44,7 meses en el grupo de tislelizumab y de 44,0 meses en el grupo de ICC.

En la Tabla 7 y la Figura 6 se muestran los resultados de eficacia del análisis actualizado.

Tabla 7 Resultados de eficacia en BGB-A317-302: análisis actualizado

Variable	Tevimbra (N = 256)	Quimioterapia (N = 256)
SG		
Muertes, n (%)	233 (91,0)	233 (91,0)
Mediana (meses) ^a (IC 95%)	8,6 (7,5, 10,4)	6,3 (5,3, 7,0)
Hazard ratio (IC 95%) ^b	0,71 (0,59, 0,86)	
Valor de p ^c	P = 0,0002	
SLP evaluada por el investigador^d		
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	229 (89,5)	181 (70,7)
Mediana (meses) (IC 95%)	1,6 (1,4, 2,7)	2,1 (1,5, 2,7)
Hazard ratio (IC 95%)	0,82 (0,67, 1,01)	
TRO con confirmación del investigador^d		
TRO (%) (IC 95%)	15,2 (11,1, 20,2)	6,6 (3,9, 10,4)
Mediana de duración de respuesta con confirmación del investigador (meses) (IC 95%)	11,3 (6,5, 14,4)	6,3 (2,8, 8,5)
SG = supervivencia global; IC = intervalo de confianza; SLP = supervivencia libre de progresión; TRO = tasa de respuesta objetiva		
^a Estimada utilizando el método de Kaplan-Meier.		
^b Basado en el modelo de regresión de Cox incluyendo el tratamiento como covariante, y estratificado por el estado ECOG inicial y por la elección de quimioterapia por parte del investigador.		
^c Valor de p unilateral nominal basado en el test log rank estratificado por estado funcional ECOG y por elección de quimioterapia por parte del investigador.		
^d Basado en un análisis ad-hoc.		

Figura 6 Gráfico de Kaplan-Meier de SG en BGB-A317-302 (análisis ITT): análisis actualizado



Número de pacientes a riesgo:

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

El valor de p unilateral nominal se basa en un test log rank estratificado por estado funcional ECOG y por elección de quimioterapia por parte del investigador.

Eficacia y subgrupos de PD-L1 (análisis actualizado):

En el momento del análisis actualizado de SG en el subgrupo de PD-L1 positivo (puntuación PD-L1 $\geq 10\%$), el HR estratificado para SG fue de 0,54 (IC 95%: 0,36 a 0,79). La mediana de supervivencia fue de 10,2 meses (IC 95%: 8,5 a 14,5 meses) y 5,1 meses (IC 95%: 3,8 a 8,2 meses) para el grupo de tislelizumab y de ICC, respectivamente.

En el subgrupo de PD-L1 negativo (puntuación PD-L1 $< 10\%$) el HR estratificado para la SG fue de 0,86 (IC 95%: 0,65 a 1,14), con una mediana de supervivencia global de 7,5 meses (IC 95%: 5,5 a 8,9 meses) y 5,8 meses (IC 95%: 4,8 a 6,9 meses) para el grupo de tislelizumab y de ICC, respectivamente.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados con tislelizumab en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de neoplasias malignas (excepto del sistema nervioso central, hematopoiético y tejido linfoide) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética (PK) de tislelizumab para el tratamiento de Tevimbra en monoterapia y en combinación con quimioterapia.

La PK de tislelizumab se caracterizó utilizando un análisis PK de población con datos de 2 596 pacientes con procesos malignos avanzados que recibieron tislelizumab a dosis de 0,5 a 10 mg/kg cada 2 semanas, 2,0 y 5,0 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas, y 200 mg cada 3 semanas.

El tiempo para alcanzar el 90% del estado estacionario es aproximadamente de 84 días (12 semanas) después de dosis de 200 mg cada 3 semanas, y la tasa de acumulación de la exposición a tislelizumab en el estado estacionario es de aproximadamente 2 veces.

Absorción

Tislelizumab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, es biodisponible de forma inmediata y completa.

Distribución

Un análisis farmacocinético de población indica que el volumen de distribución en el estado estacionario es de 6,42 l, que es típico de anticuerpos monoclonales con distribución limitada.

Biotransformación

Se espera que tislelizumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos por vía catabólica.

Eliminación

En base a un análisis PK de población, el aclaramiento de tislelizumab fue de 0,153 l/día con una variabilidad interindividual de 26,3% y la media geométrica de la vida media terminal fue aproximadamente de 23,8 días, con un coeficiente de variación (CV) de 31%.

Linealidad/No linealidad

Se observó que la PK de tislelizumab era lineal y que la exposición era proporcional a la dosis, a pautas de dosis de 0,5 mg/kg a 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas (incluyendo 200 mg cada 3 semanas).

