

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoliv podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tevimbra 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 10 mg tislelizumabu.

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

Tislelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka třídy imunoglobulin G4 (IgG4) s upravenou funkcí Fc domény produkovaná v rekombinantních buňkách vaječníků čínských křečičků.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 0,069 mmol (nebo 1,6 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

Roztok má pH přibližně 6,5 a osmolalitu přibližně 270 až 330 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Spinocelulární karcinom jícnu (oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)

Přípravek Tevimbra je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím spinocelulárním karcinomem jícnu po předchozí chemoterapii založené na platině.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Tevimbra musí být zahájena a dohlížena lékařem se zkušenostmi s léčbou rakoviny.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Tevimbra je 200 mg podávaných intravenózní infuzí každé 3 týdny.

Délka léčby

Pacienti mají být léčeni přípravkem Tevimbra až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Odložení dávky nebo ukončení (viz také bod 4.4)

V monoterapii se nedoporučuje snižovat dávky přípravku Tevimbra. Užívání Tevimbry má být přerušeno nebo ukončeno, jak je popsáno v tabulce 1.

Podrobné pokyny pro zvládnání imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

Tabulka 1 Doporučené úpravy léčby přípravkem Tevimbra

Imunitně podmíněný nežádoucí účinek	Závažnost ¹	Úprava léčby přípravkem Tevimbra
Pneumonitida	Stupeň 2	Vysad'te ^{2,3}
	Opakovaně stupeň 2; stupeň 3 nebo 4	Trvale ukončete ³
Hepatitis	ALT nebo AST >3 až 8 x ULN nebo celkový bilirubin >1,5 až 3 x ULN	Vysad'te ^{2,3}
	ALT nebo AST >8 x ULN nebo celkový bilirubin >3 x ULN	Trvale ukončete ³
Vyrážka	Stupeň 3	Vysad'te ^{2,3}
	Stupeň 4	Trvale ukončete ³
Závažné kožní nežádoucí účinky (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)	Podezření na SCAR, včetně SJS nebo TEN	Vysad'te ^{2,3} Při podezření na SJS nebo TEN nepokračujte v terapii, dokud není SJS/TEN vyloučen konzultací s příslušným specialistou.
	Potvrzené SCAR, včetně SJS nebo TEN	Trvale ukončete
Kolitida	Stupeň 2 nebo 3	Vysad'te ^{2,3}
	Opakovaně stupeň 3; stupeň 4	Trvale ukončete ³
Myozitida/rhabdomyolýza	Stupeň 2 nebo 3	Vysad'te ^{2,3}
	Opakovaně stupeň 3; stupeň 4	Trvale ukončete ³
Hypotyreóza	Stupeň 2, 3 nebo 4	Hypotyreóza může být zvládnuta substituční terapií bez přerušování léčby.
Hypertyreóza	Stupeň 3 nebo 4	Vysad'te ² U stupně 3 nebo 4, který se zlepšil na stupeň ≤2 a je kontrolován antityroidní terapií, je možné po snížení dávky kortikosteroidů zvážit pokračování léčby přípravkem Tevimbra, pokud je to indikováno. Jinak má být léčba ukončena.
Adrenální insuficience	Stupeň 2	Zvažte přerušování léčby, dokud není kontrolována HRT.
	Stupeň 3 nebo 4	Vysad'te ³ U stupně 3 nebo 4, který se zlepšil na stupeň ≤2 a je kontrolován HRT, je možné po snížení dávky kortikosteroidů zvážit pokračování léčby přípravkem Tevimbra, pokud je to indikováno. Jinak má být léčba ukončena. ³

Hypofyzitida	Stupeň 2	Zvažte přerušeni léčby, dokud není kontrolována HRT.
	Stupeň 3 nebo 4	Vysaďte ^{2,3} U stupně 3 nebo 4, který se zlepšil na stupeň ≤2 a je kontrolován HRT, je možné po snížení dávky kortikosteroidů zvážit pokračování léčby přípravkem Tevimbra, pokud je to indikováno. Jinak má být léčba ukončena. ³
Diabetes mellitus typu 1	Diabetes mellitus typu 1 spojený s hyperglykemií stupně ≥3 (glukóza >250 mg/dl nebo >13,9 mmol/l) nebo s ketoacidózou	Vysaďte U stupně 3 nebo 4, který se zlepšil po léčbě inzulinem na stupeň ≤2, je možné v indikovaných případech zvážit pokračování léčby přípravkem Tevimbra, jakmile je dosaženo metabolické kontroly. Jinak má být léčba ukončena.
Nefritida s renální dysfunkcí	Stupeň 2 (kreatinin >1,5 až 3násobek výchozí hodnoty nebo >1,5 až 3 x ULN)	Vysaďte ^{2,3}
	Stupeň 3 (kreatinin >3násobek výchozí hodnoty nebo >3 až 6 x ULN) nebo stupeň 4 (kreatinin >6 x ULN)	Trvale ukončete ³
Myokarditida	Stupeň 2, 3 nebo 4	Trvale ukončete ³
Neurologické toxicity	Stupeň 2	Vysaďte ^{2,3}
	Stupeň 3 nebo 4	Trvale ukončete ³
Pankreatitida	Pankreatitida stupně 3 nebo zvýšené hladiny sérové amylázy nebo lipázy stupně 3 nebo 4 (>2 x ULN)	Vysaďte ^{2,3}
	Stupeň 4	Trvale ukončete ³
Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň 3	Vysaďte ^{2,3}
	Opakovaně stupeň 3; stupeň 4	Trvale ukončete ³
Další nežádoucí účinky		
Reakce související s infuzí	Stupeň 1	Zvažte premedikaci k profylaxi následných reakcí souvisejících s infuzí. Zpomalte rychlost infuze o 50 %.
	Stupeň 2	Přerušete infuzi. Obnovte infuzi, pokud dojde k vymizení nebo snížení na stupeň 1 a zpomalte rychlost infuze o 50 %.
	Stupeň 3 nebo 4	Trvale ukončete
ALT = alaninaminotransferáza, AST = aspartátaminotransferáza, HRT= hormone replacement therapy, hormonální substituční terapie, SJS = Stevensův-Johnsonův syndrom, TEN = toxická epidermální nekrolýza, ULN = horní hranice normy		
¹ Stupně toxicity jsou v souladu s Obecnými terminologickými kritérii pro nežádoucí účinky verze 4.0 Národního institutu pro rakovinu (NCI-CTCAE v4.0). Stupeň hypofyzitidy je v souladu s NCI-CTCAE v5.0. ² Obnovte léčbu u pacientů s úplným nebo částečným vymizením (stupeň 0 až 1) po snížení dávky kortikosteroidů po dobu alespoň 1 měsíce. Trvale ukončete, pokud není dosaženo úplného nebo částečného ustoupení do 12 týdnů od zahájení podávání kortikosteroidů nebo při neschopnosti snížit dávku prednisonu (nebo ekvivalentu) na ≤10 mg/den do 12 týdnů od zahájení podávání kortikosteroidů. ³ Doporučuje se zahajovací dávka 1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu následovaná snížením na ≤10 mg/den (nebo ekvivalent) v průběhu minimálně 1 měsíce, s výjimkou pneumonitidy, kde je doporučena zahajovací dávka 2 až 4 mg/kg/den.		

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Tevimbry u pacientů do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.8).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezené na vytvoření doporučení pro úpravu dávky u této populace (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater jsou příliš omezené na vytvoření doporučení pro úpravu dávky u této populace (viz bod 5.2).

Způsob podání

Tevimbra je pouze pro intravenózní podání. Podává se jako infuze a nesmí být podáván intravenózní injekcí metodou push ani ve formě bolusu. Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před podáním je uveden v bodě 6.6.

První infuze má být podávána po dobu 60 minut. Pokud je dobře tolerována, následující infuze mohou být podávány po dobu 30 minut. Infuze má být podána intravenózní linkou obsahující sterilní, nepyrogenní in-line nebo add-on 0,2 nebo 0,22 mikronový filtr s nízkou vazbou proteinů.

Další léčivé přípravky nesmí být míseny nebo podávány současně ve stejné infuzi.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Karta pacienta

Pacienti léčení přípravkem Tevimbra musí dostat kartu pacienta, aby byli informováni o rizicích imunitně podmíněných nežádoucích účinků během léčby přípravkem Tevimbra (viz také příbalová informace).

Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika imunitně podmíněných nežádoucích účinků během léčby přípravkem Tevimbra.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Během léčby tislelizumabem byly hlášeny imunitně podmíněné nežádoucí účinky včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Většina těchto reakcí se zlepšila po přerušení podávání tislelizumabu, podání kortikosteroidů a/nebo po podpůrné péči. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly hlášeny také po poslední dávce tislelizumabu. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky ovlivňující více než jeden tělesný systém se mohou vyskytnout současně.

Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno adekvátní zhodnocení k potvrzení etiologie nebo vyloučení alternativní etiologie včetně infekce. Podle závažnosti nežádoucího účinku má být tislelizumab vysazen a mají být podány kortikosteroidy (viz bod 4.2). Na základě omezených údajů z klinických studií může být zváženo podání dalších systémových imunosupresiv u pacientů, jejichž imunitně podmíněné nežádoucí účinky nejsou kontrolovány podáním kortikosteroidů (viz body 4.2 a 4.8). Po zlepšení na stupeň ≤ 1 se mají začít snižovat dávky kortikosteroidů a pokračovat s tím po dobu alespoň 1 měsíce.

