

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tevimbra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg tislelizumabu.

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

Tislelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), o zmodyfikowanym regionie Fc, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 0,069 mmol (1,6 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)

Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtawego.

pH roztworu wynosi około 6,5, a osmolalność wynosi około 270 do 330 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak płaskonabłonkowy przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC)

Produkt leczniczy Tevimbra w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsianym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Tevimbra musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Tevimbra wynosi 200 mg, podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie.

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem Tevimbra należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia (patrz punkt 4.4)

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego Tevimbra stosowanego w monoterapii. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego Tevimbra zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 1.

Szczegółowe wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w punkcie 4.4.

Tabela 1 Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym Tevimbra

| Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym | Stopień nasilenia¹ | Modyfikacja leczenia produktem Tevimbra |
|--|---|---|
| Zapalenie płuc | Stopień 2. | Wstrzymać podawanie ^{2,3} |
| | Nawracające stopnia 2.; stopień 3. lub 4. | Zakończyć i nie wznowiać ³ |
| Zapalenie wątroby | AlAT lub AspAT >3 do 8 x GGN lub bilirubina całkowita >1,5 do 3 x GGN | Wstrzymać podawanie ^{2,3} |
| | AlAT lub AspAT >8 x GGN lub bilirubina całkowita >3 x GGN | Zakończyć i nie wznowiać ³ |
| Wysypka | Stopień 3. | Wstrzymać podawanie ^{2,3} |
| | Stopień 4. | Zakończyć i nie wznowiać ³ |
| Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) | Podejrzewane SCAR, w tym SJS lub TEN | Wstrzymać podawanie ^{2,3} W przypadku podejrzenia SJS lub TEN nie wznowiać leczenia do czasu wykluczenia SJS/TEN po konsultacji z właściwym lekarzem specjalistą (specjalistami). |
| | Potwierdzone SCAR, w tym SJS lub TEN | Zakończyć i nie wznowiać |
| Zapalenie jelita grubego | Stopień 2. lub 3. | Wstrzymać podawanie ^{2,3} |
| | Nawracające stopnia 3.; stopień 4. | Zakończyć i nie wznowiać ³ |
| Zapalenie mięśni/rabdomioliza | Stopień 2. lub 3. | Wstrzymać podawanie ^{2,3} |
| | Nawracające stopnia 3.; stopień 4. | Zakończyć i nie wznowiać ³ |
| Niedoczynność tarczycy | Stopień 2., 3. lub 4. | Niedoczynność tarczycy można opanować bez przerywania leczenia, stosując hormonoterapię. |

| | | |
|------------------------------|-------------------|---|
| Nadczynność tarczycy | Stopień 3. lub 4. | Wstrzymać podawanie ² W przypadku nadczynności tarczycy stopnia 3. lub 4., które uległo poprawie do stopnia ≤ 2 . i jest kontrolowane lekami tyreostatycznymi, jeśli wskazane, można rozważyć kontynuację leczenia produktem Tevimbra po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przeciwnym razie należy zakończyć leczenie produktem Tevimbra. |
| Niedoczynność kory nadnerczy | Stopień 2. | Rozważyć wstrzymanie leczenia do czasu uzyskania kontroli za pomocą HRT. |
| | Stopień 3. lub 4. | Wstrzymać podawanie ³ W przypadku niedoczynności stopnia 3. lub 4., które uległo poprawie do stopnia ≤ 2 . i jest kontrolowane za pomocą HRT, jeśli wskazane, można rozważyć kontynuację leczenia produktem Tevimbra po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przeciwnym razie należy zakończyć leczenie produktem Tevimbra. ³ |
| Zapalenie przysadki mózgowej | Stopień 2. | Rozważyć wstrzymanie leczenia do czasu uzyskania kontroli za pomocą HRT. |
| | Stopień 3. lub 4. | Wstrzymać podawanie ^{2,3} W przypadku zapalenia przysadki stopnia 3. lub 4., które uległo poprawie do stopnia ≤ 2 . i jest kontrolowane za pomocą HRT, jeśli wskazane, można rozważyć kontynuację leczenia produktem Tevimbra po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć produktem Tevimbra. ³ |

| | | |
|--|---|---|
| Cukrzyca typu 1 | Cukrzyca typu 1 przebiegająca z hiperglikemią stopnia ≥ 3 . (glukoza >250 mg/dl lub $>13,9$ mmol/l) z kwasicą ketonową | Wstrzymać podawanie W przypadku zdarzenia stopnia 3. lub 4., które uległo poprawie do stopnia ≤ 2 . w wyniku insulinoterapii, jeśli wskazane, można rozważyć kontynuację leczenia produktem Tevimbra po osiągnięciu poprawy parametrów metabolicznych. W przeciwnym razie należy zakończyć leczenie produktem Tevimbra. |
| Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek | Stopień 2. (kreatynina $>1,5$ do 3 x wartość początkowa lub $>1,5$ do 3 x GGN) | Wstrzymać podawanie ^{2,3} |
| | Stopień 3. (kreatynina >3 x wartość początkowa lub >3 do 6 x GGN) lub stopień 4. (kreatynina >6 x GGN) | Zakończyć i nie wznowiać ³ |
| Zapalenie mięśnia sercowego | Stopień 2., 3. lub 4. | Zakończyć i nie wznowiać ³ |
| Objawy toksyczności neurologicznej | Stopień 2. | Wstrzymać podawanie ^{2,3} |
| | Stopień 3. lub 4. | Zakończyć i nie wznowiać ³ |
| Zapalenie trzustki | Zapalenie trzustki stopnia 3. lub zwiększenie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3. lub 4. (>2 x GGN) | Wstrzymać podawanie ^{2,3} |
| | Stopień 4. | Zakończyć i nie wznowiać ³ |
| Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym | Stopień 3. | Wstrzymać podawanie ^{2,3} |
| | Nawracające stopnia 3.; stopień 4. | Zakończyć i nie wznowiać ³ |

| Inne działania niepożądane | | |
|--|-------------------|--|
| Reakcje związane z infuzją | Stopień 1. | Rozważyć premedykację w ramach zapobiegania następczym reakcjom związanym z infuzją. Zmniejszyć szybkość infuzji o 50%. |
| | Stopień 2. | Przerwać infuzję. Wznović infuzję po ustąpieniu reakcji lub poprawie do stopnia 1., i zmniejszyć szybkość infuzji o 50%. |
| | Stopień 3. lub 4. | Zakończyć i nie wznawiać |
| <p>ALAT = aminotransferaza alaninowa, AspAT = aminotransferaza asparaginianowa, HRT = hormonalna terapia zastępcza, SJS = zespół Stevensa-Johnsona, TEN = martwica toksyczno-rozplywna naskórka, GGN = górna granica normy</p> <p>¹ Ocena stopnia nasilenia działań toksycznych według Standardowych Kryteriów Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych wersja 4.0 opracowanych przez National Cancer Institute (ang. NCI-CTCAE v4.0, <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). Stopień nasilenia zapalenia przysadki mózgowej według NCI-CTCAE wersja 5.0.</p> <p>² Wznović u pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem objawów (stopień 0 lub 1.) po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów przez co najmniej 1 miesiąc. Zakończyć i nie wznawiać leczenia, jeśli objawy nie ustąpią całkowicie lub częściowo w ciągu 12 tygodni od włączenia kortykosteroidów lub nie można zmniejszyć dawki prednizonu do ≤ 10 mg/dobę (lub odpowiednika) w ciągu 12 tygodni od włączenia kortykosteroidów.</p> <p>³ Zaleca się dawkę początkową 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub odpowiednika, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki do ≤ 10 mg/dobę (lub odpowiednika) przez przynajmniej 1 miesiąc, z wyjątkiem zapalenia płuc, dla którego zaleca się dawkę początkową 2 do 4 mg/kg mc./dobę.</p> | | |

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tevimbra u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, aby sformułować zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są zbyt ograniczone, aby sformułować zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tevimbra jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Podaje się go w infuzji i nie wolno podawać go we wstrzyknięciu dożylnym lub w pojedynczym bolusie. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Pierwsza infuzja powinna trwać 60 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, kolejne infuzje mogą trwać 30 minut. Do infuzji należy stosować zestaw do wlewów dożylnych, w skład którego wchodzi jałowy, niepirogenny wbudowany lub dołączony filtr o wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrona, o małej zdolności wiązania białek.

Nie wolno mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi ani podawać jednocześnie innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Karta dla pacjenta

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Tevimbra muszą otrzymać Kartę dla Pacjenta, w celu uzyskania informacji o ryzyku związanym z działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym podczas leczenia produktem Tevimbra (patrz także Ulotka dla pacjenta).