Poblaciones especiales

Se evaluaron los efectos de varias covariantes de PK de tislelizumab en análisis PK de población. Los siguientes factores no tuvieron efecto clínicamente relevante sobre la exposición de tislelizumab: edad (intervalo 18 a 90 años), peso (intervalo 32 a 130 kg), género, raza (blanca, asiática y otras), insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), insuficiencia hepática leve a moderada (bilirrubina total ≤ 3 veces LSN y cualquier valor de AST), y carga tumoral.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos de tislelizumab en pacientes con insuficiencia renal. En el análisis PK de población de tislelizumab no se encontraron diferencias clínicamente relevantes en el aclaramiento de tislelizumab entre pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{Cr} 60 a 89 ml/min, N = 1 046) o insuficiencia renal moderada (CL_{Cr} 30 a 59 ml/min, n = 320) y pacientes con función renal normal ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, n = 1 223). La insuficiencia renal leve y moderada no tuvo ningún efecto sobre la exposición de tislelizumab (ver sección 4.2). En base al número limitado de pacientes con insuficiencia renal grave (n = 5), no es concluyente el efecto de la insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética de tislelizumab.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos de tislelizumab en pacientes con insuficiencia hepática. En el análisis PK de población de tislelizumab, no se encontraron diferencias clínicamente relevantes en el aclaramiento de tislelizumab entre pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina \leq LSN y AST $>$ LSN o bilirrubina $>1,0$ a $1,5$ x LSN y cualquier valor de AST, n = 396) o insuficiencia hepática moderada (bilirrubina $>1,5$ a 3 x LSN y cualquier valor de AST; n = 12), comparado con pacientes con función hepática normal (bilirrubina \leq LSN y AST = LSN, n = 2 182) (ver sección 4.2). En base al número limitado de pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina >3 x LSN y cualquier valor de AST, n = 2), se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de tislelizumab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios toxicológicos a dosis repetida en monos cynomolgus con administración intravenosa a dosis de 3, 10, 30 o 60 mg/kg cada 2 semanas durante 13 semanas (7 administraciones de dosis), no se observaron toxicidades aparentes relacionadas con el tratamiento o cambios histopatológicos a dosis hasta 30 mg/kg cada 2 semanas, que suponen de 4,3 a 6,6 veces la exposición en humanos con la dosis clínica de 200 mg.

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción o el desarrollo o estudios de fertilidad en animales con tislelizumab.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico o genotóxico de tislelizumab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato de sodio dihidrato
Ácido cítrico monohidrato
L-histidina clorhidrato monohidrato
L-histidina
Trehalosa dihidrato
Polisorbato 20 (E432)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años.

Después de abrir

Una vez abierto, el medicamento se debe diluir y perfundir inmediatamente (ver sección 6.6 para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración).

Después de la preparación de la solución para perfusión

Tevimbra no contiene conservantes. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 2 °C – 8 °C. Las 24 horas incluyen el almacenamiento de la solución diluida en nevera (2 °C a 8 °C) durante no más de 20 horas, el tiempo necesario para volver a la temperatura ambiente (25 °C o inferior) y el tiempo para completar la perfusión en 4 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento y las condiciones en uso son responsabilidad del usuario. La solución diluida no se debe congelar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 ml de Tevimbra concentrado se suministra en un vial de vidrio Tipo 1 transparente, con un tapón de clorobutilo gris con recubrimiento FluroTec y tapón de sellado con un cierre extraíble.

Tevimbra está disponible en envases unitarios que contienen 1 vial y envases múltiples que contienen 2 viales (2 envases de 1).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución diluida para perfusión la debe preparar un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

Preparación de la solución para perfusión

- Se necesitan dos viales de Tevimbra para cada dosis.
- Retirar los viales de la nevera, con cuidado de no agitarlos.

- Inspeccionar cada vial visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. El concentrado es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarillenta. No utilizar el vial si la solución es turbia, o si se observan partículas visibles o decoloración.
- Invertir los viales suavemente sin agitar. Extraer la solución de los dos viales (un total de 200 mg en 20 ml) en una jeringa y transferirla a una bolsa de perfusión intravenosa que contenga una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para preparar una solución diluida con una concentración final de 2 a 5 mg/ml. Mezclar la solución diluida mediante una inversión suave para evitar la formación de espuma o excesivo corte de la solución.