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientů léčených tislelizumabem byla hlášena imunitně podmíněná pneumonitida včetně fatálních případů. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy. Pacienti s podezřením na pneumonitidu mají být radiograficky vyšetřeni a mají být vyloučeny infekční etiologie a etiologie související s onemocněním.

Pacienti s imunitně podmíněnou pneumonitidou mají být léčeni podle doporučení uvedených v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná hepatitida

U pacientů léčených tislelizumabem byla hlášena imunitně podmíněná hepatitida včetně fatálních případů. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky hepatitidy a změny jaterních funkcí. Na začátku a pravidelně v průběhu léčby mají být provedeny jaterní funkční testy.

Pacienti s imunitně podmíněnou hepatitidou mají být léčeni podle doporučení uvedených v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněné kožní reakce

U pacientů léčených tislelizumabem byla hlášena imunitně podmíněná kožní vyrážka nebo dermatitida. U pacientů mají být sledovány podezřelé kožní reakce a vyloučeny jiné příčiny. Podle závažnosti kožních nežádoucích účinků má být léčba tislelizumabem přerušena nebo trvale ukončena, jak je doporučeno v tabulce 1 (viz bod 4.2).

U pacientů léčených tislelizumabem byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR) včetně erythema multiforme (EM), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), z nichž některé měly fatální následky (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky SCAR (např. prodromy horečky, příznaky podobné chřipce, slizniční léze nebo progresivní kožní vyrážka) a vyloučeny jiné příčiny. Při podezření na SCAR má být tislelizumab vysazen a pacient odeslán ke specialistovi ke zhodnocení a léčbě. Pokud jsou potvrzeny SCAR, tislelizumab má být trvale vysazen (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná kolitida

U pacientů léčených tislelizumabem byla hlášena imunitně podmíněná kolitida, často spojená s průjemem. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky kolitidy. Mají být vyloučeny infekční etiologie a etiologie související s onemocněním.

Pacienti s imunitně podmíněnou kolitidou mají být léčeni podle doporučení uvedených v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněné endokrinopatie

U pacientů léčených tislelizumabem byly hlášeny imunitně podmíněné endokrinopatie včetně poruch štítné žlázy, adrenální insuficience, hypofyzitidy a diabetes mellitus typu 1. Může být vyžadována podpůrná léčba v závislosti na konkrétní endokrinní poruše. V případě imunitně podmíněných endokrinopatií může být nutná dlouhodobá hormonální substituční terapie (HRT).

Pacienti s imunitně podmíněnými endokrinopatiemi mají být léčeni podle doporučení uvedených v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Poruchy štítné žlázy

U pacientů léčených tislelizumabem byly hlášeny poruchy štítné žlázy včetně tyroiditidy, hypotyreózy a hypertyreózy. U pacientů mají být sledovány změny funkce štítné žlázy a klinické známky a příznaky poruch štítné žlázy (na začátku léčby, pravidelně během léčby a když je to indikováno na základě klinického hodnocení). Hypotyreóza může být léčena HRT bez přerušování léčby a bez kortikosteroidů. Hypertyreóza může být léčena symptomaticky (viz bod 4.2).

Adrenální insuficience

U pacientů léčených tislelizumabem byla hlášena adrenální insuficience. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky adrenální insuficience. Má se zvážit sledování funkce nadledvin a hladin hormonů. Pokud je to klinicky indikováno, mají být podány kortikosteroidy a HRT (viz bod 4.2).

Hypofyzitida

U pacientů léčených tislelizumabem byla hlášena hypofyzitida. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky hypofyzitidy/hypopituitarismu. Má se zvážit sledování funkce hypofýzy a hormonálních hladin. Pokud je to klinicky indikováno, mají být podány kortikosteroidy a HRT (viz bod 4.2).

Diabetes mellitus typu 1

U pacientů léčených tislelizumabem byl hlášen diabetes mellitus typu 1 včetně diabetické ketoacidózy. U pacientů se má sledovat hyperglykemie a další známky a příznaky diabetu. U diabetu mellitu typu 1 má být podán inzulín. U pacientů s těžkou hyperglykemií nebo ketoacidózou (stupeň ≥ 3) má být tislelizumab vysazen a podána antihyperglykemická léčba (viz bod 4.2). Léčba tislelizumabem může být obnovena po dosažení metabolické kontroly.

Imunitně podmíněná nefritida s renální dysfunkcí

U pacientů léčených tislelizumabem byla hlášena imunitně podmíněná nefritida s renální dysfunkcí. U pacientů mají být sledovány změny renální funkce (zvýšený sérový kreatinin) a vyloučeny jiné příčiny renální dysfunkce.

Pacienti s imunitně podmíněnou nefritidou s renální dysfunkcí mají být léčeni podle doporučení uvedených v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Při léčbě tislelizumabem byly hlášeny další klinicky významné imunitně podmíněné nežádoucí účinky: myozitida, myokarditida, artritida, polymyalgia rheumatica, perikarditida a Guillainův-Barrého syndrom (viz bod 4.8).

Pacienti s dalšími imunitně podmíněnými nežádoucími účinky mají být léčeni podle doporučení uvedených v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Rejekce transplantovaného solidního orgánu

Po uvedení na trh byla u pacientů léčených PD-1 inhibitory hlášena rejekce transplantovaného solidního orgánu. Léčba tislelizumabem může zvýšit riziko rejekce u příjemců transplantovaného solidního orgánu. U těchto pacientů má být zvážen přínos léčby tislelizumabem oproti riziku možné rejekce orgánu.

Reakce související s infuzí

U pacientů léčených samotným tislelizumabem byly hlášeny těžké reakce související s infuzí (stupeň 3 nebo vyšší) (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí.

Reakce související s infuzí mají být léčeny podle doporučení v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Pacienti vyloučení z klinických studií

Z klinických studií byli vyloučeni pacienti s jakýmkoli z následujících stavů: základní výkonnostní stav podle ECOG větší nebo roven 2, aktivní mozkové nebo leptomeningeální metastázy, aktivní autoimunitní onemocnění nebo anamnéza autoimunitního onemocnění, které může recidivovat, jakýkoli stav vyžadující systémovou léčbu kortikosteroidy (>10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu) nebo jinými imunosupresivy během 14 dnů před studijní léčbou, aktivní nebo neléčené HIV, neléčení přenašeči hepatitidy B nebo hepatitidy C, intersticiální plicní onemocnění v anamnéze, podání živé vakcíny 14 dní před studijní léčbou, infekce vyžadující systémovou léčbu 14 dní před studijní léčbou, závažná hypersenzitivita na jinou monoklonální protilátku v anamnéze. Vzhledem k nedostatku údajů má být tislelizumab u těchto populací používán s opatrností po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu/rizika.

Pacienti na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku

Jeden ml tohoto léčivého přípravku obsahuje 0,069 mmol (nebo 1,6 mg) sodíku. Tento léčivý přípravek obsahuje 16 mg sodíku v 10ml injekční lahvičce, což odpovídá 0,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tislelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka vylučovaná z oběhu pomocí katabolismu. Formální farmakokinetické studie interakcí jako takové nebyly provedeny. Jelikož monoklonální protilátky nejsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léčiva, nepředpokládá se ovlivnění farmakokinetiky tislelizumabu inhibicí nebo indukci těchto enzymů současně podávanými léčivými přípravky.

Na začátku léčby před zahájením podávání tislelizumabu je třeba se vyhnout použití systémových kortikosteroidů a jiných imunosupresiv s výjimkou fyziologických dávek systémových kortikosteroidů (10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu) kvůli jejich potenciální interferenci s farmakodynamickou aktivitou a účinností. Nicméně systémové kortikosteroidy a jiná imunosupresiva mohou být použity po zahájení léčby tislelizumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Tislelizumab nemá být podáván ženám ve fertilním věku, které neužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu tislelizumabem. Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci (metody, které vedou k méně než 1 % otěhotnění) během léčby a alespoň 4 měsíce po poslední dávce tislelizumabu.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití tislelizumabu u těhotných žen. Na základě mechanismu účinku může tislelizumab způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám.

Reprodukční studie s tislelizumabem u zvířat nebyly provedeny. U myších modelů se však ukázalo, že blokáda signalizace PD-1/PD-L1 narušuje toleranci k plodu a vede ke zvýšeným ztrátám plodu.

Je známo, že lidské IgG4 (imunoglobuliny) procházejí placentární bariérou. Tislelizumab, který je variantou IgG4, má proto potenciál k přenosu z matky na vyvíjející se plod. Ženy mají být informovány o možném riziku pro plod.

Tislelizumab lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu tislelizumabem.

Kojení

Není známo, zda se tislelizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Nejsou známy ani jeho účinky na kojené novorozence/děti a na tvorbu mléka.

Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků přípravku Tevimbra u kojených novorozenců/děti má být ženám doporučeno, aby během léčby a alespoň 4 měsíce po poslední dávce přípravku Tevimbra nekojily.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o možných účincích tislelizumabu na fertilitu. Nebyly provedeny žádné reprodukční studie a studie vývojové toxicity s tislelizumabem. Na základě 3měsíční studie toxicity po opakovaných dávkách nebyly u opic cynomolgus pozorovány žádné významné účinky na samčí a samičí reprodukční orgány, pokud byl tislelizumab podáván v dávkách 3, 10 nebo 30 mg/kg každé 2 týdny po dobu 13 týdnů (podání 7 dávek) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tevimbra má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů byla po podání tislelizumabu hlášena únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost tislelizumabu v monoterapii je stanovena na základě souhrnných údajů od 1 534 pacientů s více typy nádorů, kteří dostávali 200 mg tislelizumabu každé 3 týdny. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla anémie (29,2 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3/4 byly anémie (5,0 %) a pneumonie (4,2 %). U 1,17 % pacientů došlo k nežádoucím účinkům vedoucím k úmrtí. Nežádoucí účinky vedoucí k úmrtí byly pneumonie (0,78 %), hepatitida (0,13 %), pneumonitida (0,07 %), dyspnoe (0,07 %), snížená chuť k jídlu (0,07 %) a trombocytopenie (0,07 %). Z těchto 1 534 pacientů dostávalo 40,1 % pacientů tislelizumab déle než 6 měsíců a 22,2 % pacientů déle než 12 měsíců.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v poolovaném souboru dat u pacientů léčených přípravkem Tevimbra v monoterapii (n = 1 534) jsou uvedeny v tabulce 2. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající frekvence. Odpovídající kategorie četnosti pro každý nežádoucí účinek je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10 000$ až $< 1/1 000$); velmi vzácné ($< 1/10 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky přípravku Tevimbra v monoterapii (n=1 534)

Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence (všechny stupně)
Infekce a infestace	
Pneumonie ¹	Časté*
Poruchy krve a lymfatického systému	
Anémie ²	Velmi časté
Trombocytopenie ³	Časté*
Neutropenie ⁴	Časté
Lymfopenie ⁵	Časté
Endokrinní poruchy	
Hypotyreóza ⁶	Velmi časté
Hypertyreóza ⁷	Časté
Tyroiditida ⁸	Časté
Adrenální insuficience ⁹	Méně časté
Hypofyzitida ¹⁰	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	
Hyperglykemie ¹¹	Časté
Hyponatremie ¹²	Časté
Hypokalemie ¹³	Časté
Diabetes mellitus ¹⁴	Méně časté
Poruchy nervového systému	
Guillainův-Barrého syndrom	Méně časté**
Poruchy oka	
Uveitida ¹⁵	Méně časté
Srdeční poruchy	
Myokarditida ¹⁶	Méně časté
Perikarditida	Vzácné
Cévní poruchy	
Hypertenze ¹⁷	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Kašel	Velmi časté
Dyspnoe	Časté*
Pneumonitida ¹⁸	Časté*
Gastrointestinální poruchy	
Nauzea	Časté
Průjem ¹⁹	Časté
Stomatitida ²⁰	Časté
Pankreatitida ²¹	Méně časté
Kolitida ²²	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	
Hepatitida ²³	Časté*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Vyrážka ²⁴	Velmi časté
Pruritus	Velmi časté
Závažné kožní reakce ²⁵	Vzácné
Stevensův-Johnsonův syndrom ²⁶	Není známo
Toxická epidermální nekrolýza ²⁶	Není známo*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Artralgie	Časté
Myalgie	Časté
Myozitida ²⁷	Méně časté
Artritida ²⁸	Méně časté

Poruchy ledvin a močových cest	
Nefritida ²⁹	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Únava ³⁰	Velmi časté
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté*
Vyšetření	
Zvýšená aspartátaminotransferáza	Velmi časté
Zvýšená alaninaminotransferáza	Velmi časté
Zvýšený bilirubin v krvi ³¹	Velmi časté
Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Časté
Zvýšený kreatinin v krvi	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Reakce související s infuzí ³²	Méně časté
<ol style="list-style-type: none"> ¹ Pneumonie zahrnuje preferované termíny (PT) pneumonie, infekce dolních cest dýchacích, bakteriální infekce dolních cest dýchacích, bakteriální pneumonie, mykotická pneumonie a pneumonie způsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i>. ² Anémie zahrnuje PT anémie a snížený hemoglobin. ³ Trombocytopenie zahrnuje PT trombocytopenie a snížený počet trombocytů. ⁴ Neutropenie zahrnuje PT neutropenie a snížený počet neutrofilů. ⁵ Lymfopenie zahrnuje PT lymfopenie, snížený počet lymfocytů a snížené procento lymfocytů. ⁶ Hypotyreóza zahrnuje PT hypotyreóza, snížený volný tyroxin, snížený volný trijodtyronin, snížený trijodtyronin, primární hypotyreóza a snížený tyroxin. ⁷ Hypertyreóza zahrnuje PT hypertyreóza, snížený tyreostimulační hormon v krvi, zvýšený volný trijodtyronin, zvýšený volný tyroxin, zvýšený tyroxin a zvýšený trijodtyronin. ⁸ Tyroiditida zahrnuje PT tyroiditida, autoimunitní tyroiditida a subakutní tyroiditida. ⁹ Adrenální insuficience zahrnuje PT adrenální insuficience a sekundární adrenokortikální insuficience. ¹⁰ Hypofyzitida zahrnuje PT hypopituitarismus. ¹¹ Hyperglykemie zahrnuje PT hyperglykemie a zvýšená glykemie. ¹² Hyponatremie zahrnuje PT hyponatremie a snížený sodík v krvi. ¹³ Hypokalemie zahrnuje PT hypokalemie a snížený draslík v krvi. ¹⁴ Diabetes mellitus zahrnuje PT diabetes mellitus, diabetes mellitus typu 1 a latentní autoimunní diabetes u dospělých. ¹⁵ Uveitida zahrnuje PT uveitida a iritida. ¹⁶ Myokarditida zahrnuje PT myokarditida, imunitně zprostředkovaná myokarditida a autoimunitní myokarditida. ¹⁷ Hypertenze zahrnuje PT hypertenze, zvýšený krevní tlak a esenciální hypertenze. ¹⁸ Pneumonitida zahrnuje PT pneumonitida, imunitně zprostředkované plicní onemocnění, intersticiální plicní onemocnění a organizující se pneumonie. ¹⁹ Průjem zahrnuje PT průjem a časté vyprazdňování střev. ²⁰ Stomatitida zahrnuje PT stomatitida, ulcerace úst a aftózní vřed. ²¹ Pankreatitida zahrnuje PT zvýšená amyláza, zvýšená lipáza, pankreatitida a akutní pankreatitida. ²² Kolitida zahrnuje PT kolitida a imunitně zprostředkovaná enterokolitida. ²³ Hepatitida zahrnuje PT hepatitida, abnormální jaterní funkce, imunitně zprostředkovaná hepatitida, poškození jater a autoimunitní hepatitida. ²⁴ Vyrážka zahrnuje PT vyrážka, makulopapulózní vyrážka, ekzém, erytematózní vyrážka, dermatitida, alergická dermatitida, papulózní vyrážka, kopřivka, erytém, kožní exfoliace, polékový kožní výsev, makulózní vyrážka, psoriáza, pustulózní vyrážka, akneiformní dermatitida, svědivá vyrážka, lichenoidní keratóza, dermatitida ruky, imunitně zprostředkovaná dermatitida, folikulární vyrážka, akutní febrilní neutrofilní dermatóza, erythema nodosum a pemfigoid. ²⁵ Závažná kožní reakce zahrnuje PT erythema multiforme. ²⁶ Zkušenost hlášená po uvedení na trh. ²⁷ Myozitida zahrnuje PT myozitida a imunitně zprostředkovaná myozitida. ²⁸ Artritida zahrnuje PT artritida a imunitně zprostředkovaná artritida. ²⁹ Nefritida zahrnuje PT nefritida, fokálně segmentální glomeruloskleróza a imunitně zprostředkovaná nefritida. ³⁰ Únava zahrnuje PT únava, astenie, malátnost a letargie. ³¹ Zvýšený bilirubin v krvi zahrnuje PT zvýšený bilirubin v krvi, zvýšený konjugovaný bilirubin, zvýšený nekonjugovaný bilirubin v krvi a hyperbilirubinemie. ³² Reakce spojená s infuzí zahrnuje PT reakce spojená s infuzí a reakce přecitlivělosti způsobená infuzí. 	
*včetně fatálních následků	
**frekvence na základě studií mimo skupinu s monoterapií.	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Údaje níže odrážejí informace o významných nežádoucích účincích tislelizumabu v monoterapii z klinických studií.

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 4,3 % pacientů vyskytla imunitně podmíněná pneumonitida, včetně stupně 1 (0,3 %), stupně 2 (2,0 %), stupně 3 (1,5 %), stupně 4 (0,3 %) a stupně 5 (0,2 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 3,2 měsíce (rozmezí: 1,0 den až 16,5 měsíce) a medián trvání od nástupu do vymizení byl 6,1 měsíců (rozmezí: 1,0+ den až 22,8+ měsíců).
+ označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem byla trvale vysazena u 1,8 % pacientů a přerušena u 1,8 % pacientů. Pneumonitida vymizela u 45,5 % pacientů.

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se pneumonitida vyskytla častěji u pacientů s předchozím ozařováním hrudníku v anamnéze (6,3 %) než u pacientů, kteří předchozí ozařování hrudníku nepodstoupili (2,8 %).

