

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tenimbra 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg τισλελιζουμάμπης.

Κάθε φιαλίδιο 10 ml περιέχει 100 mg τισλελιζουμάμπης (100 mg/10 ml).

Η τισλελιζουμάμπη είναι ένα Fc-τροποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα παραλλαγής ανθρωποποιημένης ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4) που παράγεται σε ανασυνδυασμένα κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 0,069 mmol (ή 1,6 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα.

Το διάλυμα έχει pH περίπου 6,5 και ωσμωμοριακότητα περίπου 270 έως 330 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου (ΠΚΟ)

Το Tenimbra ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μη χειρουργήσιμο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Tenvimbra πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Tenvimbra είναι 200 mg χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

### Διάρκεια της θεραπείας

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν το Tenvimbra μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την μη αποδεκτή τοξικότητα.

### Καθυστέρηση ή διακοπή δόσης (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)

Δεν συνιστώνται μειώσεις δόσης του Tenvimbra ως μονοθεραπεία. Η χορήγηση του Tenvimbra πρέπει να αναβάλλεται ή να διακόπτεται οριστικά όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Λεπτομερείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

**Πίνακας 1 Συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας για το Tenvimbra**

<b>Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	<b>Βαρύτητα<sup>1</sup></b>	<b>Τροποποίηση θεραπείας με Tenvimbra</b>
Πνευμονίτιδα	Βαθμός 2	Αναβολή <sup>2,3</sup>
	Υποτροπιάζουσα βαθμού 2, βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή <sup>3</sup>
Ηπατίτιδα	ALT ή AST >3 ως 8 x ULN ή ολική χολερυθρίνη >1,5 ως 3 x ULN	Αναβολή <sup>2,3</sup>
	ALT ή AST >8 x ULN ή ολική χολερυθρίνη >3 x ULN	Οριστική διακοπή <sup>3</sup>
Εξάνθημα	Βαθμού 3	Αναβολή <sup>2,3</sup>
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή <sup>3</sup>
Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs)	Υποψία για SCARs, συμπεριλαμβανομένων SJS ή TEN	Αναβολή <sup>2,3</sup> Για υποψία SJS ή TEN, μην συνεχίζετε εκτός αν έχουν αποκλειστεί οι SJS/TEN μετά από εκτίμηση από ενδεδειγμένους ειδικούς.
	Επιβεβαιωμένες SCARs, συμπεριλαμβανομένων SJS ή TEN	Οριστική διακοπή
Κολίτιδα	Βαθμού 2 ή 3	Αναβολή <sup>2,3</sup>
	Υποτροπιάζουσα βαθμού 3, βαθμού 4	Οριστική διακοπή <sup>3</sup>
Μυοσίτιδα/ραβδομύολυση	Βαθμού 2 ή 3	Αναβολή <sup>2,3</sup>
	Υποτροπιάζουσα βαθμού 3, βαθμού 4	Οριστική διακοπή <sup>3</sup>
Υποθυρεοειδισμός	Βαθμού 2, 3 ή 4	Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης χωρίς διακοπή της θεραπείας.

Υπερθυρεοειδισμός	Βαθμού 3 ή 4	Αναβολή <sup>2</sup> Για βαθμού 3 ή 4 που έχει βελτιωθεί σε βαθμού $\leq 2$ και ελέγχεται με αντιθυρεοειδική θεραπεία, αν ενδείκνυται η συνέχιση του Tenvimbra, αυτή μπορεί να αξιολογηθεί μετά τη σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Αλλιώς, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.
Ανεπάρκεια επινεφριδίων	Βαθμού 2	Εξετάστε το ενδεχόμενο αναβολής της θεραπείας έως ότου ελεγχθεί με HRT.
	Βαθμού 3 ή 4	Αναβολή <sup>3</sup> Για βαθμού 3 ή 4 που έχει βελτιωθεί σε βαθμού $\leq 2$ και ελέγχεται με HRT, αν ενδείκνυται η συνέχιση του Tenvimbra, αυτή μπορεί να αξιολογηθεί μετά από τη σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Αλλιώς η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. <sup>3</sup>
Υποφυσίτιδα	Βαθμού 2	Εξετάστε το ενδεχόμενο αναβολής της θεραπείας έως ότου ελεγχθεί με HRT.
	Βαθμού 3 ή 4	Αναβολή <sup>2,3</sup> Για βαθμού 3 ή 4 που έχει βελτιωθεί σε βαθμού $\leq 2$ και ελέγχεται με HRT, αν ενδείκνυται η συνέχιση του Tenvimbra, αυτή μπορεί να αξιολογηθεί μετά από τη σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Αλλιώς η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. <sup>3</sup>
Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης	Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης σχετιζόμενος με βαθμού $\geq 3$ υπεργλυκαιμία (γλυκόζη $>250$ mg/dl ή $>13,9$ mmol/l) ή σχετιζόμενος με κετοξέωση	Αναβολή Για βαθμού 3 ή 4 που έχει βελτιωθεί σε βαθμού $\leq 2$ με θεραπεία με ινσουλίνη, αν ενδείκνυται η συνέχιση του Tenvimbra, αυτή μπορεί να αξιολογηθεί μόλις επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος. Αλλιώς η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.
Νεφρίτιδα με νεφρική δυσλειτουργία	Βαθμού 2 (κρεατινίνη $>1,5$ ως 3 x σημείο αναφοράς ή $>1,5$ ως 3 x ULN)	Αναβολή <sup>2,3</sup>
	Βαθμού 3 (κρεατινίνη $>3$ x σημείο αναφοράς ή $>3$ ως 6 x ULN) ή βαθμός 4 (κρεατινίνη $>6$ x ULN)	Οριστική διακοπή <sup>3</sup>
Μυοκαρδίτιδα	Βαθμού 2, 3 ή 4	Οριστική διακοπή <sup>3</sup>
Νευρολογικές τοξικότητες	Βαθμού 2	Αναβολή <sup>2,3</sup>
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή <sup>3</sup>
Παγκρεατίτιδα	Βαθμού 3 παγκρεατίτιδα ή βαθμού 3 ή 4 αυξημένα επίπεδα αμυλάσης ή λιπάσης ορού ( $>2$ x ULN)	Αναβολή <sup>2,3</sup>
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή <sup>3</sup>
Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3	Αναβολή <sup>2,3</sup>
	Υποτροπιάζουσες βαθμού 3, βαθμού 4	Οριστική διακοπή <sup>3</sup>

<b>Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου</b>		
Σχετιζόμενες με έγχυση αντιδράσεις	Βαθμού 1	Αξιολογήστε την χορήγηση προληπτικής αγωγής για την προφύλαξη από επακόλουθες αντιδράσεις έγχυσης. Επιβραδύνετε το ρυθμό έγχυσης κατά 50%.
	Βαθμού 2	Διακόψτε την έγχυση. Ξαναρχίστε την έγχυση αν παρέλθει ή βελτιωθεί σε βαθμού 1, και επιβραδύνετε το ρυθμό έγχυσης κατά 50%.
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή
<p>ALT = αλανινική αμινοτρανσφεράση, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, HRT= θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, SJS = σύνδρομο Stevens-Johnson, TEN = τοξική επιδερμική νεκρόλυση, ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο</p> <p><sup>1</sup> Οι βαθμοί τοξικότητας είναι σε συμφωνία με τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου για Ανεπιθύμητα Συμβάντα Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Ο βαθμός υποφυσίτιδας είναι σε συμφωνία με τα NCI-CTCAE v5.0.</p> <p><sup>2</sup> Επαναχορηγήστε σε ασθενείς με ολική ή μερική υποχώρηση (βαθμού 0 ως 1) μετά τη σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών σε διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Διακόψτε οριστικά αν δεν υπάρχει ολική ή μερική υποχώρηση εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη κορτικοστεροειδών ή την αδυναμία μείωσης της πρεδνιζόνης σε <math>\leq 10</math> mg/ημέρα (ή ισοδύναμο) εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη των κορτικοστεροειδών.</p> <p><sup>3</sup> Συνιστάται η αρχική δόση 1 ως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου που ακολουθείται από σταδιακή μείωση σε <math>\leq 10</math> mg/ημέρα (ή ισοδύναμο) για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα, εκτός από την περίπτωση της πνευμονίτιδας, όπου συνιστάται αρχική δόση 2 έως 4 mg/kg/ημέρα.</p>		

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tenimbra σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών (βλ. παράγραφο 4.8).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα για να δημιουργηθούν συστάσεις δόσολογίας για αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα ασθενών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα για να δημιουργηθούν συστάσεις για αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2).

### Τρόπος χορήγησης

Το Tenimbra προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση. Πρέπει να χορηγείται ως ενέσιμο και δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ή εφάπαξ bolus ενδοφλέβια έγχυση. Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Η πρώτη έγχυση πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 60 λεπτών. Αν αυτό γίνει καλά ανεκτό, οι επακόλουθες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών. Η έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει αποστειρωμένο, μη πυρογενές, χαμηλής δέσμησης πρωτεϊνών φίλτρο γραμμής ή επιπρόσθετο φίλτρο 0,2 ή 0,22 micron.

Δεν πρέπει να αναμειγνύονται ή να συγχωρηθούν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Κάρτα Ασθενούς

Στους ασθενείς που λαμβάνουν Tenvimbra πρέπει να δίνεται η Κάρτα Ασθενούς ώστε να ενημερώνονται για τους κινδύνους των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη θεραπεία με το Tenvimbra (βλέπε επίσης Φύλλο Οδηγιών Χρήσης).

Το άτομο που συνταγογραφεί πρέπει να συζητάει με τον ασθενή τους κινδύνους των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tenvimbra.

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τισλελιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα αυτών των συμβάντων βελτιώθηκαν με την διακοπή της τισλελιζουμάμπης, τη χορήγηση κορτικοστεροειδών ή/και υποστηρικτικής φροντίδας. Επίσης, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα μετά την τελευταία δόση τισλελιζουμάμπης. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα και επηρεάζουν περισσότερο από ένα συστήματα του οργανισμού μπορούν να παρατηρηθούν ταυτόχρονα.

Για την υποψία ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να διασφαλιστεί επαρκής αξιολόγηση για την επιβεβαίωση της αιτιολογίας ή τον αποκλεισμό εναλλακτικών αιτιολογιών, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης. Με βάση την σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας η τισλελιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.2). Με βάση περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες, η χορήγηση άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών μπορεί να αξιολογηθεί ως επιλογή σε ασθενείς των οποίων οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα δεν ελέγχονται με τη χρήση κορτικοστεροειδών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Με την βελτίωση σε βαθμού  $\leq 1$ , πρέπει να ξεκινάει η μείωση των κορτικοστεροειδών και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα.

#### Πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Οι ασθενείς με υποψία πνευμονίτιδας πρέπει να αξιολογούνται με ακτινογραφική απεικόνιση και λοιμώδεις ή σχετιζόμενες με την υποκείμενη αιτιολογίες θα πρέπει να αποκλείονται.