Administración

- Administrar la solución de Tevimbra diluida mediante una perfusión por una vía de administración intravenosa con un filtro estéril, no pirogénico, de 0,2 micras de baja unión a proteínas, o 0,22 micras en línea o un filtro adicional con un área de superficie de aproximadamente 10 cm².
- La primera perfusión se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien, las perfusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.
- No se deben administrar otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- Tevimbra no se debe administrar como una perfusión rápida o como una inyección única en bolo.
- La vía intravenosa se debe enjuagar al final de la perfusión.
- Descartar la parte no utilizada que quede en el vial.
- Los viales de Tevimbra son para un único uso.

Eliminación

Cualquier medicamento no utilizado o material desechado se debe eliminar de acuerdo a los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BeiGene Ireland Limited
 10 Earlsfort Terrace
 Dublín 2
 D02 T380
 Irlanda
 Tel. +353 1 566 7660
 Correo electrónico: bg.ireland@beigene.com

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1758/001-002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

15/septiembre/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPSs)

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencias de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en el plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Tevimbra en cada Estado Miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato de la Tarjeta de información para el Paciente, incluyendo las vías de comunicación, modalidades de distribución, y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

La Tarjeta de información para el Paciente está destinada a aumentar el conocimiento de los pacientes sobre los signos y síntomas relevantes para la identificación/reconocimiento temprano de las RAs inmunorrelacionadas potenciales e instarlos a buscar atención médica. También contiene indicaciones para entrar los datos de contacto del médico y para alertar a otros médicos de que el paciente está siendo tratado con Tevimbra. La Tarjeta de información para el Paciente está diseñada para que el paciente la lleve consigo en todo momento y la muestre a cualquier profesional sanitario que pueda ayudarlo.

El TAC debe asegurar que en cada Estado Miembro donde se comercializa Tevimbra, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que se espera que prescriban y utilicen Tevimbra tengan acceso o se les suministre la Tarjeta de información para el Paciente a través de los profesionales sanitarios.

La Tarjeta de información para el Paciente debe contener los siguientes elementos clave:

- Descripción de los principales signos o síntomas de las RAs inmunorrelacionadas (neumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopatías, reacciones adversas de la piel inmunorrelacionadas, nefritis y otras RAs inmunorrelacionadas) y reacciones relacionadas con la perfusión y la importancia de notificarlas a su médico inmediatamente si aparecen los síntomas.
- La importancia de no intentar automedicarse para ningún síntoma sin consultarlo primero con su profesional sanitario.
- La importancia de llevar la Tarjeta de información para el Paciente en todo momento y mostrarla en todas las visitas médicas a los profesionales sanitarios que no sean el prescriptor del medicamento (p.ej. profesionales sanitarios de urgencias).
- Un mensaje de advertencia para informar a los profesionales sanitarios que traten al paciente en cualquier momento, incluso en condiciones de urgencias, que el paciente está siendo tratado con Tevimbra.
- Un recordatorio de que todas las reacciones adversas al medicamento (RAMs) conocidas o sospechadas también se pueden notificar a las autoridades regulatorias locales.
- Los datos de contacto del médico prescriptor de Tevimbra.

La Tarjeta de información para el Paciente recuerda a los pacientes los síntomas clave que necesitan notificar inmediatamente al médico.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tevimbra 100 mg concentrado para solución para perfusión
tislelizumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico monohidrato, L-histidina clorhidrato monohidrato, L-histidina, trehalosa dihidrato, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables.
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial
100 mg/10 ml

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para administración intravenosa después de la dilución.
Uso único.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublín 2

D02 T380

Irlanda

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1758/001

1 vial

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR DE ENVASES MÚLTIPLES (INCLUYENDO LA BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tevimbra 100 mg concentrado para solución para perfusión
tislelizumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico monohidrato, L-histidina clorhidrato monohidrato, L-histidina, trehalosa dihidrato, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

Envase múltiple: 2 viales (2 x 1)

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para administración intravenosa después de la dilución.
Uso único.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublín 2

D02 T380

Irlanda

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1758/002

2 viales (2 x 1)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA DE ENVASES MÚLTIPLES (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tevimbra 100 mg concentrado para solución para perfusión
tislelizumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de tislelizumab (100 mg/10 ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico monohidrato, L-histidina clorhidrato monohidrato, L-histidina, trehalosa dihidrato, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial. Componente de un envase múltiple. No se debe vender de forma separada.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para administración intravenosa después de la dilución.
Uso único.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublín 2

D02 T380

Irlanda

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1758/002

2 viales (2 x 1)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE INCLUIRSE EN ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tevimbra 100 mg concentrado estéril
tislelizumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de tislelizumab (100 mg/10 ml)..