Imunitně podmíněná hepatitida

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 1,7 % pacientů vyskytla imunitně podmíněná hepatitida, včetně stupně 1 (0,1 %), stupně 2 (0,5 %), stupně 3 (0,9 %), stupně 4 (0,1 %) a stupně 5 (0,1 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 31,0 dnů (rozmezí: 8,0 dnů až 13,1 měsíců) a medián trvání od nástupu do vymizení byl 2,0 měsíce (rozmezí: 1,0+ den až 37,9+ měsíců).
+ označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Kvůli imunitně podmíněné hepatitidě byla léčba tislelizumabem trvale ukončena u 0,4 % pacientů a přerušena u 1,0 % pacientů. Hepatitida vymizela u 50,0 % pacientů.

Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 1,8 % pacientů vyskytly imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky, včetně stupně 1 (0,4 %), stupně 2 (0,8 %), stupně 3 (0,3 %) a stupně 4 (0,3 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 2,5 měsíce (rozmezí: 7,0 dnů až 11,6 měsíců). Medián trvání od nástupu do vymizení byl 11,4 měsíců (rozmezí: 4,0 dny až 34,0+ měsíců).
+ označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem byla trvale ukončena u 0,3 % pacientů a přerušena u 0,5 % pacientů. Kožní nežádoucí účinky vymizely u 51,9 % pacientů.

Po uvedení na trh byly hlášeny případy SJS a TEN, některé s fatálními následky (viz body 4.2 a 4.4).

Imunitně podmíněná kolitida

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,7 % pacientů vyskytla imunitně podmíněná kolitida, včetně stupně 2 (0,6 %) a stupně 3 (0,1 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 6,0 měsíců (rozmezí: 12,0 dnů až 14,4 měsíců) a medián trvání od nástupu do vymizení byl 28,0 dnů (rozmezí: 9,0 dnů až 3,6 měsíců). Léčba tislelizumabem nebyla trvale ukončena u žádného pacienta a přerušena byla u 0,6 % pacientů. Kolitida vymizela u 81,8 % pacientů.

Imunitně podmíněná myozitida/rhabdomyolýza

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,9 % pacientů vyskytla imunitně podmíněná myozitida/rhabdomyolýza, včetně stupně 1 (0,2 %), stupně 2 (0,3 %), stupně 3 (0,3 %) a stupně 4 (0,1 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 1,8 měsíce (rozmezí: 15,0 dnů až 17,6 měsíců) a medián trvání od nástupu do vymizení byl 2,1 měsíce (rozmezí: 5,0 dnů až 11,2+ měsíců). + označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem byla trvale ukončena u 0,2 % pacientů a přerušena u 0,7 % pacientů. Myozitida/rhabdomyolýza vymizela u 57,1 % pacientů.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Poruchy štítné žlázy

Hypotyreóza:

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 7,6 % pacientů vyskytla hypotyreóza, včetně stupně 1 (1,4 %), stupně 2 (6,1 %) a stupně 4 (0,1 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 3,7 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 16,6 měsíců) a medián trvání od nástupu do vymizení byl 15,2 měsíců (rozmezí: 12,0 dnů až 28,6+ měsíců). + označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem nebyla u žádného pacienta trvale ukončena a u 0,4 % pacientů byla přerušena. Hypotyreóza vymizela u 31,9 % pacientů.

Hypertyreóza:

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,6 % pacientů vyskytla hypertyreóza, včetně stupně 1 (0,1 %) a stupně 2 (0,3 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 31,0 dnů (rozmezí: 19,0 dnů až 14,5 měsíců). Medián trvání od nástupu do vymizení byl 1,4 měsíce (rozmezí: 22,0 dnů až 4,0+ měsíce). + označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem byla trvale ukončena u 0,1 % pacientů a u žádného pacienta nebyla přerušena. Hypertyreóza vymizela u 80,0 % pacientů.

Tyroiditida:

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,8 % pacientů vyskytla tyroiditida, včetně stupně 1 (0,2 %) a stupně 2 (0,6 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 2,0 měsíce (rozmezí: 20,0 dnů až 20,6 měsíců). Medián trvání od nástupu do vymizení nebylo možné na základě aktuálně dostupných údajů vyhodnotit (rozmezí: 22,0 dnů až 23,1+ měsíců). + označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem nebyla u žádného pacienta trvale ukončena a u 0,1 % pacientů byla přerušena. Tyroiditida vymizela u 16,7 % pacientů.

Adrenální insuficience

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,3 % pacientů vyskytla adrenální insuficience, včetně stupně 2 (0,1 %), stupně 3 (0,1 %) a stupně 4 (0,1 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 3,1 měsíce (rozmezí: 1,3 měsíce až 11,6 měsíců). Medián trvání od nástupu do vymizení nebylo možné na základě aktuálně dostupných údajů vyhodnotit (rozmezí: 1,0 měsíc až 6,5+ měsíců). + označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem nebyla u žádného pacienta trvale ukončena a u 0,2 % pacientů byla přerušena. Adrenální insuficience vymizela u 25,0 % pacientů.

Hypofyzitida

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,1 % pacientů vyskytl hypopituitarismus (stupeň 2).

Diabetes mellitus typu 1

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,4 % pacientů vyskytl diabetes mellitus typu 1, včetně stupně 1 (0,1 %) a stupně 3 (0,3 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 2,5 měsíce (rozmezí: 33,0 dnů až 13,8 měsíců). Medián trvání od nástupu do vymizení nebylo možné na základě aktuálně dostupných údajů vyhodnotit (rozmezí: 4,0 dny až 19,9+ měsíců). + označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem byla trvale ukončena u 0,1 % pacientů a u 0,1 % pacientů byla přerušena. Diabetes mellitus typu 1 vymizel u 16,7 % pacientů.

Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,7 % pacientů vyskytla imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce, včetně stupně 2 (0,3 %), stupně 3 (0,2 %), stupně 4 (0,1 %) a stupně 5 (0,1 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 1,2 měsíce (rozmezí: 3,0 dny až 5,8 měsíců). Medián trvání od nástupu do vymizení byl 1,9 měsíců (rozmezí: 3,0+ dny až 16,2+ měsíců). + označuje cenzorované pozorování s probíhajícími příhodami v době analýzy. Léčba tislelizumabem byla trvale ukončena u 0,3 % pacientů a u 0,2 % pacientů byla přerušena. Imunitně podmíněná nefritida a renální dysfunkce vymizela u 50,0 % pacientů.

Imunitně podmíněná myokarditida

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 0,5 % pacientů vyskytla imunitně podmíněná myokarditida, včetně stupně 1 (0,1 %), stupně 2 (0,1 %), stupně 3 (0,2 %) a stupně 4 (0,1 %).

Medián doby od první dávky do nástupu příhody byl 1,6 měsíců (rozmezí: 14,0 dnů až 6,1 měsíců) a medián trvání od nástupu do vymizení byl 5,1 měsíců (rozmezí: 4,0 dny až 7,6 měsíců). Léčba tislelizumabem byla trvale ukončena u 0,3 % pacientů a u 0,2 % pacientů byla přerušena. Myokarditida vymizela u 57,1 % pacientů.

Reakce související s infuzí

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii se u 3,5 % pacientů vyskytly reakce související s infuzí, včetně reakcí stupně 3 (0,3 %). Léčba tislelizumabem byla trvale ukončena u 0,1 % pacientů a u 0,5 % pacientů byla přerušena.

Laboratorní abnormality

U pacientů léčených tislelizumabem v monoterapii byl podíl pacientů, u kterých došlo k posunu laboratorních odchylek od výchozí hodnoty ke stupni 3 nebo 4, následující: 0,1 % mělo zvýšený hemoglobin, 4,4 % snížený hemoglobin, 0,9 % snížené leukocyty, 8,5 % snížené lymfocyty, 1,7 % snížené neutrofilie, 1,1 % snížené trombocyty, 2,0 % zvýšenou alaninaminotransferázu, 0,4 % snížený albumin, 2,3 % zvýšenou alkalickou fosfatázu, 3,2 % zvýšenou aspartátaminotransferázu, 2,2 % zvýšený bilirubin, 2,0 % zvýšenou kreatinínázu, 0,9 % zvýšený kreatinin, 0,9 % zvýšený draslík, 2,2 % snížený draslík, 0,1 % zvýšený sodík, 5,7 % snížený sodík.

Imunogenita

Z 1 916 pacientů, u kterých bylo možné hodnotit protilátky proti léku (antidrug antibodies, ADA) a byli léčení doporučenou dávkou 200 mg každé 3 týdny, mělo 18,3 % pacientů pozitivní ADA vznikající při léčbě a u 0,19 % pacientů byly zachyceny neutralizační protilátky (NAb). Populační farmakokinetická analýza ukázala, že stav ADA byl statisticky signifikantní proměnnou clearance. Zdá se však, že přítomnost ADA proti tislelizumabu vznikající při léčbě nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku nebo účinnost.

Mezi pacienty, u kterých bylo možné hodnotit ADA, byly pozorovány následující frekvence nežádoucích účinků u ADA-pozitivní populace ve srovnání s ADA-negativní populací: nežádoucí účinky stupně ≥ 3 50,9 % versus 39,3 %, závažné nežádoucí účinky 37,1 % versus 29,7 %, nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby 10,8 % versus 10,2 %. Pacienti, u kterých se vyskytly ADA vznikající při léčbě, měli celkově horší zdravotní stav a charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu, což může zmást výsledky bezpečnostní analýzy. Dostupné údaje neumožňují vyvozovat jednoznačné závěry o možných rysech nežádoucích účinků.