Lekarz przepisujący ten produkt musi omówić z pacjentem ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w trakcie leczenia produktem Tevimbra.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Podczas leczenia tislelizumabem zgłaszano występowanie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, w tym przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Większość tych zdarzeń ulegała poprawie po przerwaniu podawania tislelizumabu, po podaniu kortykosteroidów i (lub) rozpoczęciu leczenia podtrzymującego. Wystąpienie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym zgłaszano również po podaniu ostatniej dawki tislelizumabu. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu mogą wystąpić jednocześnie.

Należy przeprowadzić odpowiednią diagnostykę, gdy zachodzi podejrzenie wystąpienia działania niepożądanego o podłożu immunologicznym, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć alternatywne przyczyny, w tym zakażenie. W zależności od nasilenia działań niepożądanych podawanie tislelizumabu należy wstrzymać i podać kortykosteroidy (patrz punkt 4.2). W oparciu o ograniczone dane z badań klinicznych można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym u pacjentów, u których nie uzyskano kontroli działań niepożądanych o podłożu immunologicznym za pomocą kortykosteroidów (patrz punkt 4.2 i 4.8). Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 , należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, w tym przypadki zakończone zgonem. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc. U pacjentów z podejrzeniem zapalenia płuc należy przeprowadzić ocenę radiologiczną oraz wykluczyć przyczyny powikłań o charakterze zakaźnym lub związane z chorobą.

Pacjentów z zapaleniem płuc o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym, w tym przypadki zakończone zgonem. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby oraz zmian parametrów czynności wątroby. Próby wątrobowe należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w trakcie leczenia.

Pacjentów z zapaleniem wątroby o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Reakcje skórne o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki wysypki skórnej lub zapalenia skóry o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy kontrolować pod kątem podejrzewanych reakcji skórnych i wykluczyć inne przyczyny. W zależności od nasilenia skórnych działań niepożądanych leczenie tislelizumabem należy wstrzymać lub zakończyć i nie wznowiać, zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Zgłaszano przypadki ciężkich skórnych reakcji niepożądanych (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), w tym przypadki rumienia wielopostaciowego (ang. *erythema multiforme*, EM), zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS) i toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), niektóre z nich ze skutkiem śmiertelnym, u pacjentów otrzymujących tislelizumab (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów SCAR (np. zapowiadająca chorobę gorączka, objawy grypopodobne, zmiany dotyczące błony śluzowej lub postępująca wysypka skórna) oraz należy wykluczyć inne przyczyny. W przypadku podejrzenia SCAR, należy wstrzymać podawanie tislelizumabu, a pacjenta należy skierować na konsultację ze specjalistą w celu ustalenia rozpoznania i leczenia. Jeśli wystąpienie SCAR zostanie potwierdzone, leczenie tislelizumabem należy zakończyć i nie wznowiać (patrz punkt 4.2).

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym, często przebiegającego z biegunką. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego. Należy wykluczyć przyczyny o charakterze zakaźnym lub związane z chorobą.

Pacjentów z zapaleniem jelita grubego o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki zaburzeń endokrynologicznych o podłożu immunologicznym, w tym zaburzeń tarczycy, niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej i cukrzycy typu 1. W takich przypadkach konieczne może być zastosowanie leczenia wspomagającego w zależności od charakteru konkretnego zaburzenia endokrynologicznego. Konieczne może być długotrwałe stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (ang. *hormone replacement therapy*, HRT) w przypadku wystąpienia zaburzeń endokrynologicznych o podłożu immunologicznym.

Pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia tarczycy

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki zaburzeń tarczycy, w tym zapalenie tarczycy, niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy. Pacjentów należy kontrolować (rozpoczynając leczenie, regularnie w trakcie leczenia oraz w zależności od wskazań klinicznych na podstawie oceny klinicznej) pod kątem zmian parametrów czynności tarczycy oraz klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń tarczycy. Niedoczynność tarczycy można leczyć stosując HRT bez przerywania leczenia tislelizumabem i bez stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy można leczyć objawowo (patrz punkt 4.2).

Niedoczynność kory nadnerczy

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki niedoczynności kory nadnerczy. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów niedoczynności kory nadnerczy. Należy rozważyć kontrolę parametrów czynności nadnerczy i stężenia hormonów. Należy podawać kortykosteroidy i HRT w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2).

Zapalenie przysadki mózgowej

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki zapalenia przysadki mózgowej. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia przysadki mózgowej/niedoczynności przysadki mózgowej. Należy rozważyć kontrolę czynności przysadki mózgowej i stężenia hormonów. Należy podawać kortykosteroidy i HRT w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2).

Cukrzyca typu 1

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki cukrzycy typu 1, w tym kwasicy ketonowej. Pacjentów należy kontrolować pod kątem hiperglikemii oraz innych przedmiotowych i podmiotowych objawów cukrzycy. W przypadku cukrzycy typu 1 należy podawać insulinę. U pacjentów z ciężką hiperglikemią lub kwasicą ketonową (stopnia ≥ 3 .) należy wstrzymać leczenie tislelizumabem oraz wdrożyć leczenie przeciwcukrzycowe (patrz punkt 4.2). Leczenie tislelizumabem może zostać wznowione po osiągnięciu poprawy parametrów metabolicznych.

Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano przypadki zapalenia nerek o podłożu immunologicznym z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów należy kontrolować pod kątem zmian parametrów czynności nerek (zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy), a inne przyczyny zaburzeń czynności nerek należy wykluczyć.

Pacjentów z zapaleniem nerek o podłożu immunologicznym przebiegającym z zaburzeniami czynności nerek należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem zgłaszano inne klinicznie istotne działania niepożądane o podłożu immunologicznym: zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie stawów, polimialgię reumatyczną, zapalenie osierdzia i zespół Guillaina-Barrégo (patrz punkt 4.8).

Pacjentów z innymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Odrzucenie przeszczepionego narządu mięszonego

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu mięszonego u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1. Leczenie tislelizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu mięszonego. W przypadku każdego pacjenta należy rozważyć korzyści z leczenia tislelizumabem względem ryzyka możliwego odrzucenia narządu.

Reakcje związane z infuzją

Zgłaszano ciężkie reakcje związane z infuzją (stopnia 3. lub wyższego) u pacjentów otrzymujących tislelizumab w monoterapii (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją.

W przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Pacjenci z którymkolwiek z następujących zaburzeń zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych: początkowy wynik oceny stanu sprawności według ECOG wyższy niż lub równy 2; aktywne przerzuty w mózgu lub w oponach mózgowo-rdzeniowych; potencjalnie nawracająca choroba autoimmunologiczna czynna lub w wywiadzie; każda choroba wymagająca leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (>10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku; czynne lub nieleczone zakażenie wirusem HIV; nieleczone zapalenie wątroby typu B lub bycie nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu C; śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie; podanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku; zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku; ciężka nadwrażliwość na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność stosując tislelizumab u pacjentów z tych grup po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka dla każdego pacjenta indywidualnie.

Pacjenci stosujący dietę z kontrolowaną zawartością sodu

Każdy mililitr tego produktu leczniczego zawiera 0,069 mmol (1,6 mg) sodu. Produkt leczniczy zawiera 16 mg sodu na fiolkę o objętości 10 ml, co odpowiada 0,8% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tislelizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, usuwanym z krążenia w wyniku przemian katabolicznych. W związku z tym nie przeprowadzono formalnych badań interakcji farmakokinetycznych. Ponieważ przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP) ani inne enzymy biorące udział w metabolizmie leków, można oczekiwać, że zahamowanie lub indukcja tych enzymów przez jednocześnie podawane produkty lecznicze nie wpłynie na farmakokinetykę tislelizumabu.

Należy unikać stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w chwili rozpoczynania leczenia, przed rozpoczęciem podawania tislelizumabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika), z powodu ich potencjalnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność. Jednak po rozpoczęciu leczenia tislelizumabem można podać kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym w ramach leczenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Tislelizumabu nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tislelizumabu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (metody, dla których odsetek kobiet zachodzących w ciążę jest mniejszy niż 1%) podczas leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tislelizumabu.

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania tislelizumabu u kobiet w okresie ciąży. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, tislelizumab może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy jest podawany kobietom w ciąży.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu tislelizumabu na reprodukcję. Niemniej jednak w mysim modelu ciąży wykazano, że blokowanie szlaku sygnałowego PD-1/PD-L1 zaburza mechanizmy tolerancji płodu i prowadzi do zwiększonej częstości poronień.

Wiadomo, że ludzkie IgG4 (immunoglobuliny) przenikają przez barierę łożyskową. W związku z tym, tislelizumab, jako wariant IgG4 może potencjalnie przeniknąć od matki do rozwijającego się płodu. Należy poinformować kobiety o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Tislelizumabu nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tislelizumabu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tislelizumab przenika do mleka ludzkiego. Jego wpływ na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią oraz na wytwarzanie mleka jest nieznan.