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico monohidrato, L-histidina clorhidrato monohidrato, L-histidina, trehalosa dihidrato, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

100 mg/10 ml

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía IV después de dilución

Uso único.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BeiGene Ireland Limited

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1758/001

1 vial

EU/1/23/1758/002

2 viales (2 x 1)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Tevimbra 100 mg concentrado para solución para perfusión tislelizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos de pudiera tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Es importante que conserve la Tarjeta de información para el Paciente durante el tratamiento.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tevimbra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Tevimbra
3. Cómo se administra Tevimbra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tevimbra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tevimbra y para qué se utiliza

Tevimbra es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo tislelizumab. Es un anticuerpo monoclonal, un tipo de proteína que está diseñada para reconocer y unirse a una diana específica en el cuerpo llamada receptor de muerte programada-1 (PD-1) que se encuentra en la superficie de las células T y B (tipos de glóbulos blancos que forman parte del sistema inmune, las defensas naturales del cuerpo). Cuando se activa PD-1 por parte de células cancerosas puede desconectar la actividad de las células T. Bloqueando PD-1, Tevimbra previene que se desconecten las células T que ayudan a su sistema inmune a luchar contra el cáncer.

Tevimbra se utiliza en adultos para tratar:

- el cáncer de pulmón no microcítico que se ha expandido a otras partes del cuerpo y que no se ha tratado con quimioterapia y no puede extirparse con cirugía. Cuando se utiliza para tratar este tipo de cáncer, Tevimbra se administra en combinación con quimioterapia.
- el cáncer de pulmón no microcítico que se ha expandido a otras partes del cuerpo y que ya se ha tratado con quimioterapia. Cuando se utiliza para tratar este tipo de cáncer, Tevimbra se administra solo.
- un tipo de cáncer de esófago denominado carcinoma de células escamosas de esófago que se ha extendido a otras partes del cuerpo, que se ha tratado con terapia contra el cáncer y que no puede eliminarse por cirugía.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona Tevimbra o porqué se le ha prescrito este medicamento, consulte con su médico.

Tevimbra se puede administrar en combinación con otros medicamentos para tratar el cáncer. Es importante que también lea el prospecto para el paciente de estos otros medicamentos. Si tiene alguna pregunta sobre estos medicamentos, consulte con su médico.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Tevimbra

No le deben administrar Tevimbra

- si es alérgico a tislelizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Coméntelo con su médico si no está seguro.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren Tevimbra si tiene o ha tenido:

- enfermedad autoinmune (una enfermedad en la que el sistema de defensa del propio cuerpo ataca a las células normales)
- inflamación del hígado (hepatitis) u otros problemas en el hígado
- inflamación del riñón (nefritis)
- neumonía o inflamación de los pulmones (neumonitis)
- inflamación del intestino (colitis)
- erupción grave
- problemas en las glándulas que producen hormonas (incluyendo las glándulas suprarrenales, pituitaria y tiroidea)
- diabetes mellitus de tipo 1
- trasplante de un órgano sólido
- reacción relacionada con la perfusión

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, o si no está seguro, consulte con su médico antes de que le administren Tevimbra.

Efectos adversos graves

Tevimbra puede causar efectos adversos graves, que pueden ser en algunos casos mortales y pueden causar la muerte. Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos efectos adversos graves durante el tratamiento con Tevimbra:

- inflamación del hígado (hepatitis) u otros problemas en el hígado
- inflamación del riñón (nefritis)
- inflamación de los pulmones (neumonitis)
- inflamación del intestino (colitis)
- reacciones graves en la piel (como síndrome de Stevens-Johnson [SSJ] o necrólisis epidérmica tóxica [NET]): los síntomas pueden incluir fiebre, síntomas gripales, erupción, picor, ampollas en la piel o úlceras en la boca o en otras superficies húmedas
- problemas con las glándulas que producen hormonas (especialmente glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea): los síntomas pueden incluir aumento en la frecuencia cardíaca, cansancio extremo, aumento de peso o pérdida de peso, mareo o desvanecimiento, pérdida de pelo, sensación de resfriado, estreñimiento, dolor de cabeza que no desaparece o que no es habitual
- diabetes mellitus de tipo 1
- reacción relacionada con la perfusión
- inflamación de los músculos (miositis)
- inflamación del músculo del corazón (miocarditis)
- inflamación de la membrana alrededor del corazón (pericarditis)
- inflamación de las articulaciones (artritis)
- trastornos inflamatorios que causan dolor muscular y rigidez, especialmente en los hombros y la cadera (polimialgia reumática): los síntomas pueden incluir dolor en los hombros, cuello, parte superior de los brazos, nalgas, cadera o muslos, rigidez en las áreas afectadas, dolor o entumecimiento en las muñecas, codos o rodillas
- inflamación de los nervios: los síntomas pueden incluir dolor, debilidad y parálisis en las extremidades (síndrome de Guillain-Barré)

- Para más información sobre los síntomas de cualquiera de los casos descritos anteriormente, consulte la sección 4 (“Posibles efectos adversos”). Consulte a su médico si tiene cualquier pregunta o problema.