Starší pacienti

Mezi pacienty ve věku <65 let a pacienty ve věku mezi 65 a 74 lety nebyly při monoterapii tislelizumabem pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti. Údaje o pacientech ve věku 75 let a více jsou příliš omezené na to, aby bylo možné vyvodit závěry ohledně této populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici informace o předávkování tislelizumabem. V případě předávkování je třeba u pacientů pečlivě sledovat známky a příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Monoklonální protilátky a konjugáty protilátka-léčivo, ATC kód: L01FF09

Mechanismus účinku

Tislelizumab je humanizovaná monoklonální protilátka třídy imunoglobulinu G4 (IgG4), která se váže na extracelulární doménu lidského PD-1. Kompetitivně blokuje vazbu PD-L1 i PD-L2, čímž inhibuje negativní signalizaci zprostředkovanou PD-1 a zvyšuje funkční aktivitu T buněk v *in vitro* buněčných testech.

Klinická účinnost a bezpečnost

Spinoceulární karcinom jícnu (OSCC)

BGB-A317-302

BGB-A317-302 byla randomizovaná, kontrolovaná, otevřená, globální studie fáze III srovnávající účinnost tislelizumabu oproti chemoterapii u pacientů s inoperabilním, rekurentním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím OSCC, u kterých došlo k progresi během nebo po předchozí systémové léčbě. Pacienti byli zařazeni bez ohledu na hladinu nádorové exprese PD-L1. Kde to bylo možné, byly odebrané archivní/čerstvé vzorky nádorové tkáně retrospektivně testovány na stav exprese PD-L1. Exprese PD-L1 byla hodnocena v centrální laboratoři za použití testu Ventana PD-L1 (SP263), který identifikoval barvení PD-L1 jak na nádorových, tak na tumor infiltrujících imunitních buňkách.

Studie vyloučila pacienty s předchozí léčbou anti-PD-1 inhibitory a nádorovou invazí do orgánů lokalizovaných v blízkosti postižení jícnu (např. aorta nebo respirační trakt).

Randomizace byla stratifikována podle geografické oblasti (Asie [s výjimkou Japonska] versus Japonsko versus USA/EU), ECOG výkonnostního stavu (0 versus 1) a zkoušejícím zvolené chemoterapie (investigator choice of chemotherapy, ICC) (paklitaxel versus docetaxel versus irinotekan). Výběr typu chemoterapie byl proveden zkoušejícím před randomizací.

Pacienti byli randomizováni (1:1) k léčbě tislelizumabem 200 mg každé 3 týdny nebo zkoušejícím zvolené chemoterapii (ICC), vybrané z následujících, všechny podávané intravenózně:

- paklitaxel 135 až 175 mg/m² v den 1, podávaný každé 3 týdny (také v dávkách 80 až 100 mg/m² v týdenních odstupech podle lokálních postupů a/nebo postupů standardní péče specifických pro konkrétní zemi), nebo
- docetaxel 75 mg/m² v den 1, podávaný každé 3 týdny, nebo
- irinotekan 125 mg/m² ve dnech 1 a 8, podávaný každé 3 týdny.

Pacienti byli léčeni přípravkem Tevimbra nebo jedním z ICC až do progresse onemocnění dle hodnocení zkoušejícího za pomoci kritérií RECIST v1.1 nebo nepřijatelné toxicity.

Hodnocení nádoru bylo provedeno každých 6 týdnů v prvních 6 měsících a dále každých 9 týdnů.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS) v ITT (intent-to-treat) populaci. Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly OS v souboru pozitivní analýzy PD-L1 (PD-L1 skóre vizuálně odhadnutého kombinovaného pozitivního skóre, nyní známého jako skóre positivity nádorové oblasti [tumour area positivity score, TAP] [PD-L1 skóre] ≥ 10 %), míra objektivní odpovědi (ORR), přežití bez progresse (PFS) a délka trvání odpovědi (DoR) dle hodnocení zkoušejícím pomocí kritérií RECIST v1.1.

Celkem 512 pacientů bylo zařazeno a randomizováno k léčbě tislelizumabem (n = 256) nebo ICC (n = 256; paklitaxel [n = 85], docetaxel [n = 53] nebo irinotekan [n = 118]). Z těchto 512 pacientů mělo 142 (27,7 %) skóre PD-L1 ≥ 10 %, 222 (43,4 %) mělo PD-L1 skóre < 10 % a 148 (28,9 %) mělo výchozí stav PD-L1 neznámý.

Základní charakteristiky sledované populace byly: medián věku 62 let (rozmezí: 35 až 86), 37,9 % ve věku 65 let nebo starších; 84 % muži; 19 % běloši a 80 % Asijci; 25 % s ECOG výkonnostním stavem 0 a 75 % s ECOG výkonnostním stavem 1. Celkem 95 % sledované populace mělo v době zařazení do studie metastazující onemocnění. Všichni pacienti dostali alespoň jednu předchozí chemoterapii, u 97 % pacientů se jednalo o kombinovanou chemoterapii na bázi platiny.

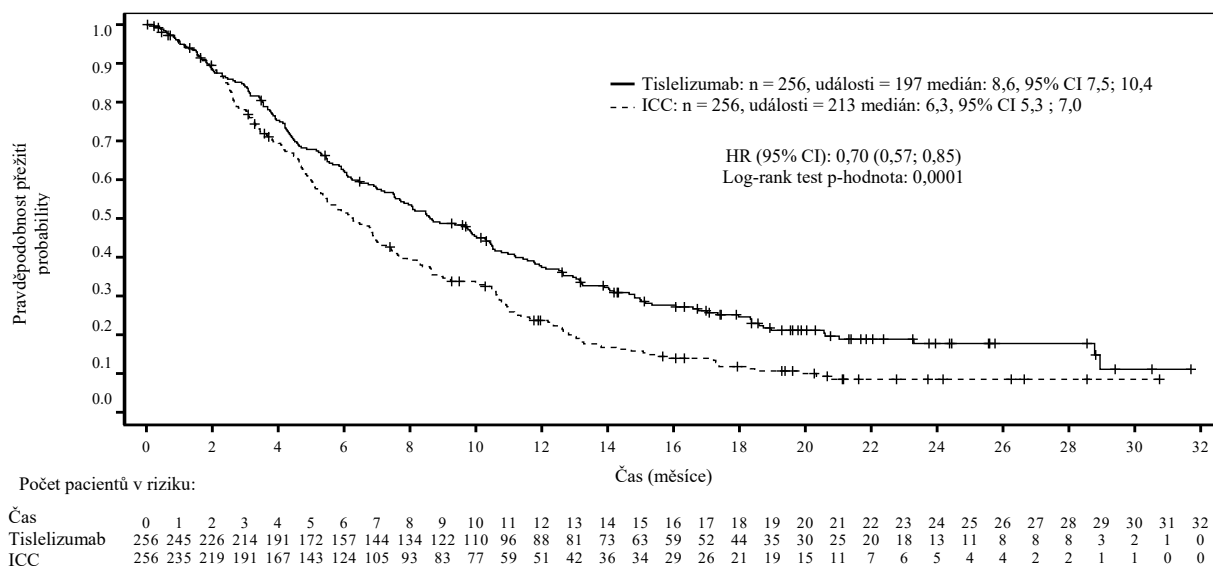
Studie BGB-A317-302 ukázala statisticky signifikantní zlepšení v OS u pacientů randomizovaných k léčbě tislelizumabem v porovnání s ICC ramenem. Medián doby sledování studie podle Kaplan-Meierovy metody byl 20,8 měsíců v rameni s tislelizumabem a 21,1 měsíců v rameni ICC.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 1.

Tabulka 3 Výsledky účinnosti ve studii BGB-A317-302

Cílový parametr	Tevimbra (n = 256)	Chemoterapie (n = 256)
OS		
Úmrtí, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Medián (měsíce) ^a (95% CI)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,70 (0,57; 0,85)	
p-hodnota ^c	p = 0,0001	
PFS hodnocený zkoušejícím^d		
Progrese onemocnění nebo úmrtí, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Medián (měsíce) (95% CI)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Poměr rizik (95% CI)	0,83 (0,67; 1,01)	
ORR s potvrzením zkoušejícího^d		
ORR (%) (95% CI)	15,2 (11,1; 20,2)	6,6 (3,9; 10,4)
CR, n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)
PR, n (%)	34 (13,3)	16 (6,3)
SD, n (%)	81 (31,6)	90 (35,2)
Medián trvání odpovědi s potvrzením zkoušejícího (měsíce) (95% CI)	10,3 (6,5; 13,2)	6,3 (2,8; 8,5)
OS = celkové přežití; CI = interval spolehlivosti; PFS = přežití bez progrese; ORR = míra objektivní odpovědi; CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď; SD = stabilní onemocnění		
^a Odhadnuto pomocí metody Kaplan-Meiera.		
^b Založeno na Coxově regresním modelu zahrnujícím léčbu jako kovariát a stratifikované podle výchozího stavu ECOG a zkoušejícím zvolené chemoterapie.		
^c Založeno na jednostranném log-rank testu stratifikovaném podle ECOG výkonnostního stavu a zkoušejícím zvolené chemoterapie.		
^d Založeno na ad-hoc analýze.		