Οι ασθενείς με πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τροποποιήσεις θεραπείας όπως συνιστάται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Έχει αναφερθεί ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατίτιδας και μεταβολές στην ηπατική λειτουργία. Οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας πρέπει να διενεργούνται κατά την αρχική εκτίμηση και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι ασθενείς με ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τροποποιήσεις θεραπείας όπως προτείνονται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Δερματικές αντιδράσεις που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Έχει αναφερθεί δερματικό εξάνθημα ή δερματίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για υποψία δερματικών αντιδράσεων και άλλες αιτίες πρέπει να αποκλείονται. Με βάση την σοβαρότητα των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών η τισλελιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή οριστικά όπως συνιστάται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών (SCARs) συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθήματος (EM), του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), ορισμένες εκ των οποίων με θανατηφόρα έκβαση, σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ή συμπτώματα SCARs (π.χ. πρόδρομο σύμπτωμα πυρετού, γριπώδη συνδρομή, βλάβες στο βλεννογόνο ή προοδευτικό δερματικό εξάνθημα) και να αποκλείονται οι άλλες αιτίες. Για την υποψία SCAR, πρέπει να διακόπτεται προσωρινά η τισλελιζουμάμπη και ο ασθενής πρέπει να παραπέμπεται για εξειδικευμένη φροντίδα προς αξιολόγηση και θεραπεία. Αν οι SCAR επιβεβαιωθούν, η τισλελιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Η κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα, που συχνά συνδέεται με διάρροια, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας. Πρέπει να αποκλείονται οι λοιμώδεις και οι σχετιζόμενες με τη νόσο αιτιολογίες.

Οι ασθενείς με κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τροποποιήσεις θεραπείας όπως προτείνεται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ενδοκρινοπάθειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Ενδοκρινοπάθειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών του θυρεοειδούς, της ανεπάρκειας επινεφριδίων, της υποφυσίτιδας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη. Αυτές οι νόσοι μπορεί να χρειαστούν υποστηρικτική θεραπεία ανάλογα με την ειδική ενδοκρινική διαταραχή. Η μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης ορμονών (HRT) μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις ενδοκρινοπαθειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα.

Οι ασθενείς με ενδοκρινοπάθειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τροποποιήσεις της θεραπείας όπως προτείνεται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Διαταραχές θυρεοειδούς

Έχουν αναφερθεί διαταραχές θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένης της θυρεοειδίτιδας, του υποθυρεοειδισμού και του υπερθυρεοειδισμού, σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται (στην αρχή της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σύμφωνα με τις ενδείξεις με βάση την κλινική αξιολόγηση) για μεταβολές στη λειτουργία του θυρεοειδούς και κλινικά σημεία και συμπτώματα διαταραχών του θυρεοειδούς. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με HRT χωρίς διακοπή της θεραπείας και χωρίς κορτικοστεροειδή. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Ανεπάρκεια επινεφριδίων*

Έχει αναφερθεί ανεπάρκεια επινεφριδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ανεπάρκειας επινεφριδίων. Πρέπει να παρακολουθείται η λειτουργία των επινεφριδίων και τα ορμονικά επίπεδα. Τα κορτικοστεροειδή και η HRT πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Υποφυσίτιδα*

Έχει αναφερθεί υποφυσίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υποφυσίτιδας/υποϋποφυσισμού. Πρέπει να παρακολουθείται η λειτουργία της υπόφυσης και των ορμονικών επιπέδων. Τα κορτικοστεροειδή και η HRT πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1*

Έχει αναφερθεί σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης, σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για υπεργλυκαιμία και άλλα σημεία και συμπτώματα διαβήτη. Πρέπει να χορηγείται ινσουλίνη για διαβήτη τύπου 1. Σε ασθενείς με σοβαρή υπεργλυκαιμία ή κετοξέωση (βαθμού  $\geq 3$ ), η τισλελιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να χορηγείται θεραπεία κατά της υπεργλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.2). Η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη μπορεί να ξαναρχίσει όταν επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος.

### *Νεφρίτιδα με νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα*

Έχει αναφερθεί νεφρίτιδα με νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μεταβολές στη νεφρική λειτουργία (αυξημένη κρεατινίνη ορού) και άλλες αιτίες νεφρικής δυσλειτουργίας πρέπει να αποκλείονται.

Οι ασθενείς με νεφρίτιδα με νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τροποποιήσεις θεραπείας όπως συνιστώνται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα*

Άλλες κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα αναφέρθηκαν με την τισλελιζουμάμπη: μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα, αρθρίτιδα, ρευματική πολυμυαλγία, περικαρδίτιδα και σύνδρομο Guillain-Barré (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τροποποιήσεις θεραπείας που συνιστώνται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Απόρριψη μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων*

Έχει αναφερθεί απόρριψη μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων στο πλαίσιο θεραπείας μετά την εμπορική διαθεσιμότητα, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς PD-1. Η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης σε αποδέκτες μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων. Το όφελος της θεραπείας με τισλελιζουμάμπη έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης οργάνων πρέπει να αξιολογείται σε αυτούς τους ασθενείς.

### *Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση*

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βαθμού 3 ή μεγαλύτερου) σε ασθενείς που λαμβάνουν την τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση.

Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως προτείνεται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).



### Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες

Οι ασθενείς με οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες: βαθμολογία αναφοράς ECOG μεγαλύτερη από ή ίση με 2, ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή στην αραχνοειδή μήνιγγα, ενεργό αυτοάνοσο νόσημα ή ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος που ενδέχεται να υποτροπιάσει, κάθε διαταραχή που μπορεί να χρειάζεται συστηματική θεραπεία είτε με κορτικοστεροειδή (>10 mg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο) ή άλλα ανοσοκατασταλτικά εντός 14 ημερών πριν από τη χορήγηση της υπό μελέτη θεραπείας, ενεργή λοίμωξη ή λοίμωξη από HIV χωρίς λήψη θεραπείας, φορείς ηπατίτιδας Β ή C χωρίς λήψη θεραπείας, ιστορικό διάμεσης πνευμονοπάθειας, χορήγηση ζώντος εμβολίου εντός 14 ημερών πριν από τη χορήγηση της υπό μελέτη θεραπείας, λοίμωξη που χρειάζεται συστηματική θεραπεία εντός 14 ημερών πριν από τη χορήγηση της υπό μελέτη θεραπείας, ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας σε άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα. Κατά την απουσία δεδομένων, η τισλελιζουμάμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς μετά από προσεχτική αξιολόγηση του πιθανού οφέλους/κινδύνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

### Ασθενείς που ακολουθούν διατροφή με ελεγχόμενο νάτριο

Κάθε ml αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει 0,069 mmol (ή 1,6 mg) νατρίου. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 16 mg νατρίου ανά φιαλίδιο 10 ml, που ισοδυναμεί με 0,8% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η τισλελιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω του καταβολισμού. Ως εκ τούτου, δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακοκινητικής. Καθώς τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) ή άλλα ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα, η αναστολή ή η επαγωγή αυτών των ενζύμων από συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένεται να επηρεάσει την φαρμακοκινητική της τισλελιζουμάμπης.

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και άλλων ανοσοκατασταλτικών κατά την αρχική εκτίμηση, πριν από την έναρξη της τισλελιζουμάμπης, εκτός από τις φυσιολογικές δόσεις συστηματικών κορτικοστεροειδών (10 mg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο), πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας της πιθανής παρεμβολής στην φαρμακοδυναμική δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, τα συστηματικά κορτικοστεροειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετά την έναρξη της τισλελιζουμάμπης για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα (βλ. παράγραφο 4.4).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Η τισλελιζουμάμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη εκτός αν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με τισλελιζουμάμπη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (μέθοδοι που οδηγούν σε ποσοστά εγκυμοσύνης μικρότερα του 1%) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση τισλελιζουμάμπης.

### Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της τισλελιζουμάμπης σε εγκύους. Με βάση τον μηχανισμό δράσης, η τισλελιζουμάμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με την τισλελιζουμάμπη. Ωστόσο, σε μοντέλα εγκυμοσύνης τρωκτικών, ο αποκλεισμός της σηματοδότησης PD-1/PD-L1 έχει φανεί ότι διαταράσσει την ανοχή ως προς το έμβρυο και ότι οδηγεί σε αυξημένη απώλεια του εμβρύου.

Οι ανθρώπινες IgG4 (ανοσοσφαιρίνες) είναι γνωστό ότι διαπερνούν το φράγμα του πλακούντα. Επομένως, η τισλελιζουμάμπη, καθώς είναι παραλλαγή της IgG4, έχει τη δυνατότητα να μεταδίδεται από την μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Στις γυναίκες πρέπει να παρέχεται συμβουλή για τον πιθανό κίνδυνο στο έμβρυο.

Η τισλελιζουμάμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με τισλελιζουμάμπη.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τισλελιζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι επιδράσεις του στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη και στην παραγωγή γάλακτος είναι επίσης άγνωστες.

Εξαιτίας της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου σε θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη από το Tenvimbra, στις γυναίκες πρέπει να παρέχεται συμβουλή προκειμένου να μην θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Tenvimbra.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τις πιθανές επιδράσεις της τισλελιζουμάμπης στη γονιμότητα. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας με την τισλελιζουμάμπη. Με βάση μια τρίμηνη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, δεν υπήρξαν αξιοσημείωτες επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα αρσενικών και θηλυκών πιθήκων cynomolgus όταν χορηγήθηκε η τισλελιζουμάμπη σε δόσεις των 3, 10 ή 30 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες για 13 εβδομάδες (χορήγηση 7 δόσεων) (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Tenvimbra έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε ορισμένους ασθενείς, έχει αναφερθεί κόπωση μετά την χορήγηση τισλελιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της τισλελιζουμάμπης ως μονοθεραπεία βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 1.534 ασθενείς με ποικίλα είδη όγκων που έλαβαν 200 mg τισλελιζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η αναιμία (29,2%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3/4 ήταν η αναιμία (5,0%) και η πνευμονία (4,2%). Το 1,17% των ασθενών εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στο θάνατο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στο θάνατο ήταν πνευμονία (0,78%), ηπατίτιδα (0,13%), πνευμονίτιδα (0,07%), δύσπνοια (0,07%), μειωμένη όρεξη (0,07%) και θρομβοπενία (0,07%). Μεταξύ των 1.534 ασθενών, το 40,1% εκτέθηκε στην τισλελιζουμάμπη για μεγαλύτερο διάστημα από 6 μήνες και το 22,2% εκτέθηκε για μεγαλύτερο διάστημα από 12 μήνες.

## Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Tenvibra (n = 1.534) παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται σύμφωνα με την κατηγορία/ οργανικό σύστημα στο MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας/ οργανικού συστήματος οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα συχνότητα. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια ορίζεται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομαδοποίησης συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 2** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις με το Tenvibra ως μονοθεραπεία (N = 1.534)

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Κατηγορία συχνότητας (Όλοι οι βαθμοί)
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πνευμονία <sup>1</sup>	Συχνές*
<b>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</b>	
Αναιμία <sup>2</sup>	Πολύ συχνές
Θρομβοπενία <sup>3</sup>	Συχνές*
Ουδετεροπενία <sup>4</sup>	Συχνές
Λεμφοπενία <sup>5</sup>	Συχνές
<b>Ενδοκρινικές διαταραχές</b>	
Υποθυρεοειδισμός <sup>6</sup>	Πολύ συχνές
Υπερθυρεοειδισμός <sup>7</sup>	Συχνές
Θυρεοειδίτιδα <sup>8</sup>	Συχνές
Ανεπάρκεια επινεφριδίων <sup>9</sup>	Όχι συχνές
Υποφυσίτιδα <sup>10</sup>	Σπάνιες
<b>Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές</b>	
Υπεργλυκαιμία <sup>11</sup>	Συχνές
Υπονατρίαμια <sup>12</sup>	Συχνές
Υποκαλιαιμία <sup>13</sup>	Συχνές
Σακχαρώδης διαβήτης <sup>14</sup>	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Σύνδρομο Guillain-Barré	Όχι συχνές**
<b>Διαταραχές του οφθαλμού</b>	
Ραγοειδίτιδα <sup>15</sup>	Όχι συχνές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Μυοκαρδίτιδα <sup>16</sup>	Όχι συχνές
Περικαρδίτιδα	Σπάνιες
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Υπέρταση <sup>17</sup>	Συχνές
<b>Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθώρακα</b>	
Βήχας	Πολύ συχνές
Δύσπνοια	Συχνές*
Πνευμονίτιδα <sup>18</sup>	Συχνές*
<b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b>	
Ναυτία	Συχνές
Διάρροια <sup>19</sup>	Συχνές
Στοματίτιδα <sup>20</sup>	Συχνές
Παγκρεατίτιδα <sup>21</sup>	Όχι συχνές
Κολίτιδα <sup>22</sup>	Όχι συχνές
<b>Ηπατοχολικές διαταραχές</b>	
Ηπατίτιδα <sup>23</sup>	Συχνές*

<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Εξάνθημα <sup>24</sup>	Πολύ συχνές
Κνησμός	Πολύ συχνές
Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις <sup>25</sup>	Σπάνιες
Σύνδρομο Stevens Johnson <sup>26</sup>	Μη γνωστής συχνότητας
Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση <sup>26</sup>	Μη γνωστής συχνότητας*
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Αρθραλγία	Συχνές
Μυαλγία	Συχνές
Μυοσίτιδα <sup>27</sup>	Όχι συχνές
Αρθρίτιδα <sup>28</sup>	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος</b>	
Νεφρίτιδα <sup>29</sup>	Όχι συχνές
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Κόπωση <sup>30</sup>	Πολύ συχνές
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές*
<b>Διερευνήσεις</b>	
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Πολύ συχνές
Αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση	Πολύ συχνές
Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος <sup>31</sup>	Πολύ συχνές
Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Συχνές
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Συχνές
<b>Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση</b>	
Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση <sup>32</sup>	Όχι συχνές
<sup>1</sup> Η πνευμονία περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους (PTs) πνευμονία, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού βακτηριακή, πνευμονία βακτηριακή, πνευμονία από μύκητες και πνευμονία από pneumocystis jirovecii. <sup>2</sup> Η αναιμία περιλαμβάνει τους PTs αναιμία και μειωμένη αιμοσφαιρίνη. <sup>3</sup> Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τους PTs θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων. <sup>4</sup> Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει τους PTs ουδετεροπενία και μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων. <sup>5</sup> Η λεμφοπενία περιλαμβάνει τους PTs λεμφοπενία, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων και μειωμένο ποσοστό λεμφοκυττάρων. <sup>6</sup> Ο υποθυρεοειδισμός περιλαμβάνει τους PTs υποθυρεοειδισμός, μειωμένη ελεύθερη θυροξίνη, μειωμένη ελεύθερη τριωδοθυρονίνη, μειωμένη τριωδοθυρονίνη, πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός και μειωμένη θυροξίνη. <sup>7</sup> Ο υπερθυρεοειδισμός περιλαμβάνει τους PTs υπερθυρεοειδισμός, μειωμένη ορμόνη διέγερσης θυρεοειδούς στο αίμα, αυξημένη ελεύθερη τριωδοθυρονίνη, αυξημένη ελεύθερη θυροξίνη, αυξημένη θυροξίνη και αυξημένη τριωδοθυρονίνη. <sup>8</sup> Η θυρεοειδίτιδα περιλαμβάνει τους PTs θυρεοειδίτιδα, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και θυρεοειδίτιδα υποξεία. <sup>9</sup> Η ανεπάρκεια επινεφριδίων περιλαμβάνει τους PTs ανεπάρκεια επινεφριδίων και δευτερεύουσα φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια. <sup>10</sup> Η υποφυσίτιδα περιλαμβάνει τον PT υποφυσισμός. <sup>11</sup> Η υπεργλυκαιμία περιλαμβάνει τους PTs υπεργλυκαιμία και αυξημένη γλυκόζη αίματος. <sup>12</sup> Η υπονατρίαμια περιλαμβάνει τους PTs υπονατρίαμια και μειωμένο νάτριο αίματος. <sup>13</sup> Η υποκαλιαιμία περιλαμβάνει τους PTs υποκαλιαιμία και μειωμένο κάλιο αίματος. <sup>14</sup> Ο σακχαρώδης διαβήτης περιλαμβάνει τους PTs σακχαρώδης διαβήτης, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 και λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης στους ενήλικες. <sup>15</sup> Η ραγοειδίτιδα περιλαμβάνει τους PTs ραγοειδίτιδα και ιρίτιδα. <sup>16</sup> Η μυοκαρδίτιδα περιλαμβάνει τους PTs μυοκαρδίτιδα, επαγόμενη από το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα και αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα. <sup>17</sup> Η υπέρταση περιλαμβάνει τους PTs υπέρταση, αυξημένη αρτηριακή πίεση του αίματος και ιδιοπαθής υπέρταση. <sup>18</sup> Η πνευμονίτιδα περιλαμβάνει τους PTs πνευμονίτιδα, επαγόμενη από το ανοσοποιητικό πνευμονοπάθεια, διάμεση πνευμονοπάθεια και οργανούμενη πνευμονία. <sup>19</sup> Η διάρροια περιλαμβάνει τους PTs διάρροια και συχνές εντερικές κενώσεις. <sup>20</sup> Η στοματίτιδα περιλαμβάνει τους PTs στοματίτιδα, εξέλκωση στόματος και αφθώδες έλκος. <sup>21</sup> Η παγκρεατίτιδα περιλαμβάνει τους PTs αυξημένη αμυλάση, αυξημένη λιπάση, παγκρεατίτιδα και οξεία παγκρεατίτιδα. <sup>22</sup> Η κολίτιδα περιλαμβάνει τους PTs κολίτιδα και επαγόμενη από το ανοσοποιητικό εντεροκολίτιδα.	

- <sup>23</sup> Η ηπατίτιδα περιλαμβάνει τους PTs ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, επαγόμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα, ηπατική βλάβη και αυτοάνοση ηπατίτιδα.
- <sup>24</sup> Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους PTs εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, έκζεμα, εξάνθημα ερυθριματώδες, δερματίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα, εξάνθημα βλατιδώδες, κνίδωση, ερύθημα, δερματική αποφολιδώση, φαρμακευτικό εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, ψωρίαση, εξάνθημα φλυκταινώδες, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, εξάνθημα κνησιμώδες, λιχηνοειδής κεράτωση, δερματίτιδα χειρός, επαγόμενη από το ανοσοποιητικό δερματίτιδα, θυλακιδώδες εξάνθημα, οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερματοπάθεια, οξώδες ερύθημα, κοκκιωματώδης δερματίτιδα, οξώδες ερύθημα και πεμφιγοειδές.
- <sup>25</sup> Η σοβαρή δερματική αντίδραση περιλαμβάνει τον PT πολύμορφο ερύθημα.
- <sup>26</sup> Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.
- <sup>27</sup> Η μυοσίτιδα περιλαμβάνει τους PTs μυοσίτιδα και επαγόμενη από το ανοσοποιητικό μυοσίτιδα.
- <sup>28</sup> Η αρθρίτιδα περιλαμβάνει τους PTs αρθρίτιδα και επαγόμενη από το ανοσοποιητικό αρθρίτιδα.
- <sup>29</sup> Η νεφρίτιδα περιλαμβάνει τους PTs νεφρίτιδα, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και επαγόμενη από το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα.
- <sup>30</sup> Η κόπωση περιλαμβάνει τους PTs κόπωση, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας και λήθαργο.
- <sup>31</sup> Η αυξημένη χολερυθρίνη αίματος περιλαμβάνει τους PTs αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη, αυξημένη μη συζευγμένη χολερυθρίνη αίματος και υπερχολερυθριναιμία.
- <sup>32</sup> Η αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση περιλαμβάνει τους PTs αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση και αντίδραση υπερευαισθησίας που σχετίζεται με την έγχυση.
- \*περιλαμβάνει θανατηφόρες εκβάσεις  
 \*\*συχνότητα με βάση μελέτες εκτός των συγκεντρωτικών στοιχείων για τη μονοθεραπεία

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα παρακάτω αντανακλούν πληροφορίες για σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου κατά τη χορήγηση της τισλελιζουμάμπης ως μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες.

#### Πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με τισλελιζουμάμπη, παρατηρήθηκε πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα στο 4,3% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,3%), βαθμού 2 (2,0%), βαθμού 3 (1,5%), βαθμού 4 (0,3%) και βαθμού 5 (0,2%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την έναρξη του συμβάντος ήταν 3,2 μήνες (εύρος: 1,0 ημέρα έως 16,5 μήνες), και η διάμεση διάρκεια από την έναρξη ως την υποχώρηση ήταν 6,1 μήνες (εύρος: 1,0+ ημέρα έως 22,8+ μήνες). Το + υποδηλώνει μια περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 1,8% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 1,8% των ασθενών. Η πνευμονίτιδα υποχώρησε στο 45,5% των ασθενών.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία τισλελιζουμάμπης ως μονοθεραπεία, η πνευμονίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης θωρακικής ακτινοβολίας (6,3%) από ότι σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θωρακική ακτινοβολία (2,8%).

#### Ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία παρατηρήθηκε ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα στο 1,7% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,1%), βαθμού 2 (0,5%), βαθμού 3 (0,9%), βαθμού 4 (0,1 %) και βαθμού 5 (0,1%).

Ο διαμέσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την έναρξη του συμβάντος ήταν 31,0 μέρες (εύρος: 8,0 ημέρες έως 13,1 μήνες), και η διάμεση διάρκεια από την έναρξη ως την υποχώρηση ήταν 2,0 μήνες (εύρος: 1,0 ημέρα έως 37,9+ μήνες). Το + υποδηλώνει μια περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,4% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 1,0% των ασθενών για ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα. Η ηπατίτιδα υποχώρησε στο 50,0% των ασθενών.

#### Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία οι δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με ανοσοποιητικό σύστημα παρατηρήθηκαν στο 1,8% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,4%), βαθμού 2 (0,8%), βαθμού 3 (0,3%) και βαθμού 4 (0,3%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την έναρξη του συμβάντος ήταν 2,5 μήνες (εύρος: 7,0 ημέρες έως 11,6 μήνες). Η διάμεση διάρκεια από την έναρξη ως την υποχώρηση ήταν 11,4 μήνες (εύρος: 4,0 ημέρες έως 34,0+ μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,3% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,5% των ασθενών. Οι δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες υποχώρησαν στο 51,9% των ασθενών.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις SJS και TEN από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, ορισμένες εκ των οποίων με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, παρατηρήθηκε κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα στο 0,7 των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 2 (0,6%) και βαθμού 3 (0,1%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την έναρξη του συμβάντος ήταν 6,0 μήνες (εύρος: 12,0 ημέρες έως 14,4 μήνες) και η διάμεση διάρκεια από την έναρξη ως την υποχώρηση ήταν 28,0 ημέρες (εύρος: 9,0 ημέρες έως 3,6 μήνες). Η τισλελιζουμάμπη δεν διακόπηκε οριστικά σε κανένα ασθενή και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,6% των ασθενών. Η κολίτιδα υποχώρησε στο 81,8% των ασθενών.

#### Μυοσίτιδα/ραβδομυόλυση που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, η μυοσίτιδα/ραβδομυόλυση που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα παρατηρήθηκε στο 0,9% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,2%), βαθμού 2 (0,3%), βαθμού 3 (0,3%) και βαθμού 4 (0,1%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 1,8 μήνες (εύρος: 15,0 ημέρες έως 17,6 μήνες), και η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση ήταν 2,1 μήνες (εύρος: 5,0 ημέρες έως 11,2+ μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,2% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,7% των ασθενών. Η μυοσίτιδα/ραβδομυόλυση υποχώρησε στο 57,1% των ασθενών.

#### Ενδοκρिनοπάθειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα

##### Διαταραχές θυρεοειδούς

##### Υποθυρεοειδισμός:

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, υποθυρεοειδισμός παρατηρήθηκε στο 7,6% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (1,4%), βαθμού 2 (6,1%) και βαθμού 4 (0,1%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 3,7 μήνες (εύρος: 0 ημέρες έως 16,6 μήνες) και η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση ήταν 15,2 μήνες (εύρος: 12,0 ημέρες έως 28,6+ μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη δεν διακόπηκε οριστικά σε κανένα ασθενή και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,4% των ασθενών. Ο υποθυρεοειδισμός υποχώρησε στο 31,9% των ασθενών.

##### Υπερθυρεοειδισμός:

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, υπερθυρεοειδισμός παρατηρήθηκε στο 0,6% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,1%) και βαθμού 2 (0,3%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 31,0 ημέρες (εύρος: 19,0 ημέρες έως 14,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση ήταν 1,4 μήνες (εύρος: 22,0 ημέρες έως 4,0+ μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,1% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη δεν ανεστάλη σε κανένα από τους ασθενείς. Ο υπερθυρεοειδισμός υποχώρησε στο 80,0% των ασθενών.

#### *Θυρεοειδίτιδα:*

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, η θυρεοειδίτιδα παρατηρήθηκε στο 0,8% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,2%) και βαθμού 2 (0,6%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 2,0 μήνες (εύρος: 20,0 ημέρες έως 20,6 μήνες). Η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση δεν ήταν αξιολογήσιμη με βάση τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα (εύρος: 22,0 ημέρες έως 23,1+ μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη δεν διακόπηκε οριστικά σε κανένα ασθενή και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,1% των ασθενών. Η θυρεοειδίτιδα υποχώρησε στο 16,7% των ασθενών.

#### *Ανεπάρκεια επινεφριδίων*

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, παρατηρήθηκε ανεπάρκεια επινεφριδίων στο 0,3% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 2 (0,1%), βαθμού 3 (0,1%) και βαθμού 4 (0,1%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 3,1 μήνες (εύρος: 1,3 μήνες έως 11,6 μήνες). Η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση δεν ήταν αξιολογήσιμη με βάση τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα (εύρος: 1,0 μήνας έως 6,5+ μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με τα εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη δεν διακόπηκε οριστικά σε κανένα ασθενή και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,2% των ασθενών. Η ανεπάρκεια επινεφριδίων υποχώρησε στο 25,0% των ασθενών.

#### *Υποφυσίτιδα*

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, παρατηρήθηκε υποϋποφυσισμός (βαθμού 2) στο 0,1% των ασθενών.

#### *Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης*

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία ο τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης παρατηρήθηκε στο 0,4% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,1%) και βαθμού 3 (0,3%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 2,5 μήνες (εύρος: 33,0 ημέρες έως 13,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση δεν ήταν αξιολογήσιμη με βάση τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα (εύρος: 4,0 ημέρες έως 19,9 μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,1% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,1% των ασθενών. Ο τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης υποχώρησε στο 16,7% των ασθενών.

#### *Νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα*

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, η νεφρίτιδα και η νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα παρατηρήθηκε στο 0,7% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 2 (0,3%), βαθμού 3 (0,2%) βαθμού 4 (0,1%) και βαθμού 5 (0,1%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 1,2 μήνες (εύρος: 3,0 ημέρες έως 5,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση ήταν 1,9 μήνες (εύρος: 3,0+ ημέρες έως 16,2+ μήνες). Το + υποδηλώνει περικοπή παρατήρησης με εν εξελίξει συμβάντα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,3% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,2% των ασθενών. Η νεφρίτιδα και η νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα υποχώρησε στο 50,0% των ασθενών.

#### Μυοκαρδίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα

Στους ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, παρατηρήθηκε μυοκαρδίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα στο 0,5% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 1 (0,1%), βαθμού 2 (0,1%), βαθμού 3 (0,2%) και βαθμού 4 (0,1%).

Ο διάμεσος χρόνος από την πρώτη δόση ως την εμφάνιση του συμβάντος ήταν 1,6 μήνες (εύρος: 14,0 ημέρες έως 6,1 μήνες), και η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση ως την υποχώρηση ήταν 5,1 μήνες (εύρος: 4,0 ημέρες έως 7,6 μήνες). Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,3% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,2% των ασθενών. Η μυοκαρδίτιδα υποχώρησε στο 57,1% των ασθενών.

#### Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, παρατηρήθηκαν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση στο 3,5% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων βαθμού 3 (0,3%). Η τισλελιζουμάμπη διακόπηκε οριστικά στο 0,1% των ασθενών και η θεραπεία με τισλελιζουμάμπη ανεστάλη στο 0,5% των ασθενών.

#### Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν τισλελιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν μια μεταβολή από τον έλεγχο κατά την αρχική εκτίμηση σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή βαθμού 3 ή 4 ήταν ως ακολούθως: 0,1% για αυξημένη αιμοσφαιρίνη, 4,4% για μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 0,9% για μειωμένα λευκοκύτταρα, 8,5% για μειωμένα λεμφοκύτταρα, 1,7% για μειωμένα ουδετερόφιλα, 1,1% για μειωμένα αιμοπετάλια, 2,0% για αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση, 0,4% για μειωμένη λευκωματίνη, 2,3% για αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 3,2% για αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, 2,2% για αυξημένη χολερυθρίνη, 2,0% για αυξημένη κινάση κρεατίνης, 0,9% για αυξημένη κρεατινίνη, 0,9% για αυξημένο κάλιο, 2,2% για μειωμένο κάλιο, 0,1% για αυξημένο νάτριο, 5,7% για μειωμένο νάτριο.

#### Ανοσογονικότητα

Από τους 1.916 αξιολογήσιμους για αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA) ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 200 mg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες, το 18,3% των ασθενών είχαν θετικό αποτέλεσμα στην εξέταση για ADA που εμφανίζονται λόγω της θεραπείας και εξουδετερωτικά αντισώματα (NAbs) εντοπίστηκαν στο 0,9% των ασθενών. Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι η κατάσταση ADA ήταν μια στατιστικά σημαντική συμμεταβλητή για την κάθαρση. Ωστόσο, η παρουσία των εμφανιζόμενων από τη θεραπεία ADA κατά της τισλελιζουμάμπης φαίνεται να μην έχει κλινικά σχετικό αντίκτυπο στην φαρμακοκινητική ή την αποτελεσματικότητα.

Μεταξύ των αξιολογήσιμων ασθενών για ADA, τα ακόλουθα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών (AEs) έχουν παρατηρηθεί για τον θετικό σε ADA πληθυσμό σε σύγκριση με τον αρνητικό σε ADA πληθυσμό, αντίστοιχα: βαθμού  $\geq 3$  AEs 50,9% έναντι 39,3%, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAEs) 37,1% έναντι 29,7%, AEs που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας 10,8% έναντι 10,2%. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν ADAs επείγουσας θεραπείας έτειναν να έχουν συνολικά χειρότερα χαρακτηριστικά υγείας και ασθένειας στην αρχή, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει σύγχυση στην ερμηνεία της ανάλυσης ασφάλειας. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με πιθανά πρότυπα ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.



### Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια με τη μονοθεραπεία με τισλελιζουμάμπη μεταξύ των ασθενών ηλικίας <65 ετών και των ασθενών ηλικίας μεταξύ 65 και 74 ετών. Τα δεδομένα ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα για αυτόν τον πληθυσμό.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για υπερδοσολογία με την τισλελιζουμάμπη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών στο φάρμακο και να ξεκινάει αμέσως η ενδεικνυόμενη συμπτωματική θεραπεία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μονοκλωνικά αντισώματα και αντισώματα συζευγμένων φαρμάκων, κωδικός ATC: L01FF09

### Μηχανισμός δράσης

Η τισλελιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα παραλλαγής της ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4) έναντι του PD-1, που δεσμεύεται στην εξωκυτταρική περιοχή της ανθρώπινης PD-1. Εμποδίζει ανταγωνιστικά τη δέσμευση των PD-L1 και PD-L2, αναστέλλοντας τη διαμεσολαβούμενη από PD-1 αρνητική σηματοδότηση και ενισχύοντας τη λειτουργική δραστηριότητα στα T κύτταρα σε *in vitro* εξετάσεις με βάση κύτταρα.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου (ΠΚΟ) BGB-A317-302

Η BGB-A317-302 ήταν μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοιχτής επισημάνσης, παγκόσμια μελέτη φάσης III για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της τισλελιζουμάμπης έναντι της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με μη χειρουργήσιμο, υποτροπιάζον, τοπικά προχωρημένο ή μεταστασικό ΠΚΟ που εμφάνισε εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξαρτήτως του επιπέδου έκφρασης του PD-L1 του όγκου τους. Όπου ήταν διαθέσιμα, τα ιστολογικά δείγματα όγκου αρχείου/φρέσκα που είχαν ληφθεί, εξετάστηκαν αναδρομικά για την κατάσταση της έκφρασης του PD-L1. Η έκφραση του PD-L1 αξιολογήθηκε σε ένα κεντρικό εργαστήριο με τη χρήση του ποσοτικού προσδιορισμού Ventana PD-L1 (SP263) που αναγνώρισε τη χρώση του PD-L1 τόσο στον όγκο όσο και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που σχετίζονται με τον όγκο.

Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα anti-PD-1 και εισβολή όγκου σε όργανα που βρίσκονται δίπλα στο σημείο της οισοφαγικής νόσου (π.χ. αορτή ή αναπνευστική οδός).

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά γεωγραφική περιοχή (Ασία [με εξαιρουμένης της Ιαπωνίας] έναντι Ιαπωνίας έναντι ΗΠΑ/ΕΕ), ECOG PS (0 έναντι 1) και επιλογή χημειοθεραπείας από τον ερευνητή (ICC) (πακλιταξέλη έναντι δοσιταξέλης έναντι ιρινοτεκάνης). Η επιλογή της ICC καθορίστηκε από τον ερευνητή πριν από την τυχαιοποίηση.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) ώστε να λάβουν τισλελιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή χημειοθεραπεία επιλογής του ερευνητή (ICC), που επιλέχθηκε από τις ακόλουθες, και όλες χορηγήθηκαν ενδοφλέβια:

- πακλιταξέλη 135 έως 175 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα 1, χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες (επίσης σε δόσεις των 80 έως 100 mg/m<sup>2</sup> σε εβδομαδιαίο σχήμα σύμφωνα με τις τοπικές ή/και τις ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες της χώρας για την καθιερωμένη φροντίδα) ή
- δοσιταξέλη 75 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα 1, χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες ή
- ιρινοτεκάνη 125 mg/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1 και 8, χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες.

Οι ασθενείς έλαβαν Tenvimbra ή μία από τις ICC μέχρι την εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή με βάση τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 ή την μη αποδεκτή τοξικότητα.

Οι αξιολογήσεις του όγκου διενεργούνταν κάθε 6 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες και κάθε 9 εβδομάδες στη συνέχεια.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS) στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η OS στο Σύνολο Θετικής Ανάλυσης του PD-L1 (βαθμολογία του PD-L1 της Συνδυασμένης Θετικής Βαθμολογίας μετά από οπτική εκτίμηση, πλέον γνωστό ως βαθμολογία Θετικότητας Περιοχής όγκου [TAP] [βαθμολογία PD-L1]  $\geq 10\%$ ), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR), όπως αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή με βάση τα κριτήρια RECIST v1.1.

Συνολικά 512 ασθενείς εγγράφηκαν και τυχαιοποιήθηκαν σε τισλελιζουμάμπη (n = 256) ή ICC (n = 256, πακλιταξέλη [n = 85], δοσιταξέλη [n = 53] ή ιρινοτεκάνη [n = 118]). Από τους 512 ασθενείς, 142 (27,7%) είχαν βαθμολογία PD-L1  $\geq 10\%$ , 222 (43,4%) είχαν βαθμολογία PD-L1  $< 10\%$  και 148 (28,9%) είχαν άγνωστη κατάσταση PD-L1 κατά την αρχική εκτίμηση.

Τα χαρακτηριστικά κατά την αρχική εκτίμηση για τον πληθυσμό της μελέτης ήταν: διάμεση ηλικία 62 έτη (εύρος: 35 έως 86), 37,9% ηλικίας 65 ετών και άνω, 84% άντρες, 19% Λευκοί και 80% Ασιάτες, 25% με ECOG PS 0 και 75% με ECOG PS 1. Ενενήντα πέντε τοις εκατό του πληθυσμού της μελέτης είχαν μεταστατική νόσο κατά την εισαγωγή στην μελέτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη αντικαρκινική χημειοθεραπεία, η οποία ήταν χημειοθεραπεία συνδυασμού με βάση την πλατίνα για το 97% των ασθενών.

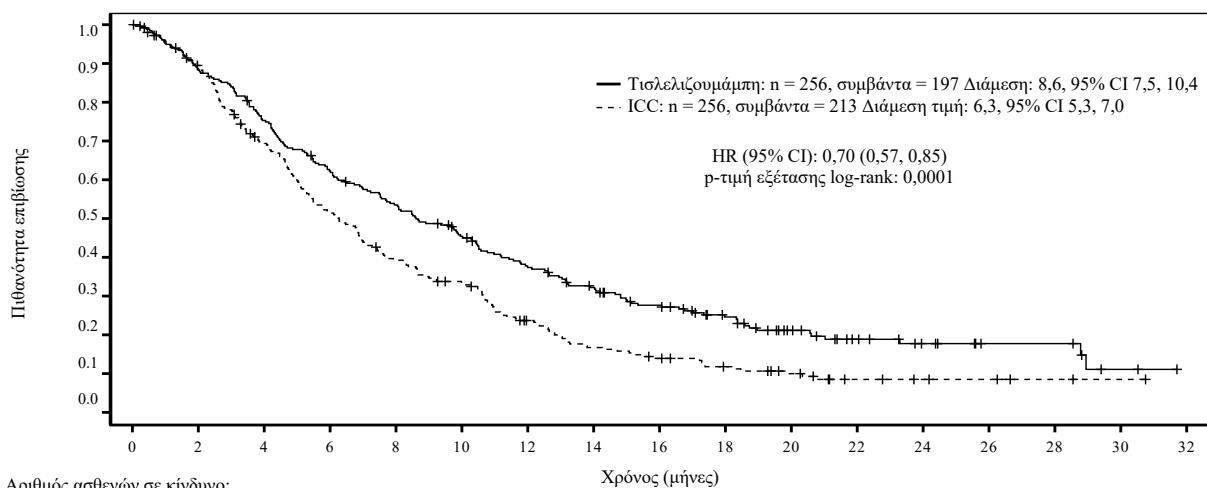
Η BGB-A317-302 έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της τισλελιζουμάμπης σε σύγκριση με το σκέλος ICC. Οι διάμεσες φορές παρακολούθησης με την αντίστροφη μέθοδο Kaplan-Meier ήταν 20,8 μήνες στο σκέλος της τισλελιζουμάμπης και 21,1 μήνες στο σκέλος ICC.

Αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και το Σχήμα 1.

**Πίνακας 3 Αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα στην BGB-A317-302**

Καταληκτικό Σημείο	Tevimbra (N = 256)	Χημειοθεραπεία (N = 256)
<b>OS</b>		
Θάνατοι, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Διάμεση (μήνες) <sup>a</sup> (95% CI)	8,6 (7,5, 10,4)	6,3 (5,3, 7,0)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) <sup>b</sup>	0,70 (0,57, 0,85)	
p-τιμή <sup>c</sup>	p = 0,0001	
<b>PFS που αξιολογήθηκε από ερευνητή<sup>d</sup></b>		
Εξέλιξη της νόσου ή θάνατος, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Διάμεση (μήνες) (95% CI)	1,6 (1,4, 2,7)	2,1 (1,5, 2,7)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,83 (0,67, 1,01)	
<b>ORR με επιβεβαίωση από ερευνητή<sup>d</sup></b>		
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)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης με επιβεβαίωση από ερευνητή (μήνες) (95% CI)	10,3 (6,5, 13,2)	6,3 (2,8, 8,5)
OS = συνολική επιβίωση, CI = διάστημα αξιοπιστίας, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, ORR = ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, CR = πλήρης ανταπόκριση, PR = μερική ανταπόκριση, SD = σταθερή νόσος		
<sup>a</sup> Εκτιμήθηκε με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier.		
<sup>b</sup> Με βάση το μοντέλο παλινδρόμησης Cox συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας ως συμμεταβλητή, και στρωματοποιημένο από την αρχική εκτίμηση της ECOG κατάστασης και την επιλογή της χημειοθεραπείας από τον ερευνητή.		
<sup>c</sup> Με βάση τον μονής κατεύθυνσης έλεγχο λογαριθμικής ταξινόμησης (log-rank) που στρωματοποιήθηκε με την κατάσταση απόδοσης του ECOG και την επιλογή της χημειοθεραπείας από τον ερευνητή.		
<sup>d</sup> Βασισμένο σε κατά περίπτωση ανάλυση.		

**Σχήμα 1 Διάγραμμα Kaplan-Meier της OS στην BGB-A317-302 (ομάδα ανάλυσης ITT)**



Χρόνος	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
Τισλελιζουμάμπη	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

**Αποτελεσματικότητα και υποομάδες PD-L1:**

Σε προκαθορισμένη ανάλυση της OS στην θετική υποομάδα PD-L1 (βαθμολογία PD-L1  $\geq 10\%$ ), η στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου (HR) για την OS ήταν 0,49 (95% CI: 0,33 έως 0,74), με μονής κατεύθυνσης στρωματοποιημένη εξέταση log-rank p-τιμή 0,0003. Η διάμεση επιβίωση ήταν 10,0 μήνες (95% CI: 8,5 έως 15,1 μήνες) και 5,1 μήνες (95% CI: 3,8 έως 8,2 μήνες) για τα σκέλη τισλελιζουμάμπη και ICC, αντίστοιχα.

Στην αρνητική υποομάδα PD-L1 (βαθμολογία PD-L1  $< 10\%$ ), η στρωματοποιημένη HR για την OS ήταν 0,83 (95% CI: 0,62 έως 1,12), με διάμεση συνολική επιβίωση 7,5 μήνες (95% CI: 5,5 έως 8,9 μήνες) και 5,8 μήνες (95% CI: 4,8 έως 6,9 μήνες) για τα σκέλη τισλελιζουμάμπη και ICC, αντίστοιχα.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την τισλελιζουμάμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία των κακοηθών νεοπλασμάτων (εκτός από τις κακοήθειες του κεντρικού νευρικού συστήματος, του αιματοποιητικού και του λεμφοειδούς ιστού) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) της τισλελιζουμάμπης χαρακτηρίστηκε με τη χρήση ανάλυσης ΦΚ πληθυσμού με συγκεντρωτικά δεδομένα από 2.596 ασθενείς με προχωρημένες κακοήθειες που έλαβαν δόσεις τισλελιζουμάμπη από 0,5 έως 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, 2,0 και 5,0 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες και 200 mg κάθε 3 εβδομάδες.

Ο χρόνος ως την επίτευξη του επιπέδου σταθερής κατάστασης στο 90% είναι περίπου 84 ημέρες (12 εβδομάδες) μετά από δόσεις 200 mg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες και η αναλογία συσσώρευσης σε σταθερή κατάσταση της έκθεσης ΦΚ στην τισλελιζουμάμπη είναι περίπου διπλάσια.

### Απορρόφηση

Η τισλελιζουμάμπη χορηγείται ενδοφλέβια και επομένως είναι άμεσα και πλήρως βιοδιαθέσιμο.

### Κατανομή

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υποδηλώνει ότι ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι 6,42 l, που είναι τυπικό για μονοκλωνικά αντισώματα με περιορισμένη κατανομή.

### Βιομετασχηματισμός

Η τισλελιζουμάμπη αναμένεται να διασπαστεί σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών.

### Αποβολή

Με βάση την πληθυσμιακή ανάλυση ΦΚ, η κάθαρση της τισλελιζουμάμπης ήταν 0,153 l/ημέρα με διαφορά μεταξύ των ατόμων της τάξης του 26,3% και η γεωμετρική μέση τελική ημίσεια ζωή ήταν περίπου 23,8 ημέρες με διακύμανση συντελεστή (CV) 31%.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Στα δοσολογικά σχήματα του 0,5 mg/kg έως 10 mg/kg μία φορά κάθε 2 ως 3 εβδομάδες (συμπεριλαμβανομένων 200 mg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες), η ΦΚ της τισλελιζουμάμπης παρατηρήθηκε ότι ήταν γραμμική και η έκθεση ήταν ανάλογη με τη δόση.