Tarjeta de información para el Paciente

También encontrará información importante de este prospecto para el paciente en la Tarjeta de información para el Paciente, que le ha dado su médico. Es importante que lleve con usted la Tarjeta de información para el Paciente en todo momento, y que la enseñe a un profesional sanitario en caso de que presente signos o síntomas que puedan indicar una reacción adversa inmunorrelacionada (descritas anteriormente en el apartado “Efectos adversos graves”) para poder recibir un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado.

Controles durante el tratamiento con Tevimbra

Su médico realizará controles de forma regular (control de la función del hígado, control de la función del riñón, radiografías) antes y durante el tratamiento.

Su médico también le realizará análisis de sangre de forma regular antes y durante el tratamiento con Tevimbra para controlar el azúcar en la sangre y los niveles hormonales en su cuerpo. Esto es debido a que los niveles de azúcar y de hormonas en la sangre se pueden ver afectados por Tevimbra.

Niños y adolescentes

Tevimbra no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Tevimbra

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos a base de hierbas medicinales y medicamentos sin receta médica.

En especial, informe a su médico si está tomando algún medicamento que suprime el sistema inmunitario, incluyendo corticosteroides (como prednisona), porque estos medicamentos pueden interferir con el efecto de Tevimbra. Sin embargo, una vez que ha iniciado el tratamiento con Tevimbra, su médico le puede administrar corticosteroides para reducir algún efecto adverso que pueda presentar.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento.

No le deben administrar Tevimbra si está embarazada, a menos que su médico se lo recete. Se desconocen los efectos de Tevimbra en mujeres embarazadas, pero es posible que el principio activo, tislelizumab, pueda dañar al feto.

- Si es una mujer que podría quedarse embarazada, debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras está siendo tratada con Tevimbra y durante, al menos, 4 meses después de la última dosis de Tevimbra.
- Si está embarazada, piensa que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte con su médico.

Se desconoce si Tevimbra pasa a la leche materna. No se puede descartar un riesgo para el niño lactante. Si está dando lactancia materna, informe a su médico. No debe dar lactancia materna durante el tratamiento con Tevimbra y durante, al menos, 4 meses después de la última dosis de Tevimbra.

Conducción y uso de máquinas

Tevimbra tiene un efecto pequeño sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Unos posibles efectos adversos de Tevimbra son la sensación de cansancio o debilidad. No conduzca o utilice máquinas después de que le hayan administrado Tevimbra a menos de que esté seguro de que se siente bien.

Tevimbra contiene sodio

Informe a su médico si está siguiendo una dieta baja en sodio (baja en sal) antes de que le administren Tevimbra. Este medicamento contiene 1,6 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada ml de concentrado. Una perfusión única de Tevimbra contiene 32 mg de sodio en dos viales de 10 ml. Esto equivale al 1,6% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

3. Cómo se administra Tevimbra

Se le administrará Tevimbra en un hospital o una clínica bajo la supervisión de un médico con experiencia.

- La dosis habitual de Tevimbra es de 200 mg, que se administra como una perfusión intravenosa (por gotero en una vena) cada 3 semanas.
- La primera dosis de Tevimbra se le administrará mediante una perfusión durante un periodo de 60 minutos. Si tolera bien la primera dosis, la siguiente perfusión en la vena se le administrará durante 30 minutos.
- Cuando Tevimbra se administra en combinación con quimioterapia, se le administrará primero Tevimbra y luego, la quimioterapia.
- Consulte el prospecto de los otros medicamentos para el cáncer para comprender el uso de estos medicamentos. Si tiene dudas, pregunte a su médico.
- Su médico decidirá cuántas perfusiones necesita.

Si se olvida una dosis de Tevimbra

- Llame a su médico inmediatamente para que le de otra cita.
- Es muy importante que no deje de administrarse una dosis de este medicamento.