Z powodu potencjalnych poważnych działań niepożądanych produktu Tevimbra u noworodków/dzieci karmionych piersią, kobietom należy poradzić, aby nie karmiły piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Tevimbra.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących możliwego wpływu tislelizumabu na płodność. Nie przeprowadzono badań tislelizumabu dotyczących wpływu na reprodukcję i toksycznego wpływu na rozwój. Wyniki 3-miesięcznego badania toksyczności po podaniu wielokrotnym nie wskazują na znaczny wpływ na narządy rozrodcze samców i samic małp cynomolgus, gdy tislelizumab podawano w dawkach 3, 10 lub 30 mg/kg mc. co 2 tygodnie przez 13 tygodni (7 podań leku) (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tevimbra wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów zgłoszono uczucie zmęczenia po podaniu tislelizumabu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 1 534 pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, którzy otrzymywali 200 mg tislelizumabu co 3 tygodnie. Najczęstszym działaniem niepożądanym była niedokrwistość (29,2%). Najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia 3./4. była niedokrwistość (5,0%) i zapalenie płuc (4,2%). U 1,17% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zgonu. Działania niepożądane prowadzące do zgonu to zapalenie płuc o etiologii zakaźnej (0,78%), zapalenie wątroby (0,13%), zapalenie płuc (0,07%), duszności (0,07%), zmniejszony apetyt (0,07%) i małopłytkowość (0,07%). Spośród 1 534 pacjentów u 40,1% ekspozycja na tislelizumab trwała dłużej niż 6 miesięcy, a u 22,2% ekspozycja była dłuższa niż 12 miesięcy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w zbiorczym zestawie danych pochodzących od pacjentów leczonych produktem Tevimbra w monoterapii (n = 1 534). Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W każdym układzie i narządzie działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstość występowania każdego działania niepożądanego określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono począwszy do najcięższych.

Tabela 2 Działania niepożądane produktu Tevimbra stosowanego w monoterapii (N=1 534)

| Działania niepożądane | Kategoria częstości (Wszystkie stopnie nasilenia) |
|---|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| Zapalenie płuc o etiologii zakaźnej ¹ | Często* |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Niedokrwistość ² | Bardzo często |
| Małopłytkowość ³ | Często* |
| Neutropenia ⁴ | Często |
| Limfopenia ⁵ | Często |
| Zaburzenia endokrynologiczne | |
| Niedoczynność tarczycy ⁶ | Bardzo często |
| Nadczynność tarczycy ⁷ | Często |
| Zapalenie tarczycy ⁸ | Często |
| Niedoczynność kory nadnerczy ⁹ | Niezbyt często |
| Zapalenie przysadki mózgowej ¹⁰ | Rzadko |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Hiperglikemia ¹¹ | Często |
| Hiponatremia ¹² | Często |
| Hipokaliemia ¹³ | Często |
| Cukrzyca ¹⁴ | Niezbyt często |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Zespół Guillaina-Barrégo | Niezbyt często* |
| Zaburzenia oka | |
| Zapalenie błony naczyniowej oka ¹⁵ | Niezbyt często |
| Zaburzenia serca | |
| Zapalenie mięśnia sercowego ¹⁶ | Niezbyt często |
| Zapalenie osierdzia | Rzadko |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Nadciśnienie tętnicze ¹⁷ | Często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Kaszel | Bardzo często |
| Duszność | Często* |
| Zapalenie płuc ¹⁸ | Często* |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Nudności | Często |
| Biegunka ¹⁹ | Często |
| Zapalenie jamy ustnej ²⁰ | Często |
| Zapalenie trzustki ²¹ | Niezbyt często |
| Zapalenie jelita grubego ²² | Niezbyt często |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Zapalenie wątroby ²³ | Często* |

| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
|---|----------------|
| Wysypka ²⁴ | Bardzo często |
| Świąd | Bardzo często |
| Ciężkie reakcje skórne ²⁵ | Rzadko |
| Zespół Stevensa-Johnsona ²⁶ | Nieznana |
| Toksyczna rozplywna martwica naskórka ²⁶ | Nieznana* |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Ból stawów | Często |
| Ból mięśni | Często |
| Zapalenie mięśni ²⁷ | Niezbyt często |
| Zapalenie stawów ²⁸ | Niezbyt często |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Zapalenie nerek ²⁹ | Niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Uczucie zmęczenia ³⁰ | Bardzo często |
| Zmniejszony apetyt | Bardzo często* |
| Badania diagnostyczne | |
| Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej | Bardzo często |
| Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej | Bardzo często |
| Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi ³¹ | Bardzo często |
| Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej | Często |
| Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | Często |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | |
| Reakcje związane z infuzją ³² | Niezbyt często |
| ¹ Zapalenie płuc o etiologii zakaźnej obejmuje następujące preferowane terminy (PT): zapalenie płuc o etiologii zakaźnej, zakażenie dolnych dróg oddechowych, bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych, bakteryjne zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc i zapalenie płuc spowodowane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> ² Niedokrwistość obejmuje następujące PT: niedokrwistość i zmniejszone stężenie hemoglobiny. ³ Małopłytkowość obejmuje następujące PT: małopłytkowość i zmniejszona liczba płytek krwi. ⁴ Neutropenia obejmuje następujące PT: neutropenia i zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych ⁵ Limfopenia obejmuje następujące PT: limfopenia, zmniejszona liczba limfocytów i zmniejszony odsetek limfocytów. ⁶ Niedoczynność tarczycy obejmuje następujące PT: niedoczynność tarczycy, zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny, zmniejszone stężenie wolnej trójjodotyroniny, zmniejszone stężenie trójjodotyroniny, pierwotna niedoczynność tarczycy i zmniejszone stężenie tyroksyny. ⁷ Nadczynność tarczycy obejmuje następujące PT: nadczynność tarczycy, zmniejszone stężenie tyreotropiny we krwi, zwiększone stężenie wolnej trójjodotyroniny, zwiększone stężenie wolnej tyroksyny, zwiększone stężenie tyroksyny i zwiększone stężenie trójjodotyroniny. ⁸ Zapalenie tarczycy obejmuje następujące PT: zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy. ⁹ Niewydolność kory nadnerczy obejmuje następujące PT: niewydolność kory nadnerczy i wtórna niewydolność kory nadnerczy. ¹⁰ Zapalenie przysadki mózgowej obejmuje PT niedoczynność przysadki mózgowej. ¹¹ Hiperglikemia obejmuje następujące PT: hiperglikemia i zwiększone stężenie glukozy we krwi. ¹² Hiponatremia obejmuje następujące PT: hiponatremia i zmniejszone stężenie sodu we krwi. ¹³ Hipokaliemia obejmuje następujące PT: hipokaliemia i zmniejszone stężenie potasu we krwi. ¹⁴ Cukrzyca obejmuje następujące PT: cukrzyca, cukrzyca typu 1 i autoimmunologiczna cukrzyca o późnym początku u dorosłych (ang. <i>latent autoimmune diabetes</i>). ¹⁵ Zapalenie błony naczyniowej oka obejmuje następujące PT: zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie tęczówki oka. ¹⁶ Zapalenie mięśnia sercowego obejmuje następujące PT: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego. ¹⁷ Nadciśnienie tętnicze obejmuje następujące PT: nadciśnienie tętnicze, zwiększone ciśnienie krwi i nadciśnienie samoistne. | |

| | |
|----|--|
| 18 | Zapalenie płuc obejmuje następujące PT: zapalenie płuc, choroba płuc o podłożu immunologicznym, śródmiąższowa choroba płuc i organizujące się zapalenie płuc. |
| 19 | Biegunka obejmuje następujące PT: biegunka i częste wypróżnienia. |
| 20 | Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące PT: zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej i afty. |
| 21 | Zapalenie trzustki obejmuje następujące PT: zwiększona aktywność amylazy, zwiększona aktywność lipazy, zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki. |
| 22 | Zapalenie jelita grubego obejmuje następujące PT: zapalenie jelita grubego i zapalenie jelit o podłożu immunologicznym. |
| 23 | Zapalenie wątroby obejmuje następujące PT: zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, uszkodzenie wątroby oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby. |
| 24 | Wysypka obejmuje następujące PT: wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, egzema, wysypka rumieniowa, zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, pokrzywka, rumień, złuszczenie się skóry, osutka polekowa, wysypka plamista, łuszczyca, wysypka krostkowa, wysypka trądzikopodobna, wysypka swędząca, rogowacenie liszajowate, zapalenie skóry dłoni, zapalenie skóry o podłożu immunologicznym, wysypka okołomieszkowa, ostry zespół Sweeta, rumień guzowaty i pemfigoid. |
| 25 | Ciężka reakcja skórna obejmuje PT rumień wielopostaciowy. |
| 26 | Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu. |
| 27 | Zapalenie mięśni obejmuje następujące PT: zapalenie mięśni i zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym. |
| 28 | Zapalenie stawów obejmuje następujące PT: zapalenie stawów i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym. |
| 29 | Zapalenie nerek obejmuje następujące PT: zapalenie nerek, ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym. |
| 30 | Uczucie zmęczenia obejmuje następujące PT: uczucie zmęczenia, astenia, złe samopoczucie i letarg. |
| 31 | Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi obejmuje następujące PT: zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie bilirubiny bezpośredniej, zwiększone stężenie bilirubiny pośredniej we krwi i hiperbilirubinemia. |
| 32 | Reakcja związana z infuzją obejmuje następujące PT: reakcja związana z infuzją i reakcja nadwrażliwości związana z infuzją. |
| | *w tym zakończone zgonem |
| | **częstość ustalona w oparciu o badania poza zestawem danych dotyczących monoterapii. |