Obrázek 1 Kaplan-Meierova křivka OS ve studii BGB-A317-302 (ITT soubor)



Účinnost a PD-L1 podskupiny:

V předem specifikované analýze OS u PD-L1 pozitivní podskupiny (PD-L1 skóre ≥10 %) byl stratifikovaný poměr rizik (HR) pro OS 0,49 (95% CI: 0,33 až 0,74) s jednostranně stratifikovanou p-hodnotou log-rank testu 0,0003. Medián přežití byl 10,0 měsíců (95% CI: 8,5 až 15,1 měsíců) v rameni s tislelizumabem a 5,1 měsíců (95% CI: 3,8 až 8,2 měsíců) v rameni ICC.

V podskupině s negativním PD-L1 (PD-L1 skóre <10 %) byl stratifikovaný HR pro OS 0,83 (95% CI: 0,62 až 1,12) s mediánem celkového přežití 7,5 měsíce (95% CI: 5,5 až 8,9 měsíce) v rameni s tislelizumabem a 5,8 měsíce (95% CI: 4,8 až 6,9 měsíce) v rameni ICC.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tislelizumabem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě maligních novotvarů (kromě centrálního nervového systému, hematopoetické a lymfoidní tkáně) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) tislelizumabu byla charakterizována pomocí populační PK analýzy s údaji o koncentraci od 2 596 pacientů s pokročilými malignitami, kteří dostávali dávky tislelizumabu 0,5 až 10 mg/kg každé 2 týdny, 2,0 a 5,0 mg/kg každé 3 týdny a 200 mg každé 3 týdny.

Doba k dosažení 90% hladiny rovnovážného stavu je přibližně 84 dnů (12 týdnů) po podání dávky 200 mg jednou za 3 týdny a poměr akumulace tislelizumabu v rovnovážném stavu je přibližně dvojnásobný.

Absorpce

Tislelizumab je podáván intravenózně, a proto je okamžitě a úplně biologicky dostupný.

Distribuce

Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že distribuční objem v rovnovážném stavu je 6,42 l, což je typické pro monoklonální protilátky s omezenou distribucí.

Biotransformace

Očekává se, že tislelizumab se odbourává na malé peptidy a aminokyseliny prostřednictvím katabolických drah.

Eliminace

Na základě populační PK analýzy byla clearance tislelizumabu 0,153 l/den s interindividuální variabilitou 26,3 % a geometrický průměr terminálního poločasu byl přibližně 23,8 dnů s variačním koeficientem (CV) 31 %.

Linearita/nelinearita

V dávkovacích režimech 0,5 mg/kg až 10 mg/kg každé 2 nebo 3 týdny (včetně 200 mg každé 3 týdny) bylo sledováno, že farmakokinetika tislelizumabu je lineární a expozice byla úměrná dávce.

Zvláštní populace

Účinky různých proměnných na PK tislelizumabu byly hodnoceny v populačních PK analýzách. Následující faktory neměly klinicky významný účinek na expozici tislelizumabu: věk (rozmezí 18 až 90 let), tělesná hmotnost (rozmezí 32 až 130 kg), pohlaví, rasa (běloch, Asijec a jiné), lehká až středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu [Cl_{Cr}] ≥ 30 ml/min), lehká až středně těžká porucha funkce jater (celkový bilirubin ≤ 3 násobek ULN a jakákoli AST) a nádorová zátěž.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné specializované studie s tislelizumabem. V populačních PK analýzách tislelizumabu nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v clearance tislelizumabu u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (Cl_{Cr} 60 až 89 ml/min, $n = 1\,046$) nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{Cr} 30 až 59 ml/min, $n = 320$) a pacienty s normální funkcí ledvin ($Cl_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1\,223$). Lehká a středně těžká porucha funkce ledvin neměla žádný vliv na expozici tislelizumabu (viz bod 4.2). Vzhledem k omezenému počtu pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($n = 5$) není vliv těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku tislelizumabu průkazný.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné specializované studie s tislelizumabem. V populačních PK analýzách tislelizumabu nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v clearance tislelizumabu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN nebo bilirubin $>1,0$ až $1,5$ x ULN a jakákoli AST, $n = 396$) nebo středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin $>1,5$ až 3 x ULN a jakákoli AST; $n = 12$) ve srovnání s normální funkcí jater (bilirubin \leq ULN a AST = ULN, $n = 2\,182$) (viz bod 4.2). Vzhledem k omezenému počtu pacientů s těžkou poruchou funkce jater (bilirubin >3 x ULN a jakákoli AST, $n = 2$) není vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku tislelizumabu známý.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích s opakovanými dávkami u opic cynomolgus při intravenózním podávání v dávkách 3, 10, 30 nebo 60 mg/kg každé 2 týdny po dobu 13 týdnů (podání 7 dávek) nebyla pozorována žádná zjevná toxicita související s léčbou nebo histopatologické změny při dávkách až 30 mg/kg každé 2 týdny, což odpovídá 4,3 až 6,6násobné expozici u člověka při klinické dávce 200 mg.

S tislelizumabem nebyly provedeny žádné vývojové a reprodukční studie toxicity ani studie fertility na zvířatech.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící kancerogenní nebo genotoxický potenciál tislelizumabu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu
Monohydrát kyseliny citronové
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Histidin
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Po otevření

Po otevření se musí léčivý přípravek ihned naředit a použít pro infuzi (viz bod 6.6 návod k ředění léčivého přípravku před podáním).

Po přípravě infuzního roztoku

Přípravek Tevimbra neobsahuje konzervant. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. 24 hodin zahrnuje uchovávání naředěného roztoku v chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu ne delší než 20 hodin, dobu potřebnou k návratu na pokojovou teplotu (25 °C nebo nižší) a dobu na ukončení infuze do 4 hodin.

Pokud způsob ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být z mikrobiologického hlediska přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Naředěný roztok nesmí být zmražen.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml koncentráту přípravku Tevimbra se dodává v čiré injekční lahvičce ze skla třídy 1 s šedou chlorbutylovou zátkou s povlakem FluroTec a těsnicím uzávěrem s odtrhovacím víčkem.

Tevimbra je dostupná v jednotkových baleních obsahujících 1 injekční lahvičku a ve vícečetných baleních obsahujících 2 (2 balení po 1) injekční lahvičky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Naředěný infuzní roztok musí být připraven zdravotnickým pracovníkem za použití aseptické techniky.

Příprava infuzního roztoku

- Pro každou dávku jsou vyžadovány dvě injekční lahvičky přípravku Tevimbra.
- Vyjměte injekční lahvičky z chladničky a dejte pozor, abyste s nimi netřepali.
- Před podáním vizuálně zkontrolujte každou injekční lahvičku, zda neobsahuje částice či nezměnila barvu. Koncentrát je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok. Nepoužívejte injekční lahvičku, pokud je roztok zakalený nebo pozorujete viditelné částice či změnu barvy.
- Jemně bez třepání obraťte injekční lahvičku. Odeberte roztok ze dvou injekčních lahviček (celkem 200 mg ve 20 ml) do injekční stříkačky a přeneste do intravenózního infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), abyste připravili naředěný roztok s konečnou koncentrací v rozmezí od 2 do 5 mg/ml. Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením, aby nedošlo k napěnění nebo nadměrnému tření roztoku.

Podání

- Naředěný roztok přípravku Tevimbra podávejte infuzí intravenózní linkou se sterilním, nepyrogenním in-line nebo add-on 0,2 nebo 0,22 mikronovým filtrem s nízkou vazbou proteinů a s povrchem přibližně 10 cm².
- První infuze má být podávána po dobu 60 minut. Pokud je dobře tolerována, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut.
- Stejnou infuzní linkou nepodávejte současně jiné léčivé přípravky.
- Tevimbra nesmí být podávána jako intravenózní injekce metodou push ani ve formě jednorázového bolusu.
- Intravenózní linka musí být po ukončení infuze propláchnuta.
- Zlikvidujte veškerou nepoužitou část, která zbyla v injekční lahvičce.
- Injekční lahvičky přípravku Tevimbra jsou pouze k jednorázovému použití.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1758/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením Tevimbry na trh v každém členském státě se musí MAH dohodnout s příslušnou národní autoritou na obsahu a formátu karty pacienta, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu.

Karta pacienta je zaměřena na zvýšení povědomí pacientů o známkách a příznacích významných pro včasné rozpoznání/identifikaci potenciálních imunitně podmíněných nežádoucích účinků a na výzvu, kdy vyhledat lékařskou pomoc. Obsahuje také výzvy k zadání kontaktních údajů lékaře a upozornění pro ostatní lékaře, že je pacient léčen přípravkem Tevimbra. Karta pacienta je navržena tak, aby ji pacient nosil neustále u sebe a předkládal ji každému zdravotnickému pracovníkovi, který mu může pomoci.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, kde je Tevimbra uváděna na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, od kterých se očekává, že budou přípravek Tevimbra předepisovat a používat, přístup ke kartě pacienta distribuované prostřednictvím zdravotnických pracovníků.

Karta pacienta musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Popis hlavních známek nebo příznaků imunitně podmíněných nežádoucích účinků (pneumonitida, kolitida, hepatitida, endokrinopatie, imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky, nefritida a další imunitně podmíněné nežádoucí účinky) a reakcí souvisejících s infuzí a důležitost okamžitého informování ošetřujícího lékaře, pokud se příznaky objeví.
- Důležitost nepokoušet se sami léčit jakékoli příznaky bez předchozí rady se svým lékařem.
- Důležitost mít neustále u sebe kartu pacienta a ukazovat ji při všech lékařských návštěvách u jiných zdravotnických pracovníků, než je předepisující lékař (např. zdravotničtí pracovníci na pohotovosti).
- Varovnou zprávu informující zdravotnické pracovníky léčící pacienta, včetně naléhavých stavů, že je pacient léčen Tevimbrou.
- Připomínku, že veškeré známé nebo podezřelé nežádoucí účinky mohou být také hlášeny národním regulačním autoritám.
- Kontaktní údaje lékaře předepisujícího Tevimbru.