## Ειδικοί πληθυσμοί

Οι επιπτώσεις διαφόρων συµµεταβλητών στην ΦΚ της τισλελιζουµάµπης αξιολογήθηκαν σε αναλύσεις ΦΚ πληθυσµού. Οι ακόλουθοι παράγοντες δεν είχαν κλινικά σχετική επίδραση στην έκθεση της τισλελιζουµάµπης: ηλικία (εύρος 18 έως 90 έτη), βάρος (εύρος 32 έως 130 kg), φύλο, φυλή (Λευκοί, Ασιάτες και άλλη), ήπια ως µέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [ $CL_{Cr}$ ]  $\geq 30$  ml/min), ελαφριά ως µέτρια ηπατική ανεπάρκεια (ολική χολερυθρίνη  $\leq 3$  φορές το ULN και τυχόν AST), και φορτίο όγκου.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες της τισλελιζουµάµπης σε ασθενείς µε νεφρική δυσλειτουργία. Στις πληθυσµιακές αναλύσεις ΦΚ της τισλελιζουµάµπης, δεν ταυτοποιήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στην κάθαρση της τισλελιζουµάµπης µεταξύ των ασθενών µε ήπια νεφρική δυσλειτουργία ( $CL_{Cr}$  60 έως 89 ml/min, n = 1.046) ή µε µέτρια νεφρική δυσλειτουργία ( $CL_{Cr}$  30 ως 59 ml/min, n = 320) και ασθενών µε φυσιολογική νεφρική λειτουργία ( $CL_{Cr} \geq 90$  ml/min, n = 1.223). Η ήπια και η µέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχαν επίδραση στην έκθεση της τισλελιζουµάµπης (βλέπε παράγραφο 4.2). Με βάση τον περιορισµένο αριθµό ασθενών µε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (n = 5), η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργία στην φαρµακοκινητική της τισλελιζουµάµπης δεν είναι τεκµηριωµένη.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες της τισλελιζουµάµπης σε ασθενείς µε ηπατική δυσλειτουργία. Στις πληθυσµιακές αναλύσεις ΦΚ της τισλελιζουµάµπης, δεν ταυτοποιήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στην κάθαρση της τισλελιζουµάµπης µεταξύ ασθενών µε ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη  $\leq$  ULN και AST  $>$ ULN ή χολερυθρίνη  $>1,0$  έως  $1,5$  x ULN και τυχόν AST, n = 396) ή µε µέτρια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη  $>1,5$  έως  $3$  x ULN και τυχόν AST, n = 12), σε σύγκριση µε ασθενείς µε φυσιολογική ηπατική λειτουργία (χολερυθρίνη  $\leq$  ULN και AST = ULN, n = 2.182) (βλέπε παράγραφο 4.2). Με βάση τον περιορισµένο αριθµό ασθενών µε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη  $>3$  x ULN και τυχόν AST, n = 2), η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρµακοκινητική της τισλελιζουµάµπης είναι άγνωστη.

## **5.3 Προκλινικά δεδοµένα για την ασφάλεια**

Σε μελέτες τοξικολογίας επαναλαµβανόµενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus µε χορήγηση ενδοφλέβιας δόσης σε δόσεις των 3, 10, 30 ή 60 mg/kg κάθε 2 εβδοµάδες για 13 εβδοµάδες (χορηγήσεις 7 δόσεων), δεν παρατηρήθηκε προφανής σχετιζόµενη µε τη θεραπεία τοξικότητα ή ιστοπαθολογικές µεταβολές σε δόσεις έως και 30 mg/kg κάθε 2 εβδοµάδες, που αντιστοιχούν σε 4,3 έως 6,6 φορές την έκθεση στον άνθρωπο µε την κλινική δόση των 200 mg.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αναπτυξιακής και αναπαραγωγικής τοξικότητας ή μελέτες γονιµότητας ζώων µε την τισλελιζουµάµπη.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση του δυναµικού της τισλελιζουµάµπης για καρκινογένεση ή γονοτοξικότητα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κιτρικό νάτριο διυδρικό  
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό  
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική  
L-ιστιδίνη  
Τριαλόζη διυδρική  
Πολυσορβικό 20  
Υδωρ για ενέσιµα

## 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια.

### Μετά το άνοιγμα

Αφού ανοιχτεί, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αραιώνεται και να εγχύεται αμέσως (βλ. παράγραφο 6.6 για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση).

### Μετά την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση

Το Tenvimbra δεν περιέχει συντηρητικό. Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C. Οι 24 ώρες περιλαμβάνουν αποθήκευση του αραιωμένου διαλύματος σε ψυγείο (2°C έως 8°C) για όχι περισσότερο από 20 ώρες, το χρόνο που απαιτείται για την επιστροφή σε θερμοκρασία δωματίου (25°C ή χαμηλότερη) και το χρόνο για την ολοκλήρωση της έγχυσης εντός 4 ωρών.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός αν η μέθοδος αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης και οι συνθήκες κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 ml πυκνού διαλύματος Tenvimbra παρέχονται σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου 1, με γκριζο πώμα χλωροβουτυλίου με επίστρωση FluroTec και πώμα σφράγισης με κουμπί flip-off.

Το Tenvimbra είναι διαθέσιμο σε μονές συσκευασίες που περιέχουν 1 φιαλίδιο και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 2 (2 συσκευασίες του 1) φιαλίδια.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας με τη χρήση άσηπτης τεχνικής.

### Παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

- Απαιτούνται δύο φιαλίδια Tenvimbra για κάθε δόση.
- Απομακρύνετε τα φιαλίδια από το ψυγείο, φροντίζοντας να μην τα ανακινήσετε.
- Εξετάστε κάθε φιαλίδιο οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα. Μην χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο αν το διάλυμα είναι θολό ή αν παρατηρούνται εμφανή σωματίδια ή αποχρωματισμός.
- Αναστρέψτε τα φιαλίδια απαλά χωρίς να τα ανακινήσετε. Αφαιρέστε το διάλυμα από τα δύο φιαλίδια (συνολικά 200 mg σε 20 ml) σε μία σύριγγα και μεταφέρετε σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να προετοιμάσετε ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση που να κυμαίνεται από 2 έως 5 mg/ml. Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα αναστρέφοντάς το απαλά για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού ή τον υπερβολικό διαχωρισμό του διαλύματος.

### Χορήγηση

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα Tenvimbra με έγχυση μέσω γραμμής ενδοφλέβιας χορήγησης με αποστειρωμένο, μη πυρογενές χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών φίλτρο σε σειρά ή επιπρόσθετο φίλτρο 0,2 micron ή 0,22 micron με επιφάνεια περίπου 10 cm<sup>2</sup>.
- Η πρώτη έγχυση πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 60 λεπτών. Αν είναι καλά ανεκτή, οι επακόλουθες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών.
- Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να συγχωρηγούνται μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Το Tenvimbra δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ή εφάπαξ bolus ενδοφλέβια ένεση.
- Η ενδοφλέβια γραμμή πρέπει να ξεπλένεται στο τέλος της έγχυσης.
- Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητη ποσότητα που έχει μείνει στο φιαλίδιο.
- Τα φιαλίδια του Tenvimbra προορίζονται μόνο για εφάπαξ χρήση.

### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BeiGene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Ιρλανδία  
Τηλ. +353 1 566 7660  
E-mail: [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

**8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/23/1758/001-002

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
  - Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Tenvimbra στην αγορά σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή της Κάρτας Ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και για τυχόν άλλες πτυχές του προγράμματος με την Εθνική Αρχή.

Η Κάρτα Ασθενούς στοχεύει στην αύξηση της ενημέρωσης των ασθενών για τα σημεία και τα συμπτώματα που σχετίζονται με την πρόωπη αναγνώριση/ταυτοποίηση των πιθανών σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό σύστημα ανεπιθύμητων ενεργειών και να τους παρακινήσει αναφορικά με το πότε να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια. Επίσης περιέχει υποδείξεις για την εισαγωγή των στοιχείων επικοινωνίας του ιατρού και για την ενημέρωση άλλων ιατρών ότι ο ασθενής λαμβάνει Tenvimbra. Η Κάρτα Ασθενούς έχει σχεδιαστεί ώστε να μεταφέρεται από τον ασθενή ανά πάσα στιγμή και να παρουσιάζεται σε οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας που μπορεί να τον βοηθήσει.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί στην αγορά το Tenvimbra, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το Tenvimbra έχουν πρόσβαση σε/τους διατίθεται η Κάρτα Ασθενούς που διανέμεται μέσω των επαγγελματιών υγείας.

Η Κάρτα Ασθενούς θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Περιγραφή των βασικών σημείων ή συμπτωμάτων των ΑΕ που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα (πνευμονίτιδα, κολίτιδα, ηπατίτιδα, ενδοκρινοπάθειες, επαγόμενες από το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, νεφρίτιδα και άλλες ΑΕ που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα) και των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση και της σημασίας της άμεσης ενημέρωσης του θεράποντος ιατρού αν παρατηρηθούν τα συμπτώματα.
- Τη σημασία της αποφυγής για αυτό-αντιμετώπιση τυχόν συμπτωμάτων χωρίς πρώτα τη λήψη συμβουλών από τον επαγγελματία υγείας.
- Τη σημασία της κατοχής της Κάρτας Ασθενούς με συνέπεια και της επίδειξής της σε όλες τις ιατρικές επισκέψεις στους επαγγελματίες υγείας πέραν αυτού που συνταγογραφεί (π.χ. επαγγελματίες υγείας στα επείγοντα).
- Ένα προειδοποιητικό μήνυμα προς ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας που θεραπεύουν τον ασθενή ανά πάσα στιγμή, ακόμη και σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, ότι ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με Tenvimbra.
- Μία υπενθύμιση ότι όλες οι γνωστές ή οι πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADRs) μπορούν επίσης να αναφερθούν στις τοπικές ρυθμιστικές αρχές.
- Τα στοιχεία επικοινωνίας του ατόμου που συνταγογραφεί το Tenvimbra.