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane przedstawione poniżej odzwierciedlają informacje o istotnych działaniach niepożądanych tislelizumabu stosowanego w monoterapii w badaniach klinicznych.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 4,3% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,3%), stopnia 2. (2,0%), stopnia 3. (1,5%), stopnia 4. (0,3%) i stopnia 5. (0,2%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,2 miesiąca (zakres: 1,0 dzień do 16,5 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 6,1 miesiąca (zakres: 1,0+ dzień do 22,8+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 1,8% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 1,8% pacjentów. Zapalenie płuc ustąpiło u 45,5% pacjentów.

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie płuc występowało częściej u pacjentów z radioterapią klatki piersiowej w wywiadzie (6,3%) niż u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej radioterapii na klatkę piersiową (2,8%).

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 1,7% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,1%), stopnia 2. (0,5%), stopnia 3. (0,9%), stopnia 4. (0,1%) i stopnia 5. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 31,0 dni (zakres: 8,0 dni do 13,1 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 2,0 miesiąca (zakres: 1,0+ dzień do 37,9+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,4% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 1,0% pacjentów z powodu zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym. Zapalenie wątroby ustąpiło u 50,0% pacjentów.

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 1,8% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,4%), stopnia 2. (0,8%), stopnia 3. (0,3%) i stopnia 4. (0,3%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,5 miesiąca (zakres: 7,0 dni do 11,6 miesiąca). Mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 11,4 miesiąca (zakres: 4,0 dni do 34,0+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,3% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,5% pacjentów. Skórne działania niepożądane ustąpiły u 51,9% pacjentów.

Po dopuszczeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki SJS i TEN, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym wystąpiło u 0,7% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 2. (0,6%) i stopnia 3. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 6,0 miesiąca (zakres: 12,0 dni do 14,4 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 28,0 dni (zakres: 9,0 dni do 3,6 miesiąca). Leczenia tislelizumabem nie zakończono na stałe u żadnego pacjenta; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,6% pacjentów. Zapalenie jelita grubego ustąpiło u 81,8% pacjentów.

Zapalenie mięśni/rabdomioliza o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie mięśni/rabdomioliza o podłożu immunologicznym wystąpiły u 0,9% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,2%), stopnia 2. (0,3%), stopnia 3. (0,3%) i stopnia 4. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,8 miesiąca (zakres: 15,0 dni do 17,6 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 5,0 dni do 11,2+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,2% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,7% pacjentów. Zapalenie mięśni/rabdomioliza ustąpiły u 57,1% pacjentów.

Zaburzenia endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

Choroby tarczycy

Niedoczynność tarczycy:

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii niedoczynność tarczycy wystąpiła u 7,6% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (1,4%), stopnia 2. (6,1%) i stopnia 4. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,7 miesiąca (zakres: 0 dni do 16,6 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia zdarzenia do jego ustąpienia wyniosła 15,2 miesiąca (zakres: 12,0 dni do 28,6+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenia tislelizumabem nie zakończono na stałe u żadnego z pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,4% pacjentów. Niedoczynność tarczycy ustąpiła u 31,9% pacjentów.

Nadczynność tarczycy:

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii nadczynność tarczycy wystąpiła u 0,6% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,1%) i stopnia 2. (0,3%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 31,0 dni (zakres: 19,0 dni do 14,5 miesiąca). Mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 22,0 dni do 4,0+ miesiące). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,1% pacjentów; leczenia tislelizumabem nie przzerwano u żadnego pacjenta. Nadczynność tarczycy ustąpiła u 80,0% pacjentów.

Zapalenie tarczycy:

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie tarczycy wystąpiło u 0,8% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,2%) i stopnia 2. (0,6%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,0 miesiące (zakres: 20,0 dni do 20,6 miesiąca). Nie było możliwości oceny mediany czasu trwania od wystąpienia do ustąpienia objawów na podstawie obecnie dostępnych danych (zakres: 22,0 dni do 23,1+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenia tislelizumabem nie zakończono na stałe u żadnego z pacjentów; leczenie tislelizumabem przzerwano u 0,1% pacjentów. Zapalenie tarczycy ustąpiło u 16,7% pacjentów.

Niewydolność kory nadnerczy

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii niewydolność kory nadnerczy wystąpiła u 0,3% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 2. (0,1%), stopnia 3. (0,1%) i stopnia 4. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,1 miesiąca (zakres: 1,3 miesiąca do 11,6 miesiąca). Nie było możliwości oceny mediany czasu trwania od wystąpienia do ustąpienia objawów w oparciu o aktualnie dostępne dane (zakres: 1,0 miesiąc do 6,5+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenia tislelizumabem nie zakończono na stałe u żadnego z pacjentów; leczenie tislelizumabem przzerwano u 0,2% pacjentów. Niewydolność kory nadnerczy ustąpiła u 25,0% pacjentów.

Zapalenie przysadki mózgowej

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii niedoczynność przysadki mózgowej (stopnia 2.) wystąpiła u 0,1% pacjentów.

Cukrzyca typu 1

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii cukrzyca typu 1 wystąpiła u 0,4% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,1%) i stopnia 3. (0,3%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,5 miesiąca (zakres: 33,0 dni do 13,8 miesiąca). Nie było możliwości oceny mediany czasu trwania od wystąpienia do ustąpienia objawów na podstawie obecnie dostępnych danych (zakres: 4,0 dni do 19,9+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,1% pacjentów; leczenie tislelizumabem przzerwano u 0,1% pacjentów. Cukrzyca typu 1 ustąpiła u 16,7% pacjentów.

Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym wystąpiły u 0,7% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 2. (0,3%), stopnia 3. (0,2%), stopnia 4. (0,1%) i stopnia 5. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 3,0 dni do 5,8 miesiąca). Mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 3,0+ dni do 16,2+ miesiąca). + oznacza obserwację uciętą - w czasie analizy zdarzenia nadal trwały. Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,3% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,2% pacjentów. Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym ustąpiły u 50,0% pacjentów.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym wystąpiło u 0,5% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 1. (0,1%), stopnia 2. (0,1%), stopnia 3. (0,2%) i stopnia 4. (0,1%).

Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,6 miesiąca (zakres: 14,0 dni do 6,1 miesiąca), a mediana czasu od wystąpienia do ustąpienia objawów wyniosła 5,1 miesiąca (zakres: 4,0 dni do 7,6 miesiąca). Leczenie tislelizumabem zakończono na stałe u 0,3% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,2% pacjentów. Zapalenie mięśnia sercowego ustąpiło u 57,1% pacjentów.

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii reakcje związane z infuzją wystąpiły u 3,5% pacjentów, w tym zdarzenia stopnia 3. (0,3%). Leczenie tislelizumabem zakończono i nie wznowiono u 0,1% pacjentów; leczenie tislelizumabem przerwano u 0,5% pacjentów.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii odsetki pacjentów, u których wystąpiła zmiana wartości początkowej wyników badań laboratoryjnych do stopnia 3. lub 4. były następujące: 0,1% zwiększone stężenie hemoglobiny, 4,4% zmniejszone stężenie hemoglobiny, 0,9% zmniejszona liczba leukocytów, 8,5% zmniejszona liczba limfocytów, 1,7% zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych, 1,1% zmniejszona liczba płytek krwi, 2,0% zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, 0,4% zmniejszenie stężenia albumin, 2,3% zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 3,2% zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 2,2% zwiększenie stężenia bilirubiny, 2,0% zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, 0,9% zwiększenie stężenia kreatyniny, 0,9% zwiększenie stężenia potasu, 2,2% zmniejszenie stężenia potasu, 0,1% zwiększenie stężenia sodu, 5,7% zmniejszenie stężenia sodu.

Immunogenność

Wśród 1 916 pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 200 mg raz na 3 tygodnie, u których możliwa była ocena miana przeciwciał przeciwko leкови (ang. *antidrug antibodies*, ADA), u 18,3% pacjentów wykryto ADA związane z leczeniem, a przeciwciała neutralizujące (ang. *neutralising antibodies*, NAbs) wykryto u 0,9% pacjentów. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że status obecności ADA był statystycznie istotną zmienną towarzyszącą klirensu; jednakże obecność ADA związanych z leczeniem skierowanych przeciwko tislelizumabowi wydaje się nie mieć żadnego klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę lub skuteczność.