Karta pacienta připomíná pacientům klíčové příznaky, které je třeba okamžitě hlásit lékaři.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tevimbra 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
tislelizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalosy, polysorbát 20, vodu pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička
100 mg/10 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.
Jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/23/1758/001

1 injekční lahvička

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX”)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tevimbra 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
tislelizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalosy, polysorbát 20, vodu pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

Vícečetné balení: 2 (2 x 1) injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.

Jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) injekční lahvičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tevimbra 100 mg koncentrát pro infuzní roztok
tislelizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalosy, polysorbát 20, vodu pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.
Jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) injekční lahvičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tevimbra 100 mg sterilní koncentrát
tislelizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalosy, polysorbát 20, vodu pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

100 mg/10 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

i.v. po naředění

Jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BeiGene Ireland Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1758/001

EU/1/23/1758/002

1 injekční lahvička

2 (2 x 1) injekční lahvičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Tevimbra 100 mg koncentrát pro infuzní roztok tislelizumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Je důležité, abyste u sebe během léčby nosil(a) kartu pacienta.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tevimbra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Tevimbra podán
3. Jak se přípravek Tevimbra podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tevimbra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tevimbra a k čemu se používá

Tevimbra je přípravek k léčbě rakoviny, který obsahuje léčivou látku tislelizumab. Je to monoklonální protilátka, druh bílkoviny, která je navržena tak, aby rozpoznala a navázala se na konkrétní cíl v těle, nazývaný receptor programované buněčné smrti (PD-1), nacházející se na povrchu T a B buněk (druh bílých krvinek, které jsou součástí imunitního systému, přirozené obrany těla). Když je PD-1 rakovinovými buňkami aktivován, může vypnout aktivitu T buněk. Blokádou PD-1 brání přípravek Tevimbra vypnutí T buněk, což pomáhá Vašemu imunitnímu systému bojovat s rakovinou.

Přípravek Tevimbra se používá u dospělých k léčbě:

- druhu nádorového onemocnění jícnu nazývanému spinocelulární karcinom jícnu, který se rozšířil do dalších částí těla, byl již léčen protinádorovou léčbou a nemůže být odstraněn operací.

Máte-li jakékoli dotazy k tomu, jak přípravek Tevimbra funguje nebo proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Tevimbra podán

Přípravek Tevimbra Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na tislelizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Poradte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Tevimbra se poradte se svým lékařem, jestliže máte nebo jste měl(a):

- autoimunitní onemocnění (stav, kdy vlastní obranný systém těla napadá normální buňky)
- zánět jater (hepatitida) nebo jiné problémy s játry
- zánět ledvin (nefritida)

- zápal plic (pneumonie) nebo zánět plic (pneumonitida)
- zánět tlustého střeva (kolitida)
- závažnou vyrážku
- problémy se žlázami produkujícími hormony (včetně nadledvin, podvěsku mozkového a štítné žlázy)
- cukrovku (diabetes mellitus) typu 1
- transplantaci pevného orgánu
- reakci související s infuzí

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude přípravek Tevimbra podán.

Dávejte pozor na závažné nežádoucí účinky

Tevimbra může mít závažné nežádoucí účinky, které mohou být někdy život ohrožující a mohou vést k úmrtí. Okamžitě sdělte svému lékaři, pokud během léčby přípravkem Tevimbra zaznamenáte jakýkoli z těchto nežádoucích účinků:

- zánět jater (hepatitida) nebo jiné problémy s játry
- zánět ledvin (nefritida)
- zánět plic (pneumonitida)
- zánět tlustého střeva (kolitida)
- závažné kožní reakce (včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) nebo toxické epidermální nekrolýzy (TEN)): příznaky mohou zahrnovat horečku, příznaky podobné chřipce, vyrážku, svědění, puchýře na kůži nebo vředy v ústech nebo na jiných sliznicích
- problémy se žlázami produkujícími hormony (zejména nadledviny, podvěsek mozkový nebo štítná žláza): příznaky mohou zahrnovat rychlý srdeční tep, nadměrnou únavu, zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti, závratě nebo mdloby, vypadávání vlasů, pocit chladu, zácpu, bolesti hlavy, které neustupují, nebo neobvyklé bolesti hlavy
- cukrovku (diabetes mellitus) typu 1
- reakci související s infuzí
- zánět svalů (myozitida)
- zánět srdečního svalu (myokarditida)
- zánět kloubů (artritida)
- zánětlivou poruchu, která způsobuje bolest a ztuhlost svalů, zejména ramen a kyčlí (revmatická polymyalgie): příznaky mohou zahrnovat bolest ramen, krku, horních končetin, hýždí, kyčlí nebo stehen, ztuhlost postižených oblastí, bolest nebo ztuhlost zápěstí, loktů nebo kolen
- zánět obalu okolo srdce (perikarditida)
- zánět nervů: příznaky mohou zahrnovat bolest, slabost a ochrnutí končetin (Guillainův-Barrého syndrom)

- Další informace ohledně příznaků výše uvedených reakcí naleznete v bodě 4 ("Možné nežádoucí účinky"). Máte-li jakékoli dotazy nebo obavy, poraďte se se svým lékařem.

Karta pacienta

Klíčové informace z této příbalové informace naleznete také v kartě pacienta, kterou jste dostal(a) od svého lékaře. Je důležité, abyste měl(a) vždy u sebe kartu pacienta a ukázal(a) ji zdravotnickému pracovníkovi v případě známek a příznaků, které mohou naznačovat imunitně podmíněné nežádoucí účinky (uvedené v odstavci výše „Dávejte pozor na závažné nežádoucí účinky“) kvůli rychlé diagnóze a odpovídající léčbě.

Sledování během léčby přípravkem Tevimbra

Před a během léčby Vám bude lékař provádět pravidelné testy (testy jaterních funkcí, testy funkce ledvin, rentgenové zobrazovací testy).

Před a během léčby přípravkem Tevimbra Vám bude lékař také provádět pravidelné krevní testy, aby sledoval hladiny krevního cukru a hormonů v těle. Přípravek Tevimbra může totiž ovlivňovat hladiny krevního cukru a hormonů.

Děti a dospívající

Tevimbra se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a Tevimbra

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Týká se to i rostlinných přípravků a přípravků vydávaných bez lékařského předpisu.

Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte jakékoli léky, které potlačují imunitní systém včetně kortikosteroidů (jako je prednison), jelikož tyto léky mohou ovlivňovat účinek přípravku Tevimbra. Jakmile však zahájíte léčbu přípravkem Tevimbra, může Vám lékař podat kortikosteroidy ke snížení jakýchkoli nežádoucích účinků, které můžete mít.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Jestliže jste těhotná, neměl by Vám být přípravek Tevimbra podán, pokud Vám ho lékař výslovně nepředepíše. Účinky přípravku Tevimbra u těhotných žen nejsou známy, ale je možné, že by léčivá látka, tislelizumab, mohla poškodit nenarozené dítě.

- Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Tevimbra a alespoň 4 měsíce po poslední dávce přípravku Tevimbra používat účinnou antikoncepci.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, sdělte to svému lékaři.

Není známo, jestli Tevimbra přestupuje do mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Pokud kojíte, sdělte to svému lékaři. Během používání přípravku Tevimbra a alespoň 4 měsíce po poslední dávce přípravku Tevimbra nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tevimbra má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pocit únavy nebo slabosti jsou možné nežádoucí účinky přípravku Tevimbra. Po podání Tevimbry neřídte ani neobsluhujte stroje, pokud si nejste jistý(á), že se cítíte dobře.

Tevimbra obsahuje sodík

Před podáním přípravku Tevimbra informujte svého lékaře, jestliže držíte dietu s nízkým obsahem sodíku (s nízkým obsahem soli). Tento přípravek obsahuje 1,6 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jednom ml koncentrátu. Jednotlivá infuze Tevimbry obsahuje 32 mg sodíku ve dvou 10ml injekčních lahvičkách. To odpovídá 1,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Tevimbra podává

Tevimbra Vám bude podávána v nemocnici nebo na klinice pod dohledem zkušeného lékaře.

- Obvyklá dávka přípravku Tevimbra je 200 mg podávaných ve formě intravenózní infuze (kapačka do žíly) každé 3 týdny.
- První dávka přípravku Tevimbra bude podávána infuzí po dobu 60 minut. Pokud budete první dávku snášet dobře, může být další infuze podávána po dobu 30 minut.
- Lékař rozhodne, kolik infuzí budete potřebovat.

Jestliže zmeškáte dávku přípravku Tevimbra

- Ihned zavolejte svému lékaři, abyste si sjednal(a) jiný termín.
- Je velmi důležité, abyste dávku tohoto přípravku nevynechal(a).