Η Κάρτα Ασθενούς υπενθυμίζει στους ασθενείς τα βασικά συμπτώματα που πρέπει να αναφέρονται αμέσως στον ιατρό.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tevimbra 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
τισλελιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε φιαλίδιο 10 ml περιέχει 100 mg τισλελιζουμάμπης (100 mg/10 ml).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης: κιτρικό νάτριο διυδρικό, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, L-ιστιδίνη υδροχλωρική  
μονοϋδρική, L-ιστιδίνη, τριαλόζη διυδρική, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε φύλλο οδηγιών  
χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο  
100 mg/10 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.  
Εφάπαξ χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/23/1758/001

1 φιαλίδιο

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tevimbra 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
τισλελιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε φιαλίδιο 10 ml περιέχει 100 mg τισλελιζουμάμπης (100 mg/10 ml).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης: κιτρικό νάτριο διυδρικό, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, L-ιστιδίνη υδροχλωρική  
μονοϋδρική, L-ιστιδίνη, τριαλόζη διυδρική, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο  
οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Πολυσυσκευασία: 2 (2 x 1) φιαλίδια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.  
Εφάπαξ χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) φιαλίδια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tevimbra 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
τισλελιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε φιαλίδιο 10 ml περιέχει 100 mg τισλελιζουμάμπης (100 mg/10 ml).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Επίσης περιέχει: κιτρικό νάτριο διυδρικό, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, L-ιστιδίνη υδροχλωρική  
μονοϋδρική, L-ιστιδίνη, τριαλόζη διυδρική, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο  
οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο. Μέρος πολυσυσκευασίας. Να μην πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.  
Εφάπαξ χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) φιαλίδια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tevimbra 100 mg στείρο πυκνό διάλυμα  
τισλελιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε φιαλίδιο 10 ml περιέχει 100 mg τισλελιζουμάμπης (100 mg/10 ml).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Επίσης περιέχει: κιτρικό νάτριο διυδρικό, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-ιστιδίνη, τριαλόζη διυδρική, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

100 mg/10 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

IV μετά την αραίωση  
Εφάπαξ χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BeiGene Ireland Limited

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/23/1758/001

EU/1/23/1758/002

1 φιαλίδιο

2 (2 x 1) φιαλίδια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Tevimbra 100 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τισλελιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Είναι σημαντικό να έχετε μαζί σας την Κάρτα Ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tevimbra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Tevimbra
3. Πώς χορηγείται το Tevimbra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tevimbra
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Tevimbra και ποια είναι η χρήση του

Το Tevimbra είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία τισλελιζουμάμπη. Είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, ένας τύπος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει και να προσκολλάται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στο σώμα που ονομάζεται προγραμματισμένος υποδοχέας θανάτου-1 (PD-1) που βρίσκεται στην επιφάνεια των T και B κυττάρων (τύποι λευκών αιμοσφαιρίων που αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος, της φυσικής άμυνας του σώματος). Όταν ο PD-1 ενεργοποιείται από καρκινικά κύτταρα, μπορεί να απενεργοποιήσει τη δραστηριότητα των T κυττάρων. Μπλοκάροντας τον PD-1, το Tevimbra τον εμποδίζει να απενεργοποιήσει τα T κύτταρα, κάτι που βοηθά το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο.

Το Tevimbra χρησιμοποιείται σε ενήλικες για να αντιμετωπιστεί:

- ένας τύπος καρκίνου του οισοφάγου που ονομάζεται πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου που έχει επεκταθεί σε άλλα μέρη του σώματος, έχει ήδη αντιμετωπιστεί με αντικαρκινική θεραπεία και δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση.

Αν έχετε τυχόν ερωτήσεις για το πώς λειτουργεί το Tevimbra ή γιατί αυτό το φάρμακο συνταγογραφήθηκε για εσάς, ρωτήστε τον γιατρό σας.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Tevimbra

##### Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Tevimbra

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τισλελιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουροι.

## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Tenvimbra αν έχετε ή είχατε:

- αυτοάνοσο νόσημα (μια διαταραχή όπου το αμυντικό σύστημα του ίδιου του σώματος επιτίθεται στα φυσιολογικά κύτταρα)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα) ή άλλα προβλήματα στο ήπαρ
- φλεγμονή των νεφρών (νεφρίτιδα)
- πνευμονία ή φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- φλεγμονή του παχέος εντέρου (κολίτιδα)
- σοβαρό εξάνθημα
- προβλήματα με αδένες που παράγουν ορμόνες (συμπεριλαμβανομένων των επινεφριδίων, της υπόφυσης και του θυρεοειδούς)
- σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1
- μεταμόσχευση στερεού οργάνου
- αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση

Αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ή δεν είστε σίγουροι, μιλήστε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Tenvimbra.

## Προσέχετε για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Tenvimbra μπορεί να έχει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μερικές φορές μπορεί να γίνουν απειλητικές για τη ζωή και να οδηγήσουν σε θάνατο. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε κάποια από αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tenvimbra:

- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα) ή άλλα προβλήματα στο ήπαρ
- φλεγμονή του νεφρού (νεφρίτιδα)
- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- φλεγμονή του παχέος εντέρου (κολίτιδα)
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις [συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) ή της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN)]: τα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν πυρετό, γριπώδη συμπτώματα, εξάνθημα, φαγούρα, δερματικές φλύκταινες ή έλκη στο στόμα ή σε άλλες υγρές επιφάνειες
- προβλήματα με αδένες που παράγουν ορμόνες (ειδικά τα επινεφρίδια, την υπόφυση ή τον θυρεοειδή αδένα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν γρήγορη καρδιακή συχνότητα, υπερβολική κούραση, αύξηση ή απώλεια βάρους, ζάλη ή λιποθυμία, τριχόπτωση, αίσθημα κρύου, δυσκοιλιότητα, κεφαλαλγία που δεν υποχωρεί ή ασυνήθιστη κεφαλαλγία
- σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1
- αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα)
- φλεγμονή του καρδιακού μυός (μυοκαρδίτιδα)
- φλεγμονή της άρθρωσης (αρθρίτιδα)
- φλεγμονώδης διαταραχή που προκαλεί μυϊκό πόνο και δukaμψία, ειδικά στους ώμους και τα ισχία (ρευματική πολυμυαλγία): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στους ώμους, τον αυχένα, τα άνω άκρα, τους γλουτούς, τα ισχία ή τους μηρούς, δυσκαμψία στις επηρεασμένες περιοχές, πόνο ή δυσκαμψία στους καρπούς, τους αγκώνες ή τα γόνατα
- φλεγμονή της μεμβράνη γύρω από την καρδιά (περικαρδίτιδα)
- φλεγμονή των νεύρων: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο, αδυναμία και παράλυση στα άκρα (σύνδρομο Guillain-Barré)

- Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα συμπτώματα που αναφέρονται παραπάνω, διαβάστε την παράγραφο 4 (“Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες”). Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε τυχόν ερωτήσεις ή προβληματισμούς.



### **Κάρτα Ασθενούς**

Επίσης, θα βρείτε βασικές πληροφορίες από αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης στην Κάρτα Ασθενούς που σας δόθηκε από τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να έχετε μαζί σας την Κάρτα Ασθενή συνέχεια και να τη δείχνετε στον επαγγελματία υγείας σε περίπτωση σημείων και συμπτωμάτων που μπορεί να υποδηλώνουν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (παρατίθενται παραπάνω στην ενότητα “Προσέχετε για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες”), για την έγκαιρη διάγνωση και την κατάλληλη θεραπεία.

### **Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tevimbra**

Ο γιατρός σας θα διενεργεί τακτικές εξετάσεις (εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας, ακτινογραφικό απεικονιστικό έλεγχο) πριν και μετά τη θεραπεία.

Ο γιατρός σας θα διενεργεί επίσης τακτικές αιματολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tevimbra για να παρακολουθεί το σάκχαρο του αίματος και τα επίπεδα ορμονών στο σώμα σας. Αυτό γίνεται επειδή τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα και τα επίπεδα των ορμονών μπορούν να επηρεαστούν από το Tevimbra.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Tevimbra δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Tevimbra**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει τα φυτικά φάρμακα και φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς συνταγή.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας αν λαμβάνετε τυχόν φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών (όπως η πρεδνιζόνη), δεδομένου ότι τα φάρμακα αυτά μπορεί να επηρεάσουν την επίδραση του Tevimbra. Ωστόσο, αφού ξεκινήσετε την θεραπεία με το Tevimbra, ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει κορτικοστεροειδή για να μειώσει τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να έχετε.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Tevimbra αν είστε έγκυος εκτός αν ο γιατρός σας το συνταγογραφήσει ειδικά για σας. Η επίδραση του Tevimbra στις εγκύους δεν είναι γνωστή, αλλά είναι πιθανό η δραστική ουσία, η τισλελιζουμάμπη, να μπορεί να βλάψει ένα αγέννητο μωρό.

- Αν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ λαμβάνετε το Tevimbra και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Tevimbra.
- Αν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό αν το Tevimbra περνάει στο μητρικό γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει. Αν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tevimbra και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Tevimbra.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Tevimbra έχει ελάχιστη επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας είναι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του Tevimbra. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα αφού σας χορηγηθεί το Tevimbra εκτός αν είστε σίγουροι ότι αισθάνεστε καλά.

### **Το Tevimbra περιέχει νάτριο**

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν ακολουθείτε διατροφή χαμηλή σε νάτριο (χαμηλή σε αλάτι) πριν σας χορηγηθεί το Tevimbra. Το φάρμακο αυτό περιέχει 1,6 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) σε κάθε ml πυκνού διαλύματος. Μια εφάπαξ έγχυση Tevimbra περιέχει 32 mg νατρίου στα δύο φιαλίδια των 10 ml. Αυτό ισοδυναμεί με το 1,6% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

### **3. Πώς χορηγείται το Tevimbra**

Το Tevimbra θα σας χορηγηθεί στο νοσοκομείο ή στην κλινική υπό την επίβλεψη έμπειρου γιατρού.

- Η συνήθης δόση Tevimbra είναι 200 mg, η οποία χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση (ενστάλλαξη μέσα στη φλέβα) κάθε 3 εβδομάδες.
- Η πρώτη δόση του Tevimbra χορηγείται μέσω έγχυσης σε διάστημα 60 λεπτών. Αν δείξετε καλή ανοχή στην πρώτη δόση, τότε η επόμενη έγχυση μπορεί να χορηγηθεί σε διάστημα 30 λεπτών.
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες χρειάζεστε.

### **Αν χάσετε μια δόση Tevimbra**

- Καλέστε τον γιατρό σας αμέσως για να προγραμματίσετε εκ νέου το ραντεβού σας.
- Είναι πολύ σημαντικό να μην χάσετε καμία δόση αυτού του φαρμάκου.