Si interrumpe el tratamiento con Tevimbra

La interrupción del tratamiento puede interrumpir el efecto del medicamento. No interrumpa el tratamiento con Tevimbra a menos que lo haya comentado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre su tratamiento o sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos de Tevimbra pueden ser graves (ver la lista en “Efectos adversos graves” en la sección 2 de este prospecto). Si presenta alguno de estos efectos adversos graves, **informe a su médico inmediatamente.**

Los siguientes efectos adversos se han notificado con Tevimbra solo:

Muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 personas)

- Glándula tiroidea poco activa, que puede causar cansancio, aumento de peso, cambios en la piel y el pelo (hipotiroidismo)
- Tos
- Erupción
- Picor (prurito)
- Cansancio (fatiga)
- Disminución del apetito
- Debilidad, sangrado espontáneo o hematomas e infecciones frecuentes, fiebre, escalofríos y dolor de garganta (anemia)
- Nivel alto de bilirrubina en la sangre, un producto de degradación de los glóbulos rojos, que puede causar una coloración amarillenta de la piel y los ojos, indicando problemas del hígado
- Aumento del nivel en la sangre de la enzima del hígado aspartato aminotransferasa
- Aumento del nivel en la sangre de la enzima del hígado alanina aminotransferasa

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Neumonía
- Diarrea
- Náuseas
- Sangrado espontáneo o hematomas (trombocitopenia)
- Infecciones frecuentes, fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (neutropenia o linfopenia)
- Náuseas, vómito, pérdida de apetito, dolor en la parte derecha del estómago, color amarillento de la piel o del blanco de los ojos, somnolencia, orina de color oscuro, sangrados o hematomas más frecuentes de lo habitual – posibles síntomas de problemas en el hígado (hepatitis)
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Dolor en los músculos (mialgia)
- Dificultad para respirar, tos o dolor en el pecho – posibles síntomas de problemas en los pulmones (neumonitis)
- Fatiga, hinchazón en la base del cuello, dolor en la parte de delante de la garganta - posibles síntomas de problemas en la glándula tiroidea (tiroiditis)
- Aumento del nivel de azúcar en la sangre, sed, sequedad en la boca, necesidad de orinar más frecuentemente, cansancio, aumento del apetito con pérdida de peso, confusión, náuseas, vómito, aliento con olor afrutado, dificultad para respirar y piel seca o enrojecida - posibles síntomas de hiperglucemia
- Debilidad, confusión, contracción de los músculos, convulsiones (hiponatremia)
- Debilidad muscular, espasmos de los músculos, frecuencia cardíaca anormal (hipopotasemia)
- Aumento de actividad de la glándula tiroidea, que puede causar hiperactividad, sudor, pérdida de peso y sed (hipertiroidismo)
- Dificultad para respirar (disnea)
- Aumento de la tensión arterial (hipertensión)
- Llagas o úlceras en la boca con inflamación de las encías (estomatitis)
- Nivel alto en la sangre de la enzima creatina quinasa
- Nivel alto en la sangre de creatinina

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Cambios en la cantidad o el color de la orina, dolor al orinar, dolor en la zona de los riñones – posibles síntomas de problemas en los riñones (nefritis)
- Diarrea o más movimientos intestinales de los normales, heces negras, pegajosas, presencia de sangre o moco en las heces, dolor intenso o sensibilidad en el estómago – posibles síntomas de problemas en el intestino (colitis)
- Dolor intenso en la parte superior del estómago, náuseas, vómito, fiebre, sensibilidad en el abdomen – posibles síntomas de problemas en el páncreas (pancreatitis)
- Nivel alto de azúcar, sensación de más hambre o sed de la habitual, orinar más frecuentemente de lo normal – posibles síntomas de diabetes mellitus

- Dolor muscular, rigidez, debilidad, dolor en el pecho o cansancio intenso – posibles síntomas de problemas musculares (miositis)
- Dolor en el pecho, latido del corazón rápido o anormal, dificultad para respirar en reposo o durante la actividad, retención de líquidos con hinchazón en las piernas, tobillos y pies, cansancio – posibles síntomas de problemas en el músculo cardíaco (miocarditis)
- Dolor articular, rigidez, hinchazón o enrojecimiento, disminución en el rango de movilidad en las articulaciones – posibles síntomas de problemas en las articulaciones (artritis)
- Enrojecimiento de los ojos, dolor en los ojos e hinchazón – posibles síntomas de problemas que afectan a la úvea, la capa que está detrás del blanco de los ojos (uveítis)
- Insuficiencia suprarrenal (alteración en la que las glándulas suprarrenales no producen suficiente cantidad de algunas hormonas)
- Inflamación de los nervios: los síntomas pueden incluir dolor, debilidad y parálisis en las extremidades (síndrome de Guillain-Barré)
- Escalofríos o convulsiones, picor o erupción, sofocos, dificultad para respirar o respiración jadeante, mareo o fiebre que puede aparecer durante la perfusión o hasta las 24 horas posteriores a la perfusión – posibles síntomas de una reacción relacionada con la perfusión
- Nivel bajo de leucocitos en la sangre
- Nivel alto de hemoglobina, potasio y sodio en la sangre
- Nivel bajo de albúmina en la sangre