Jestliže ukončíte léčbu přípravkem Tevimbra

Ukončení léčby může zastavit účinek tohoto přípravku. Neukončujte léčbu přípravkem Tevimbra, pokud jste to neprobral(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se léčby nebo používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky přípravku Tevimbra mohou být závažné (viz seznam v odstavci „Dávejte pozor na závažné nežádoucí účinky“ v bodě 2 této příbalové informace. Pokud zaznamenáte některý z těchto závažných nežádoucích účinků, **okamžitě to sdělte svému lékaři**).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při podávání samotného přípravku Tevimbra:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Nedostatečná funkce štítné žlázy, která může způsobit únavu, zvýšení tělesné hmotnosti, změny kůže a vlasů (hypotyreóza)
- Kašel
- Vyrážka
- Svědění (pruritus)
- Únava (vyčerpání)
- Snížená chuť k jídlu
- Slabost, spontánní krvácení nebo tvorba modřin a časté infekce, horečka, zimnice a bolest v krku (anémie)
- Vysoká hladina bilirubinu v krvi, produktu rozpadu červených krvinek, která může způsobit zežloutnutí kůže a očí, naznačující problémy s játry
- Zvýšená hladina jaterního enzymu aspartátaminotransferáza v krvi
- Zvýšená hladina jaterního enzymu alaninaminotransferáza v krvi

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Zápal plic (pneumonie)
- Průjem
- Pocit na zvracení
- Spontánní krvácení nebo tvorba modřin (trombocytopenie)
- Časté infekce, horečka, zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech kvůli infekci (neutropenie nebo lymfopenie)
- Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, ztráta chuti k jídlu, bolest na pravé straně břicha, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, ospalost, tmavě zbarvená moč, krvácení nebo snadnější tvorba modřin, než je obvyklé – možné příznaky problémů s játry (hepatitida)
- Bolest kloubů (artrálgie)
- Bolest svalů (myalgie)
- Dušnost, kašel nebo bolest na hrudi – možné příznaky problémů s plícními (pneumonitida)
- Únava, otok ve spodní části krku, bolest na přední straně krku – možné příznaky problémů se štítnou žlázou (tyroiditida)
- Zvýšená hladina cukru v krvi, žízeň, sucho v ústech, častější potřeba močení, únava, zvýšená chuť k jídlu se snížením tělesné hmotnosti, zmatenost, pocit na zvracení, zvracení, ovocně zapáchající dech, potíže s dýcháním a suchá nebo zarudlá kůže – možné příznaky hyperglykemie
- Únava, zmatenost, svalové záškuby, křeče (hyponatremie)
- Svalová slabost, svalové křeče, abnormální srdeční rytmus (hypokalemie)
- Nadměrná funkce štítné žlázy, která může způsobit hyperaktivitu, pocení, snížení tělesné hmotnosti a žízeň (hypertyreóza)

- Potíže s dýcháním (dyspnoe)
- Zvýšený krevní tlak (hypertenze)
- Vředy v ústech nebo bolest úst se zánětem dásní (stomatitida)
- Zvýšená hladina jaterního enzymu alkalická fosfatáza v krvi
- Vysoká hladina enzymu kreatinkináza
- Vysoká hladina kreatininu v krvi

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Změny množství nebo barvy moči, bolest při močení, bolest v oblasti ledvin – možné příznaky problémů s ledvinami (nefritida)
- Průjem nebo častější stolice než obvykle, černá dehtovitá, lepkavá stolice, krev nebo hlen ve stolici, silná bolest nebo citlivost břicha – možné příznaky střevních problémů (kolitida)
- Silná bolest v horní části břicha, pocit na zvracení, zvracení, horečka, citlivost břicha – možné příznaky problémů se slinivkou břišní (pankreatitida)
- Vysoká hladina cukru v krvi, větší pocit hladu a žízně než obvykle, častější močení než obvykle – možné příznaky cukrovky (diabetes mellitus)
- Bolest svalů, ztuhlost, slabost, bolest na hrudi nebo silná únava – možné příznaky problémů se svaly (myozitida)
- Bolest na hrudi, rychlý nebo abnormální srdeční tep, dušnost v klidu nebo při námaze, hromadění tekutin s otoky nohou, kotníků a chodidel, únava – možné příznaky problémů se srdečním svalem (myokarditida)
- Bolest kloubů, ztuhlost, otok nebo zčervenání, snížená pohyblivost kloubů – možné příznaky problémů s klouby (artritida)
- Zarudnutí oka, bolest a otok oka – možné příznaky problémů postihujících žilnatku (uveu), vrstvu pod bělmem oční bulvy (uveitida)
- Nedostatečnost nadledvin (porucha, při které nadledviny nevytvářejí dostatek určitých hormonů)
- Zánět nervů: příznaky mohou zahrnovat bolest, slabost a ochrnutí končetin (Guillainův-Barrého syndrom)
- Zimnice nebo třes, svědění nebo vyrážka, zčervenání, dušnost nebo sípání, závratě nebo horečka, které se mohou vyskytnout během infuze nebo až 24 hodin po infuzi – možné příznaky reakce související s infuzí
- Nízká hladina leukocytů v krvi
- Vysoké hladiny hemoglobinu, draslíku a sodíku v krvi
- Nízká hladina albuminu v krvi

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)

- Bolest na hrudi, horečka, kašel, bušení srdce – možné příznaky problémů postihujících obal srdce (perikarditida)
- Časté bolesti hlavy, změny zraku (buď snížené vidění nebo dvojitě vidění), únava a/nebo slabost, zmatenost, snížený krevní tlak, závrať – možné problémy s podvěskem mozkovým (hypofyzitida)
- Svědění nebo olupování kůže, kožní vředy – možné příznaky závažných kožních reakcí

Používání přípravku Tevimbra je třeba ukončit a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků:

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- Načervenalé nevyvýšené, terčovitě nebo kruhové skvrny na trupu, často s centrálními puchýři, olupování kůže, vředy v ústech, krku, nosu, genitáliích a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (SJS nebo TEN)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tevimbra uchovávat

Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra jsou odpovědní za uchovávání tohoto přípravku a správnou likvidaci veškerého nespotebovaného přípravku. Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tevimbra neobsahuje konzervant. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. 24 hodin zahrnuje uchovávání naředěného roztoku v chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu ne delší než 20 hodin, dobu potřebnou k návratu na pokojovou teplotu (25 °C nebo nižší) a dobu na dokončení infuze do 4 hodin.

Pokud způsob ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být z mikrobiologického hlediska přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Naředěný roztok nesmí být zmrazen.

Neuchovávejte jakékoli nespotebované množství infuzního roztoku pro další použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co Tevimbra obsahuje

- Léčivou látkou je tislelizumab. Jeden ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje 10 mg tislelizumabu.
- Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg tislelizumabu v 10 ml koncentráту.

Dalšími složkami jsou dihydrát natrium-citrátu (viz bod 2, "Tevimbra obsahuje sodík"), monohydrát kyseliny citronové, monohydrát histidin-hydrochloridu, histidin, dihydrát trehalosu, polysorbát 20 a voda pro injekci.

Jak Tevimbra vypadá a co obsahuje toto balení

Tevimbra koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

Tevimbra je dostupná v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku a ve vícečetných baleních obsahujících 2 (2 balení po 1) injekční lahvičky.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Injekční lahvičky přípravku Tevimbra jsou pouze k jednorázovému použití. Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg tislelizumabu.

Naředěný infuzní roztok musí být připraven zdravotnickým pracovníkem za použití aseptické techniky.

Příprava infuzního roztoku

- Pro každou dávku jsou vyžadovány dvě injekční lahvičky přípravku Tevimbra.
- Vyjměte injekční lahvičky z chladničky a dejte pozor, abyste s nimi netřepali.
- Před podáním vizuálně zkontrolujte každou injekční lahvičku, zda neobsahuje částice či nezměnila barvu. Koncentrát je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok. Nepoužívejte injekční lahvičku, pokud je roztok zakalený nebo pozorujete viditelné částice či změnu barvy.
- Jemně bez třepání obraťte injekční lahvičku. Odeberte roztok ze dvou injekčních lahviček (celkem 200 mg ve 20 ml) do injekční stříkačky a přeneste do intravenózního infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), abyste připravili naředěný roztok s konečnou koncentrací v rozmezí od 2 do 5 mg/ml. Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením, aby nedošlo k napěnění nebo nadměrnému tření roztoku.

Podání

- Naředěný roztok přípravku Tevimbra podávejte infuzí intravenózní linkou se sterilním, nepyrogenním in-line nebo add-on 0,2 nebo 0,22 mikronovým filtrem s nízkou vazbou proteinů a s povrchem přibližně 10 cm².
- První infuze má být podávána po dobu 60 minut. Pokud je dobře tolerována, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut.
- Stejnou infuzní linkou nepodávejte současně jiné léčivé přípravky.
- Tevimbra nesmí být podávána jako intravenózní injekce metodou push ani ve formě jednorázového bolusu.
- Tevimbra neobsahuje konzervant. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. 24 hodin zahrnuje uchovávání naředěného roztoku v chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu ne delší než 20 hodin, dobu potřebnou k návratu na pokojovou teplotu (25 °C a nižší) a dobu na dokončení infuze do 4 hodin. Pokud způsob ředění nevyvolává riziko mikrobiální kontaminace, má být z mikrobiologického hlediska přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.
- Naředěný roztok nesmí být zmrazen.
- Zlikvidujte veškerou nepoužitou část, která zbyla v injekční lahvičce.
- Intravenózní linka musí být po ukončení infuze propláchnuta.
- Injekční lahvičky přípravku Tevimbra jsou pouze k jednorázovému použití.