Wśród pacjentów, u których możliwe było dokonanie oceny ADA, odnotowano następujące częstości występowania zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE) odpowiednio w populacji z obecnością ADA w porównaniu z populacją bez ADA: AE stopnia ≥ 3 50,9% w por. z 39,3%, ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAE) 37,1% w por. z 29,7%, AE prowadzące do zakończenia leczenia 10,8% w por. z 10,2%. Pacjenci, u których doszło do powstania ADA podczas leczenia na ogół prezentowali gorszy stan zdrowia i mniej korzystną charakterystykę choroby przed rozpoczęciem leczenia, co może zakłócać interpretację analizy bezpieczeństwa. Dostępne dane nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących możliwego wzorca występowania działań niepożądanych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania leku po zastosowaniu tislelizumabu w monoterapii pomiędzy pacjentami w wieku <65 lat a pacjentami w wieku pomiędzy 65 a 74 lata. Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski dotyczące tej grupy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu tislelizumabu. W przypadku przedawkowania pacjentów należy bardzo uważnie obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych i natychmiast rozpocząć właściwe leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FF09

Mechanizm działania

Tislelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 (IgG4) skierowanym przeciwko PD-1, wiążącym się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1. Kompetencyjnie blokuje wiązanie zarówno PD-L1, jak i PD-L2, hamując szlak sygnałowy negatywnie regulowany przez PD-1 i wzmacniając funkcjonalną aktywność limfocytów T w testach komórkowych (ang. *cell-based assays*) w warunkach *in vitro*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak płaskonabłonkowy przetyku (OSCC)

BGB-A317-302

BGB-A317-302 było randomizowanym kontrolowanym badaniem III fazy o zasięgu globalnym, prowadzonym metodą otwartej próby w celu porównania skuteczności tislelizumabu z chemioterapią u pacjentów z nieoperacyjnym, nawracającym, miejscowo zaawansowanym lub rozsianym OSCC, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia układowego. Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 w guzie. Tam, gdzie było to możliwe retrospektywnie badano ekspresję PD-L1 w archiwalnych/świeżych wycinkach tkanki nowotworowej. Ekspresję PD-L1 oceniano w laboratorium centralnym przy użyciu testu Ventana PD-L1 (SP263), wykrywającym barwienie PD-L1 zarówno w tkance nowotworowej, jak i w komórkach układu odpornościowego związanych z nowotworem.

Z badania wykluczono pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leczenie inhibitorem anty -PD-1 i u których doszło do inwazji guza na narządy przylegające do lokalizacji choroby w przetyku (np. aorta lub układ oddechowy).

W randomizacji zastosowano stratyfikację uwzględniającą region geograficzny (Azja [z wyłączeniem Japonii] w por. z Japonią w por. ze Stanami Zjednoczonymi/UE), stan sprawności według ECOG (0 w por. z 1) oraz opcję chemioterapii wybraną przez badacza (ang. *investigator choice of chemotherapy*, ICC) (paklitaksel w por. z docetaksem w por. z irinotekaniem). Badacz określał wybór ICC przed randomizacją.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1) do leczenia tislelizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub chemioterapią wybraną przez badacza (ang. *investigator choice of chemotherapy*, ICC) z następujących opcji, z których wszystkie były podawane dożylnie:

- paklitaksel w dawce 135 do 175 mg/m² pc. w dniu 1., podawany co 3 tygodnie (także w dawkach od 80 do 100 mg/m² pc. w schemacie cotygodniowym w zależności od wytycznych dla leczenia standardowego obowiązujących lokalnie i (lub) w danym kraju), lub
- docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. w dniu 1., podawany co 3 tygodnie, lub
- irynotekan w dawce 125 mg/m² pc. w dniu 1. i 8., podawany co 3 tygodnie.

Pacjenci byli leczeni produktem Tevimbra lub jednym z ICC do wystąpienia progresji choroby ocenianej przez badacza według kryteriów RECIST wersja 1.1 lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Oceny guza dokonywano co 6 tygodni w pierwszych 6 miesiącach, a następnie co 9 tygodni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: OS w analizowanej populacji z dodatnim wynikiem PD-L1 (wynik PD-L1 w oparciu o łączny wynik wartości dodatnich na podstawie oceny wzrokowej (ang. *expression status of visually-estimated Combined Positive Score*,) obecnie znany jako wynik dodatni w obszarze guza (ang. *Tumour Area Positivity score*, TAP), [wynik PD-L1] $\geq 10\%$), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR), czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR), oceniane przez badacza według kryteriów RECIST wersja 1.1.

Do badania włączono ogółem 512 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej tislelizumab (n = 256) lub ICC (n = 256; paklitaksel [n = 85], docetaksel [n = 53] lub irynotekan [n = 118]). U 142 (27,7%) z 512 pacjentów wynik PD-L1 wyniósł $\geq 10\%$, u 222 (43,4%) wynik PD-L1 wyniósł $< 10\%$, a u 148 (28,9%) poziom ekspresji PD-L1 w punkcie początkowym był nieznany.

Wyjściowa charakterystyka populacji badania przedstawiała się następująco: mediana wieku 62 lata (zakres: 35 do 86 lat), 37,9% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszym; 84% stanowili mężczyźni; 19% pacjentów było rasy białej, a 80% stanowili Azjaci; u 25% stan sprawności według ECOG wyniósł 0, a u 75% stan sprawności według ECOG wyniósł 1. U 95% populacji badanej w chwili przystąpienia do badania występowała choroba z przerzutami. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej przynajmniej jedną chemioterapię przeciwnowotworową, która u 97% była chemioterapią skojarzoną opartą na pochodnych platyny.

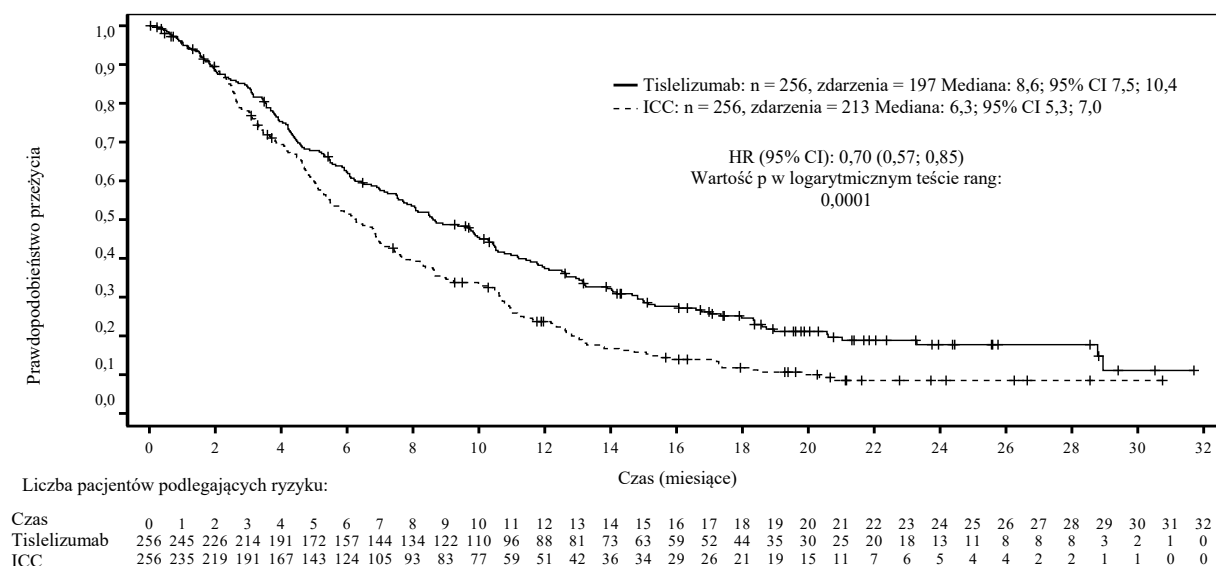
Badanie BGB-A317-302 wykazało statystycznie istotną poprawę OS u pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej tislelizumab w porównaniu z grupą leczoną ICC. Mediana czasu obserwacji obliczona odwróconą metodą Kaplana-Meiera wyniosła 20,8 miesiąca w grupie leczonej tislelizumabem i 21,1 miesiąca w grupie otrzymującej ICC.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 3 i na Rycinie 1.