### **Εάν σταματήσετε τη θεραπεία με το Tevimbra**

Η παύση της θεραπείας σας μπορεί να επηρεάσει την επίδραση του φαρμάκου. Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το Tevimbra εκτός αν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με την θεραπεία σας ή με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Tevimbra μπορεί να είναι σοβαρές (δείτε τη λίστα στην ενότητα “Προσέχετε για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες” στην ενότητα 2 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης). Εάν εμφανίσετε κάποια από αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

### **Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί μόνο με το Tevimbra:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Υπολειπότητα θυρεοειδούς που μπορεί να προκαλέσει κόπωση, αύξηση βάρους, μεταβολές στο δέρμα και τα μαλλιά (υποθυρεοειδισμός)
- Βήχας
- Εξάνθημα
- Φαγούρα (κνησμός)
- Κόπωση (κούραση)
- Μειωμένη όρεξη
- Αδυναμία, αυτόματη αιμορραγία ή μώλωπες και συχνές λοιμώξεις, πυρετός, ρίγη και πονόλαιμος (αναιμία)
- Υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα, ένα προϊόν διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να προκαλέσει κιτρίνισμα στο δέρμα και στα μάτια, υποδεικνύοντας προβλήματα του ήπατος
- Αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ηπατικού ενζύμου ασπартική αμινοτρανσφεράση
- Αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ηπατικού ενζύμου αλανινική αμινοτρανσφεράση

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- Πνευμονία
- Διάρροια
- Ναυτία
- Αυτόματη αιμορραγία ή μώλωπες (θρομβοπενία)
- Συχνές λοιμώξεις, πυρετός, ρίγη, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη λόγω λοιμώξεων (ουδετεροπενία ή λεμφοπενία)
- Αίσθημα ναυτίας (ναυτία), έμετος, απώλεια όρεξης, πόνος στη δεξιά μεριά της κοιλιάς, κίτρινο χρώμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, υπνηλία, σκουρόχρωμα ούρα, αιμορραγία ή εμφάνιση μώλωπα πιο εύκολα από ό,τι συνήθως – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων του ήπατος(ηπατίτιδα)
- Πόνος των αρθρώσεων (αρθραλγία)
- Μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- Δύσπνοια, βήχας ή θωρακικός πόνος – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- Κόπωση, οίδημα στη βάση του λαιμού, πόνος στο μπροστινό μέρος του λαιμού – πιθανά συμπτώματα εκ του θυρεοειδούς (θυρεοειδίτιδα)
- Αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, δίψα, ξηροστομία, ανάγκη για πιο συχνή ούρηση, κόπωση, αυξημένη όρεξη με απώλεια σωματικού βάρους, σύγχυση, ναυτία, έμετος, αναπνοή με μυρωδιά φρούτου, δυσκολία στην αναπνοή και ξηρό ή κοκκινισμένο δέρμα – πιθανά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας
- Εξάντληση, σύγχυση, μυϊκές δεσμιδώσεις, ακούσιοι μυϊκοί σπασμοί (υπονατρίαμια)
- Μυϊκή αδυναμία, μυϊκοί σπασμοί, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (υποκαλιαιμία)
- Υπερδραστήριος θυρεοειδής αδένας, ο οποίος μπορεί να προκαλέσει υπερδραστηριότητα, εφίδρωση, απώλεια βάρους και δίψα (υπερθυρεοειδισμός)
- Δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Πληγές στο στόμα ή έλκη με φλεγμονή των ούλων (στοματίτιδα)
- Αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ηπατικού ενζύμου αλκαλική φωσφατάση
- Υψηλά επίπεδα στο αίμα του ενζύμου κινάση της κρεατίνης
- Υψηλά επίπεδα στο αίμα της κρεατινίνης

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Μεταβολές στην ποσότητα ή στο χρώμα των ούρων, πόνος κατά την ούρηση, πόνος στην περιοχή των νεφρών – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων στα νεφρά(νεφρίτιδα)
- Διάρροια ή πιο πολλές εντερικές κενώσεις από ό,τι συνήθως, μαύρα σαν πίσσα, κολλώδη κόπρανα, αίμα ή βλέννα στα κόπρανα, σοβαρός πόνος ή ενόχληση στο στομάχι – πιθανά συμπτώματα εντερικών προβλημάτων (κολίτιδα)
- Σοβαρός πόνος στο πάνω μέρος της κοιλιάς, ναυτία, έμετος, πυρετός, ενόχληση στην κοιλιά – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα)
- Υψηλή γλυκόζη αίματος, αίσθημα μεγαλύτερης πείνας ή δίψας από το συνηθισμένο, πιο συχνή ούρηση από το φυσιολογικό – πιθανά συμπτώματα σακχαρώδη διαβήτη
- Μυϊκός πόνος, δυσκαμψία, αδυναμία, θωρακικός πόνος ή σοβαρή κόπωση – πιθανά συμπτώματα μυϊκών προβλημάτων (μυοσίτιδα)
- Θωρακικός πόνος, ταχύς ή ανώμαλος καρδιακός παλμός, δύσπνοια κατά την ηρεμία ή κατά τη διάρκεια δραστηριότητας, κατακράτηση υγρών με οίδημα στα πόδια, τους αστραγάλους και τα πόδια, κόπωση – πιθανά συμπτώματα μυοκαρδιακών προβλημάτων (μυοκαρδίτιδα)
- Πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία, οίδημα ή ερυθρότητα, μειωμένο εύρος κίνησης στις αρθρώσεις – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων στις αρθρώσεις (αρθρίτιδα)
- Ερυθρότητα στα μάτια, πόνος και οίδημα στα μάτια – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων που επηρεάζουν τον ραγοειδή χιτώνα, το στρώμα κάτω από το άσπρο του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα)
- Επινεφριδιακή ανεπάρκεια (διαταραχή κατά την οποία τα επινεφρίδια δεν παράγουν αρκετές ορμόνες)
- Φλεγμονή των νεύρων: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο, αδυναμία και παράλυση στα άκρα (σύνδρομο Guillain-Barré)

- Ρίγη ή τρέμουλο, φαγούρα ή εξάνθημα, κοκκίνισμα, δύσπνοια ή συριγμός, ζάλη ή πυρετός που μπορεί να παρατηρηθούν κατά την έγχυσης ή έως και 24 ώρες μετά την έγχυση – πιθανά συμπτώματα αντίδρασης που σχετίζονται με την έγχυση
- Χαμηλά επίπεδα λευκοκυττάρων στο αίμα
- Υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, καλίου και νατρίου στο αίμα
- Χαμηλό επίπεδο λευκωματίνης στο αίμα

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- Θωρακικός πόνος, πυρετός, βήχας, αίσθημα παλμών – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων που επηρεάζουν την μεμβράνη γύρω από την καρδιά (περικαρδίτιδα)
- Συχνοί πονοκέφαλοι, μεταβολές στην όραση (είτε κακή όραση ή διπλωπία), κόπωση ή/και αδυναμία, σύγχυση, μειωμένη αρτηριακή πίεση, ζάλη – πιθανά συμπτώματα προβλημάτων στην υπόφυση (υποϋποφυσισμός)
- Φαγούρα ή ξεφλούδισμα του δέρματος, δερματικές πληγές – πιθανά συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων

**Θα πρέπει να σταματήσει η χρήση του Tenvibra και να ζητηθεί ιατρική συμβουλή εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα:**

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Κοκκινωπές, όχι πρησμένες κυκλικές ή που μοιάζουν με στόχους κηλίδες στον κορμό, συχνά με κεντρικές φουσκάλες, ξεφλούδισμα στο δέρμα, έλκη στο στόμα, λαιμός, μύτη, γεννητικά όργανα και μάτια. Αυτά τα σοβαρά δερματικά εξανθήματα μπορεί να προηγούνται από πυρετό και γριπώδη συμπτώματα (SJS ή TEN)

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Tenvibra**

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας είναι υπεύθυνοι για τη σωστή αποθήκευση αυτού του φαρμάκου και την απόρριψη οποιουδήποτε αχρησιμοποίητου προϊόντος. Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται σε επαγγελματίες υγείας.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο ( 2°C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το Tevimbra δεν περιέχει συντηρητικό. Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C. Οι 24 ώρες περιλαμβάνουν αποθήκευση του αραιωμένου διαλύματος σε ψυγείο (2°C ως 8°C) για όχι περισσότερο από 20 ώρες, το χρόνο που απαιτείται για την επιστροφή σε θερμοκρασία δωματίου (25°C ή χαμηλότερη) και το χρόνο για την ολοκλήρωση της έγχυσης εντός 4 ωρών.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός αν η μέθοδος της αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης και οι συνθήκες κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται.

Μην αποθηκεύετε τυχόν μη χρησιμοποιημένο μέρος του διαλύματος προς έγχυση για νέα χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή απόβλητο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Tevimbra**

- Η δραστική ουσία είναι τισελελιζουμάμπη. Κάθε ml του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg τισελελιζουμάμπης.
- Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg τισελελιζουμάμπης σε πυκνό διάλυμα 10 ml.

Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό νάτριο διυδρικό (βλέπε παράγραφο 2, “Το Tevimbra περιέχει νάτριο”), κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-ιστιδίνη, τριαλόζη διυδρική, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

### **Εμφάνιση του Tevimbra και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Tevimbra πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα) είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα.

Το Tevimbra είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιαλίδιο και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 2 (2 συσκευασίες του 1) φιαλίδια.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

BeiGene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Ιρλανδία  
Τηλ. +353 1 566 7660  
E-mail: [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

### **Παρασκευαστής**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

### **Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

Τα φιαλίδια του Tenvimbra προορίζονται μόνο για εφάπαξ χρήση. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg τισλελιζουμάμπης.

Το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας με τη χρήση άσηπτης τεχνικής.

#### **Προετοιμασία διαλύματος προς έγχυση**

- Απαιτούνται δύο φιαλίδια Tenvimbra για κάθε δόση.
- Απομακρύνετε τα φιαλίδια από το ψυγείο, φροντίζοντας να μην τα ανακινήσετε.
- Επιθεωρήστε κάθε φιαλίδιο οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα. Μην χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο αν το διάλυμα είναι θολό ή αν παρατηρούνται εμφανή σωματίδια ή αποχρωματισμός.
- Αναστρέψτε τα φιαλίδια απαλά χωρίς να τα ανακινήσετε. Αφαιρέστε το διάλυμα από τα δύο φιαλίδια (συνολικά 200 mg σε 20 ml) σε μία σύριγγα και μεταφέρετε σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), για να προετοιμάσετε ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση που να κυμαίνεται από 2 ως 5 mg/ml. Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα αναστρέφοντάς το απαλά για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού ή τον υπερβολικό διαχωρισμό του διαλύματος.

#### **Χορήγηση**

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα Tenvimbra με έγχυση μέσω γραμμής ενδοφλέβιας χορήγησης με αποστειρωμένο, μη πυρογενές χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών φίλτρο σε σειρά ή επιπρόσθετο φίλτρο 0,2 micron ή 0,22 micron με επιφάνεια περίπου 10 cm<sup>2</sup>.
- Η πρώτη έγχυση πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 60 λεπτών. Αν είναι καλά ανεκτή, οι επακόλουθες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών.
- Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να συγχωρηγούνται μέσω της ίδια γραμμής έγχυσης.
- Το Tenvimbra δεν πρέπει να χορηγείται ως ταχεία ή εφάπαξ bolus ενδοφλέβια ένεση.
- Το Tenvimbra δεν περιέχει συντηρητικό. Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C. Οι 24 ώρες περιλαμβάνουν αποθήκευση του αραιωμένου διαλύματος σε ψυγείο (2°C έως 8°C) για όχι περισσότερο από 20 ώρες, το χρόνο που απαιτείται για την επιστροφή σε θερμοκρασία δωματίου (25°C ή χαμηλότερη) και το χρόνο για την ολοκλήρωση της έγχυσης εντός 4 ωρών. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός αν η μέθοδος αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης και οι συνθήκες κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη.
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται.
- Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητη ποσότητα που έχει μείνει στο φιαλίδιο.
- Η ενδοφλέβια γραμμή πρέπει να ξεπλένεται στο τέλος της έγχυσης.
- Τα φιαλίδια του Tenvimbra προορίζονται μόνο για εφάπαξ χρήση.