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- Dolor en el pecho, fiebre, tos, palpitaciones – posibles síntomas de problemas que afectan la membrana que está alrededor del corazón (pericarditis)
- Dolor de cabeza frecuente, cambios en la visión (o bien poca visión o visión doble), fatiga, y/o debilidad, confusión, disminución de la tensión arterial, mareo – posibles síntomas de problemas en la glándula hipofisiaria (hipofisitis)
- Picor o descamación de la piel, llagas en la piel – posibles síntomas de reacciones en la piel graves
- Enfermedad celíaca (caracterizada por síntomas como dolor de estómago, diarrea e hinchazón tras el consumo de alimentos que contienen gluten)

Otros efectos adversos que se han notificado (frecuencia no conocida):

Ausencia o reducción de enzimas digestivas producidas por el páncreas (insuficiencia pancreática exocrina)

Los siguientes efectos adversos se han observado cuando se administra Tevimbra junto a otros medicamentos para el cáncer

Tenga en cuenta que es importante que lea también los prospectos de los otros medicamentos para el cáncer que está recibiendo, ya que también pueden causar efectos adversos.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Dificultad para respirar, tos o dolor en el pecho – posibles síntomas de problemas en el pulmón (neumonitis)
- Aumento del nivel de azúcar en la sangre, sed, sequedad en la boca, necesidad de orinar más frecuentemente, cansancio, aumento del apetito con pérdida de peso, confusión, náuseas, vómito, aliento con olor afrutado, dificultad para respirar y piel seca o enrojecida – posibles síntomas de hiperglucemia
- Glándula tiroides hiporreactiva, que puede causar cansancio, aumento de peso, alteraciones de la piel y el cabello (hipotiroidismo)
- Glándula tiroides hiperreactiva, que puede causar hiperactividad, sudoración, pérdida de peso y sed (hipertiroidismo)
- Tos
- Dificultad para respirar (disnea)
- Diarrea
- Erupción
- Dolor en las articulaciones (artralgia)

- Cansancio (fatiga)
- Aumento del nivel en sangre de la enzima hepática aspartato aminotransferasa
- Aumento del nivel en sangre de la enzima hepática alanina aminotransferasa
- Aumento del nivel en sangre de bilirrubina, un producto de descomposición de los glóbulos rojos
- Aumento del nivel en de la enzima hepática fosfatasa alcalina
- Niveles bajos de hemoglobina
- Niveles bajos de las siguientes células sanguíneas: leucocitos, neutrófilos, plaquetas
- Niveles altos de las siguientes enzimas: alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa
- Niveles altos de bilirrubina
- Niveles altos de creatina cinasa y creatinina
- Niveles altos de potasio
- Niveles bajos de potasio y sodio

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- Náusea, vómito, pérdida de apetito, dolor en la parte derecha del estómago, color amarillento de la piel o del blanco de los ojos, somnolencia, orina de color oscuro, sangrados o hematomas más frecuentes de lo habitual – posibles síntomas de problemas en el hígado (hepatitis)
- Diarrea o más movimientos intestinales de los normales, heces negras, pegajosas, presencia de sangre o moco en las heces, dolor intenso o sensibilidad en el estómago – posibles síntomas de problemas en el intestino (colitis)
- Nivel alto de azúcar, sensación de más hambre y sed de lo habitual, orinar más frecuentemente de lo normal – posibles síntomas de diabetes mellitus
- Escalofríos o temblores, picor o erupción, sofoco, dificultad para respirar o jadeos, mareo o fiebre que puede aparecer durante la perfusión o hasta las 24 horas posteriores a la perfusión – posibles síntomas de una reacción relacionada con la perfusión
- Dolor en el pecho, latido del corazón rápido o anormal, dificultad para respirar en reposo o durante la actividad, retención de líquidos con hinchazón en las piernas, tobillos y pies, cansancio – posibles síntomas de problemas en el músculo cardíaco (miocarditis)
- Dolor articular, rigidez, hinchazón o enrojecimiento, disminución en el rango de movilidad en las articulaciones – posibles síntomas de problemas en las articulaciones (artritis)
- Llagas o úlceras bucales con inflamación de las encías (estomatitis)
- Picor (prurito)
- Dolor muscular (mialgia)
- Niveles altos de hemoglobina
- Niveles altos de sodio