Tabela 3 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu BGB-A317-302

| Punkt końcowy | Tevimbra (N = 256) | Chemioterapia (N = 256) |
|---|-----------------------|----------------------------|
| OS | | |
| Zgony, n (%) | 197 (77,0) | 213 (83,2) |
| Mediana (miesiące) ^a (95% CI) | 8,6 (7,5; 10,4) | 6,3 (5,3; 7,0) |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b | 0,70 (0,57; 0,85) | |
| Wartość p ^c | p = 0,0001 | |
| PFS w ocenie badacza^d | | |
| Progresja choroby lub zgon, n (%) | 223 (87,1) | 180 (70,3) |
| Mediana (miesiące) (95% CI) | 1,6 (1,4; 2,7) | 2,1 (1,5; 2,7) |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,83 (0,67; 1,01) | |
| ORR z potwierdzeniem przez badacza^d | | |
| ORR (%) (95% CI) | 15,2 (11,1; 20,2) | 6,6 (3,9; 10,4) |
| CR, n (%) | 5 (2,0) | 1 (0,4) |
| PR, n (%) | 34 (13,3) | 16 (6,3) |
| SD, n (%) | 81 (31,6) | 90 (35,2) |
| Mediana czasu trwania odpowiedzi z potwierdzeniem przez badacza (miesiące) (95% CI) | 10,3 (6,5; 13,2) | 6,3 (2,8; 8,5) |
| OS = przeżycie całkowite; CI = przedział ufności; PFS = przeżycie bez progresji choroby; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; CR = odpowiedź całkowita; PR = odpowiedź częściowa; SD = stabilizacja choroby | | |
| ^a Oszacowane metodą Kaplana-Meiera. | | |
| ^b Na podstawie modelu regresji Coxa z leczeniem jako zmienna towarzysząca oraz stratyfikacją uwzględniającą wyjściowy stan sprawności według ECOG i chemioterapię wybraną przez badacza. | | |
| ^c Na podstawie jednostronnego logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją według stanu sprawności wg ECOG i chemioterapii wybranej przez badacza. | | |
| ^d Na podstawie analizy <i>ad hoc</i> . | | |

Rycina 1 Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS w badaniu BGB-A317-302 (populacja ITT objęta analizą)



Skuteczność a podgrupy z ekspresją PD-L1:

W określonej *a priori* analizie OS w podgrupie z dodatnim wynikiem dotyczącym ekspresji PD-L1 (wynik PD-L1 $\geq 10\%$), stratyfikowany współczynnik ryzyka (HR) dla OS wyniósł 0,49 (95% CI: 0,33 do 0,74), przy wartości p w jednostronnym stratyfikowanym logarytmicznym teście rang wynoszącej 0,0003. Mediana przeżycia wyniosła 10,0 miesiąca (95% CI: 8,5 do 15,1 miesiąca) i 5,1 miesiąca (95% CI: 3,8 do 8,2 miesiąca) odpowiednio w grupie otrzymującej tislelizumab i ICC.

W grupie z negatywnym wynikiem ekspresji PD-L1 (wynik PD-L1 $< 10\%$) stratyfikowany HR dla OS wyniósł 0,83 (95% CI: 0,62 do 1,12), przy medianie czasu przeżycia całkowitego wynoszącej 7,5 miesiąca (95% CI: 5,5 do 8,9 miesiąca) i 5,8 miesiąca (95% CI: 4,8 do 6,9 miesiąca) odpowiednio w grupie otrzymującej tislelizumab i ICC.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań tislelizumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, układu krwiotwórczego i tkanki limfatycznej) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

PK tislelizumabu scharakteryzowano po przeprowadzeniu analizy farmakokinetyki populacyjnej z użyciem danych o stężeniu pochodzących od 2 596 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi, którzy otrzymywali dawki tislelizumabu od 0,5 do 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, dawki 2,0 i 5,0 mg/kg mc. co 3 tygodnie i dawkę 200 mg co 3 tygodnie.

Czas do osiągnięcia 90% stężenia w stanie stacjonarnym wynosi około 84 dni (12 tygodni) po podaniu dawek 200 mg raz na 3 tygodnie, a wskaźnik kumulacji w stanie stacjonarnym dla ekspozycji PK na tislelizumab jest około 2-krotny.

Wchłanianie

Tislelizumab podaje się dożylnie i dlatego jego dostępność biologiczna jest natychmiastowa i całkowita.

Dystrybucja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 6,42 l, co jest wartością typową dla przeciwciał monoklonalnych o ograniczonej dystrybucji.

Metabolizm

Oczekuje się, że tislelizumab ulega rozpadowi do małych peptydów i aminokwasów w wyniku przemian katabolicznych.

Eliminacja

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że klirens tislelizumabu wyniósł 0,153 l/dobę ze zmiennością międzyosobniczą wynoszącą 26,3%, a średnia geometryczna okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wyniosła około 23,8 dnia przy współczynniku zmienności (ang. *coefficient variation*, CV) wynoszącym 31%.

Liniowość lub nieliniowość

Dla schematów dawkowania od 0,5 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc. raz na 2 lub 3 tygodnie (w tym 200 mg raz na 3 tygodnie) zaobserwowano liniową farmakokinetykę tislelizumabu, a ekspozycja była proporcjonalna do dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ różnych zmiennych towarzyszących na farmakokinetykę tislelizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej. Następujące czynniki nie miały klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję na tislelizumab: wiek (zakres od 18 do 90 lat), masa ciała (zakres 32 do 130 kg), płeć, rasa (biała, żółta i inne), łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (bilirubina całkowita ≤ 3 razy GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) oraz całkowita masa guza.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań tislelizumabu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizach farmakokinetyki populacyjnej tislelizumabu nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w zakresie klirensu tislelizumabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{Cr} od 60 do 89 ml/min., n = 1 046) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{Cr} od 30 do 59 ml/min., n = 320) a pacjentami z prawidłową czynnością nerek ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min., n = 1 223). Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływały na ekspozycję na tislelizumab (patrz punkt 4.2). W oparciu o dane pochodzące od ograniczonej liczby pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (n = 5) nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków o wpływie ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę tislelizumabu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań tislelizumabu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizach farmakokinetyki populacyjnej tislelizumabu nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w zakresie klirensu tislelizumabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina \leq GGN i AspAT $>$ GGN lub bilirubina $> 1,0$ do $1,5$ x GGN i dowolna wartość aktywności AspAT, n = 396) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $> 1,5$ do 3 x GGN i dowolna wartość aktywności AspAT; n = 12), a pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (bilirubina \leq GGN i AspAT = GGN, n = 2 182) (patrz punkt 4.2). W oparciu o dane pochodzące od ograniczonej liczby pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina > 3 x GGN i dowolna wartość aktywności AspAT, n = 2) wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę tislelizumabu jest nieznany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp z cynomolgus, którym lek podawano dożylnie w dawce 3, 10, 30 lub 60 mg/kg mc. co 2 tygodnie przez 13 tygodni (7 podań leku) nie zaobserwowano wyraźnych, związanych z leczeniem objawów toksyczności lub zmian histopatologicznych dla dawek do 30 mg/kg mc. podawanych co 2 tygodnie, co odpowiada ekspozycji od 4,3 do 6,6 razy większej niż ekspozycja u ludzi po podaniu dawki 200 mg stosowanej w warunkach klinicznych.

Nie przeprowadzono badań nad toksycznym wpływem tislelizumabu na rozwój i rozrodczość ani badań wpływu na płodność u zwierząt.

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze i genotoksyczne tislelizumabu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
L-histydyna
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Po otwarciu fiolki

Po otwarciu fiolki produkt leczniczy powinien zostać niezwłocznie rozcieńczony i podany w infuzji (instrukcja rozcieńczania tego produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6).

Po przygotowaniu roztworu do infuzji

Tevimbra nie zawiera środków konserwujących. Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Czas 24 godzin obejmuje przechowywanie rozcieńzonego roztworu w lodówce (2°C do 8°C) nie dłużej niż przez 20 godzin, czas niezbędny do ponownego osiągnięcia przez roztwór temperatury pokojowej (25°C lub niższej) oraz czas do zakończenia infuzji w ciągu 4 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli sposób rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast.

Jeśli produkt nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Rozcieńzonego roztworu nie wolno zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml koncentratu produktu leczniczego Tevimbra znajduje się w przezroczystej fiolce ze szkła typu 1, z szarym chlorobutyłowym korkiem powleczonym warstwą FluroTec i uszczelnionym zamknięciem typu flip-off.

Produkt leczniczy Tevimbra jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 fiolkę i opakowaniach zbiorczych zawierających 2 fiołki (2 opakowania po 1 fiołce).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być przygotowywany przez osobę z fachowego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki.

Przygotowanie roztworu do infuzji

- Do przygotowania każdej dawki potrzebne są dwie fiołki z produktem leczniczym Tevimbra.
- Wyjąć fiołki z lodówki, uważając, aby nie wstrząsać fiołek.
- Przed użyciem sprawdzić wzrokowo każdą fiołkę, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząstek i przebarwień. Koncentrat jest roztworem przejrzystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do lekko żółtawego. Nie używać fiołki, jeśli roztwór jest mętny, lub zawiera widoczne cząstki bądź przebarwienia.
- Odwrócić fiołki delikatnie dnem do góry bez wstrząsania. Pobrać roztwór z dwóch fiołek (łącznie 200 mg w 20 ml) do strzykawki i dodać do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przygotować rozcieńczony roztwór o końcowym stężeniu mieszczącym się w zakresie od 2 do 5 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek, aby uniknąć spienienia lub nadmiernego ścinania się roztworu.

Podawanie

- Podawać rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Tevimbra w infuzji przez zestaw do infuzji dożylnych, wyposażony w jałowy, niepirogenny wbudowany lub dołączony filtr o wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrona i małej zdolności wiązania białek, o powierzchni około 10 cm².
- Pierwsza infuzja powinna trwać 60 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, kolejne infuzje mogą trwać 30 minut.
- Nie należy jednocześnie podawać innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw do wlewów dożylnych.
- Nie wolno podawać produktu leczniczego Tevimbra we wstrzyknięciu dożylnym lub w pojedynczym bolusie.
- Zestaw do infuzji dożylnych należy przepłukać po zakończeniu infuzji.
- Usunąć wszelkie nieużyte pozostałości leku w fiołce.
- Fiołki z produktem leczniczym Tevimbra są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1758/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Tevimbra w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format Karty dla Pacjenta, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i inne aspekty programu z właściwym krajowym organem rejestracyjnym.

Karta dla Pacjenta ma na celu zwiększenie świadomości pacjentów w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych istotnych dla wczesnego wykrycia/identyfikacji potencjalnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz skłonienie pacjentów do zgłaszania się po pomoc medyczną. Zawiera ona również miejsce na podanie danych kontaktowych lekarza i powiadomienie innych lekarzy, że pacjent jest leczony lekiem Tevimbra. Karta pacjenta jest przeznaczona do noszenia przez pacjenta przez cały czas i okazywania jej każdemu pracownikowi służby zdrowia, który może mu pomóc.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, by w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Tevimbra jest dostępny w obrocie, wszyscy pracownicy należący do fachowego personelu medycznego, którzy będą przepisywać produkt Tevimbra będą mieli dostęp do/otrzymają Kartę dla Pacjenta/Kartę dla Pacjenta rozpowszechnianą za pośrednictwem pracowników służby zdrowia.

Karta dla Pacjenta powinna zawierać podane niżej kluczowe elementy:

- Opis najważniejszych przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, zaburzenia endokrynologiczne, skórne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, zapalenie nerek i inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego) i reakcjach związanych z infuzją oraz podkreślenie konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego, jeśli objawy te wystąpią.
- Znaczenie niepodejmowania prób samodzielnego leczenia jakichkolwiek objawów bez uprzedniej konsultacji z osobą z fachowego personelu medycznego.
- Znaczenie noszenia zawsze przy sobie Karty dla Pacjenta i okazywania jej na każdej wizycie lekarskiej osobom z fachowego personelu medycznego innych niż lekarz prowadzący pacjenta (np. personelowi medycznemu udzielającemu pomocy w nagłych wypadkach).
- Ostrzeżenie informujące pracowników służby zdrowia leczących pacjenta w dowolnym momencie, również w stanach nagłych, że pacjent jest leczony produktem Tevimbra.
- Przypomnienie, że wszystkie znane lub podejrzewane działania niepożądane leków można również zgłaszać lokalnym organom regulacyjnym.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego lek Tevimbra.

Karta dla Pacjenta przypomina pacjentom o najważniejszych objawach, które należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tevimbra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tislelizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowoderek jednowodny, L-histydynę, trehalozę dwuwodną, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka
100 mg/10 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1758/001

1 fiolka

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tevimbra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tislelizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 100 mg tislelizumabu (100 ml/10 ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowodrek jednowodny, L-histydynę, trehalozę dwuwodną, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań. **Więcej informacji, patrz ulotka.**

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Opakowanie zbiorcze: 2 (2 x 1) fiolki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) fiołki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO TEKSTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tevimbra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tislelizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowodrek jednowodny, L-histydynę, trehalozę dwuwodną, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań. **Więcej informacji, patrz ulotka.**

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka. Część opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) fiolki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tevimbra 100 mg koncentrat jałowy
tislelizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiołka o objętości 10 ml zawiera 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydynę, trehalozę dwuwodną, polisorbat 20, wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

100 mg/10 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

iv. po rozcieńczeniu

Do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BeiGene Ireland Limited

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1758/001

1 fiołka

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) fiołki

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tevimbra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji tislelizumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne jest zachowanie Karty dla Pacjenta przez cały czas trwania leczenia.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tevimbra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Tevimbra
3. Jak lek Tevimbra jest podawany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tevimbra
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tevimbra i w jakim celu się go stosuje

Tevimbra jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną tislelizumab. Jest to przeciwciało monoklonalne, będące rodzajem białka, które zostało opracowane w celu wykrywania i przyłączania się do konkretnego celu w organizmie zwanego receptorem programowanej śmierci 1 (PD-1), który znajduje się na powierzchni limfocytów T i B (będących rodzajem krwinek białych wchodzących w skład układu immunologicznego, czyli naturalnego układu obronnego organizmu). Po aktywacji PD-1 przez komórki nowotworowe, PD-1 może wyłączyć aktywność limfocytów T. Blokując PD-1 lek Tevimbra zapobiega wyłączeniu aktywności limfocytów T pacjenta przez PD-1, wspomagając układ odpornościowy pacjenta w walce z nowotworem złośliwym.

Lek Tevimbra jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu:

- pewnego rodzaju raka przełyku zwanego rakiem płaskonabłonkowym przełyku, który rozprzestrzenił się do innych części ciała, był już leczony lekami przeciwnowotworowymi i nie może być usunięty chirurgicznie.

W przypadku pytań o sposób działania leku Tevimbra i przyczyny, dla których ten lek został przepisany pacjentowi należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Tevimbra

Kiedy nie wolno przyjmować leku Tevimbra

- jeśli pacjent ma uczulenie na tislelizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Tevimbra należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występują lub występowały:

- choroba autoimmunologiczna (stan, w którym układ odpornościowy organizmu atakuje zdrowe komórki)
- zapalenie wątroby lub inne problemy dotyczące wątroby
- zapalenie nerek
- zapalenie płuc spowodowane zakażeniem lub zapalenie płuc (zapalenie płuc)
- zapalenie jelita grubego
- poważna wysypka
- problemy dotyczące gruczołów wytwarzających hormony (w tym nadnerczy, przysadki i tarczycy)
- cukrzyca typu 1
- przeszczepienie narządu mięszonego
- reakcja związana z infuzją

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta lub pacjent nie jest tego pewien, należy porozmawiać z lekarzem przed otrzymaniem leku Tevimbra.

Należy zachować czujność wobec ciężkich działań niepożądanych

Lek Tevimbra może powodować ciężkie działania niepożądane, które czasami mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas leczenia lekiem Tevimbra u pacjenta wystąpi którekolwiek z podanych niżej ciężkich działań niepożądanych:

- zapalenie wątroby lub inne problemy dotyczące wątroby
- zapalenie nerek
- zapalenie płuc
- zapalenie jelita grubego
- ciężkie reakcje skórne (w tym zespół Stevensa-Johnsona [ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS] lub toksyczna rozplywna martwica naskórka [ang. *Toxic epidermal necrolysis*, TEN]): objawami mogą być: gorączka, objawy grypopodobne, wysypka, swędzenie, pęcherze na skórze lub owrzodzenia jamy ustnej lub innych wilgotnych powierzchni
- problemy dotyczące gruczołów wytwarzających hormony (zwłaszcza nadnerczy, przysadki mózgowej lub tarczycy): objawami mogą być: szybkie bicie serca, skrajne zmęczenie, przyrost lub utrata masy ciała, zawroty głowy lub omdlenia, wypadanie włosów, uczucie zimna, zaparcie, bóle głowy, które nie ustępują lub nietypowe bóle głowy
- cukrzyca typu 1
- reakcja związana z infuzją
- zapalenie mięśni
- zapalenie mięśnia sercowego
- zapalenie stawów
- choroba zapalna powodująca ból i sztywność mięśni, zwłaszcza barków i bioder (polimialgia reumatyczna): objawami mogą być: ból barków, szyi, górnej części rąk, pośladków, bioder lub ud, sztywność miejsc zajętych chorobą, ból lub sztywność nadgarstków, łokci lub kolan
- zapalenie błony otaczającej serce (zapalenie osierdzia)
- zapalenie nerwów: objawami mogą być: ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo)

- Aby uzyskać więcej informacji o objawach każdego z powyższych zaburzeń należy przeczytać punkt 4 („Możliwe działania niepożądane”). W razie jakichkolwiek pytań lub wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Karta dla Pacjenta

Najważniejsze informacje z tej ulotki zamieszczono także w Karcie dla Pacjenta, przekazanej pacjentowi przez lekarza. Ważne jest, by zawsze nosić Kartę dla Pacjenta przy sobie i za każdym razem okazywać ją osobom z fachowego personelu medycznego po wystąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych mogących wskazywać na działania niepożądane o podłożu immunologicznym (wymienione wyżej w punkcie „Należy zachować czujność wobec ciężkich działań niepożądanych”), w celu szybkiego ustalenia rozpoznania i rozpoczęcia odpowiedniego leczenia.