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- Cambios en la cantidad o el color de la orina, dolor al orinar, dolor en la zona de los riñones – posibles síntomas de problemas en los riñones (nefritis)
- Fatiga, hinchazón en la base del cuello, dolor en la parte de delante de la garganta – posibles síntomas de problemas en la glándula tiroides (tiroiditis)
- Dolor intenso en la parte superior del estómago, náusea, vómito, fiebre, sensibilidad en el abdomen – posibles síntomas de problemas en el páncreas (pancreatitis)
- Dolor muscular, rigidez, debilidad, dolor en el pecho o cansancio intenso – posibles síntomas de problemas musculares (miositis)
- Problemas graves de los nervios, que pueden causar dificultad para respirar, sensación de hormigueo en los dedos, pies, tobillos o muñecas, debilidad en las piernas que se expande a la parte superior del cuerpo, andar inestable o incapacidad para andar o subir escaleras, dificultad para realizar los movimientos de la cara, incluyendo hablar, masticar o tragar, visión doble o incapacidad para mover los ojos, dificultad para controlar la vejiga o los intestinos, latido rápido del corazón y parálisis – posibles síntomas del síndrome de de Guillain-Barré

Informe a su médico inmediatamente si presenta algunos de los efectos adversos mencionados anteriormente.

Debe interrumpir el uso de Tevimbra y buscar atención médica inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas:

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Manchas rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas graves erupciones cutáneas pueden ir precedidas de fiebre y síntomas gripales (SJS o TEN).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

5. Conservación de Tevimbra

Su médico, farmacéutico o enfermero es responsable de almacenar este medicamento y eliminar cualquier parte no utilizada correctamente. La siguiente información está dirigida a profesionales sanitarios.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el vial después de CAD y EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Tevimbra no contiene conservante. Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 2 °C a 8 °C. Las 24 horas incluyen el almacenamiento de la solución diluida en refrigeración (2 °C a 8 °C) durante no más de 20 horas, el tiempo necesario para que alcance la temperatura ambiente (25 °C o menos) y el tiempo para completar la perfusión dentro de 4 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez diluido, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario. La solución diluida no se debe congelar.

No conserve ninguna parte de la solución para reutilizarla. Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho se debe eliminar de acuerdo a los requisitos locales.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tevimbra

- El principio activo es tislelizumab. Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de tislelizumab.
- Cada vial contiene 100 mg de tislelizumab en 10 ml de concentrado.

Los demás componentes son citrato de sodio dihidrato (ver sección 2, “Tevimbra contiene sodio”), ácido cítrico monohidrato, L-histidina clorhidrato monohidrato, L-histidina, trehalosa dihidrato, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Tevimbra y contenido del envase

Tevimbra concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarillenta.

Tevimbra está disponible en envases que contienen 1 vial y envases múltiples que contienen 2 viales (2 envases de 1).

Titular de la autorización de comercialización

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublín 2
D02 T380
Irlanda
Tel. +353 1 566 7660
Correo electrónico: bg.ireland@beigene.com

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Los viales de Tevimbra son para un único uso. Cada vial contiene 100 mg de tislelizumab.

La solución diluida para perfusión la debe preparar un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

Preparación de la solución para perfusión

- Se necesitan dos viales de Tevimbra para cada dosis.
- Retirar los viales de la nevera, con cuidado de no agitarlos.
- Inspeccionar cada vial visualmente para detectar partículas o decoloración antes de la administración. El concentrado es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarillenta. No utilizar el vial si la solución es turbia, o si se observan partículas visibles o decoloración.
- Invertir los viales suavemente sin agitar. Extraer la solución de los dos viales (un total de 200 mg en 20 ml) en una jeringa y transferirla a una bolsa de perfusión intravenosa que contenga una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), para preparar una solución diluida con una concentración final de 2 a 5 mg/ml. Mezclar la solución diluida mediante una inversión suave para evitar la formación de espuma o excesivo corte de la solución.

Administración

- Administrar la solución de Tevimbra diluida mediante una perfusión por una vía de administración intravenosa con un filtro estéril, no pirogénico, de 0,2 micras de baja unión a proteínas, o 0,22 micras en línea o un filtro adicional con un área de superficie de aproximadamente 10 cm².
- La primera perfusión se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien, las perfusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.
- No se deben administrar otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- Tevimbra no se debe administrar como una perfusión rápida o como una inyección única en bolo.
- Tevimbra no contiene conservantes. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C. Las 24 horas incluyen almacenamiento de la solución diluida en nevera (2 °C a 8 °C) durante no más de 20 horas, el tiempo necesario para volver a la temperatura ambiente (25 °C o inferior) y el tiempo para completar la perfusión en 4 horas. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento y las condiciones en uso son responsabilidad del usuario.
- La solución diluida no se debe congelar.
- Descartar cualquier parte no utilizada que haya quedado en el vial.
- La vía intravenosa se debe enjuagar al final de la perfusión.
- Los viales de Tevimbra son para un único uso.