Kontrola podczas leczenia lekiem Tevimbra

Lekarz będzie regularnie zlecał pacjentowi badania (badania czynności wątroby, badania czynności nerek, radiologiczne badania obrazowe) przed leczeniem i w trakcie leczenia.

Lekarz będzie także regularnie zlecał pacjentowi badania krwi przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem Tevimbra, aby kontrolować stężenie cukru we krwi i stężenie hormonów w organizmie pacjenta. Jest to spowodowane faktem, że lek Tevimbra może wpływać na stężenie cukru we krwi i stężenie hormonów w organizmie.

Dzieci i młodzież

Lek Tevimbra nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Tevimbra a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków ziołowych oraz leków dostępnych bez recepty.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu leków hamujących działanie układu odpornościowego, w tym kortykosteroidów (takich jak prednizon), ponieważ leki te mogą zaburzać działanie leku Tevimbra. Jednak po rozpoczęciu leczenia lekiem Tevimbra lekarz może podać pacjentowi kortykosteroidy w celu złagodzenia wszelkich ewentualnych działań niepożądanych.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem tego leku.

Pacjentka nie powinna otrzymywać leku Tevimbra w okresie ciąży, chyba że lekarz wyraźnie przepisze pacjentce ten lek. Działanie leku Tevimbra u kobiet w ciąży jest nieznanne, ale możliwe jest, że substancja czynna leku, tislelizumab, może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko.

- Pacjentki zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem Tevimbra i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku Tevimbra.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna powiedzieć o tym lekarzowi.

Nie wiadomo czy Tevimbra przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Tevimbra i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku Tevimbra.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Tevimbra ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwane maszyn.

Możliwe działania niepożądane leku Tevimbra to uczucie zmęczenia lub osłabienie. Nie należy prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn po przyjęciu leku Tevimbra, chyba że pacjent upewnił się co do swojego dobrego samopoczucia.

Lek Tevimbra zawiera sól

Jeśli pacjent pozostaje na diecie ubogosodowej (niskosolnej), przed przyjęciem leku Tevimbra należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lek zawiera 1,6 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdym ml koncentratu. Pojedynczy wlew leku Tevimbra zawiera 32 mg sodu w dwóch fiolkach po 10 ml. Odpowiada to 1,6% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak lek Tevimbra jest podawany

Lek Tevimbra będzie podawany pacjentowi w szpitalu lub przychodni pod nadzorem doświadczonego lekarza.

- Zazwyczaj dawka leku Tevimbra to 200 mg, podawana w infuzji dożylniej (wlewie kroplowym do żyły) co 3 tygodnie.
- Pierwsza dawka leku Tevimbra zostanie podana w infuzji trwającej 60 minut. Jeśli pierwsza dawka będzie dobrze tolerowana, następna infuzja może potrwać 30 minut.
- Lekarz zdecyduje ile podań leku pacjent będzie potrzebować.

Opuszczenie dawki leku Tevimbra

- Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, aby ustalić termin nowej wizyty.
- Bardzo ważne jest, by nie opuszczać przyjęcia dawki tego leku.

Przerwanie leczenia lekiem Tevimbra

Przerwanie leczenia może zatrzymać działanie tego leku. Nie należy przerywać leczenia lekiem Tevimbra bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych z leczeniem lub ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane leku Tevimbra mogą być ciężkie (patrz wykaz tych działań pod nagłówkiem „Należy zachować czujność wobec ciężkich działań niepożądanych” w punkcie 2 tej ulotki). Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z tych ciężkich działań niepożądanych, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

Po zastosowaniu leku Tevimbra jako jedynego leku zgłaszano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Niewystarczająca czynność tarczycy, która może powodować zmęczenie, zwiększenie masy ciała, zmiany dotyczące skóry i włosów (niedoczynność tarczycy)
- Kaszel
- Wysypka
- Swędzenie (świąd)
- Zmęczenie
- Zmniejszony apetyt
- Osłabienie, samoistne krwawienie lub powstawanie siniaków i częste zakażenia, gorączka, dreszcze i ból gardła (niedokrwistość)
- Duże stężenie bilirubiny we krwi, produktu rozpadu czerwonych krwinek, które może powodować zażółcenie skóry i oczu, wskazując na problemy dotyczące wątroby
- Zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego aminotransferazy asparaginianowej we krwi
- Zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego aminotransferazy alaninowej we krwi

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Zapalenie płuc wywołane zakażeniem
- Biegunka
- Nudności
- Samoistne krwawienie lub powstawanie siniaków (małopłytkowość)
- Częste zakażenia, gorączka, dreszcze, ból gardła lub owrzodzenia jamy ustnej (neutropenia lub limfopenia)

- Nudności, wymioty, utrata apetytu, ból po prawej stronie brzucha, zażółcenie skóry lub białek oczu, senność, ciemne zabarwienie moczu, łatwiejsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków – możliwe objawy problemów dotyczących wątroby (zapalenie wątroby)
- Ból stawów
- Ból mięśni
- Duszność, kaszel lub ból w klatce piersiowej – możliwe objawy problemów dotyczących płuc (zapalenie płuc)
- Uczucie zmęczenia, opuchnięcie u podstawy szyi, ból w przedniej części gardła – możliwe objawy problemów dotyczących tarczycy (zapalenie tarczycy)
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi, uczucie pragnienia, suchość w jamie ustnej, potrzeba częstszego niż zwykle oddawania moczu, zmęczenie, zwiększony apetyt z utratą masy ciała, splątanie, nudności, wymioty, oddech o zapachu owocowym, trudności z oddychaniem i sucha lub zaczerwieniona skóra – możliwe objawy hiperglikemii
- Zmęczenie, splątanie, drganie mięśni, drgawki (hiponatremia)
- Osłabienie mięśni, skurcze mięśni, zaburzenia rytmu serca (hipokaliemia)
- Nadmierna czynność tarczycy, która może spowodować nadpobudliwość, pocenie się, utratę masy ciała i uczucie pragnienia (nadczynność tarczycy)
- Trudności z oddychaniem (duszność)
- Zwiększenie ciśnienia krwi (nadciśnienie tętnicze)
- Owrzodzenia w jamie ustnej lub owrzodzenia z zapaleniem dziąseł (zapalenie jamy ustnej)
- Zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego fosfatazy zasadowej we krwi
- Duża aktywność enzymu kinazy kreatynowej we krwi
- Duże stężenie kreatyniny

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- Zmiany ilości lub koloru moczu, ból podczas oddawania moczu, ból w okolicy nerek – możliwe objawy problemów dotyczących nerek (zapalenie nerek)
- Biegunka lub częstsze niż zwykle wypróżnienia, czarne, smoliste, lepkie stolce, krew lub śluz w stolcu, silny ból lub tkliwość uciskowa brzucha – możliwe objawy problemów dotyczących jelit (zapalenie jelita grubego)
- Silny ból w górnej części brzucha, nudności, wymioty, gorączka, tkliwość uciskowa brzucha – możliwe objawy problemów dotyczących trzustki (zapalenie trzustki)
- Wysokie stężenie cukru we krwi, większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, częstsze niż zwykle oddawanie moczu – możliwe objawy cukrzycy
- Ból mięśni, sztywność, osłabienie, ból w klatce piersiowej lub silne zmęczenie – możliwe objawy problemów z mięśniami (zapalenie mięśni)
- Ból w klatce piersiowej, szybkie lub nieprawidłowe bicie serca, duszność w spoczynku lub podczas aktywności, gromadzenie się płynu powodujące puchnięcie nóg, kostek i stóp, zmęczenie – możliwe objawy problemów z mięśniem serca (zapalenie mięśnia sercowego)
- Ból, sztywność, opuchnięcie lub zaczerwienienie stawów, zmniejszony zakres ruchów w stawach – możliwe objawy problemów dotyczących stawów (zapalenie stawów)
- Zaczerwienienie oczu, ból i opuchnięcie oczu – możliwe objawy problemów dotyczących błony naczyniowej oka, czyli warstwy znajdującej się pod białkówką oka (zapalenie błony naczyniowej oka)
- Niewydolność kory nadnerczy (zaburzenie, w którym nadnercza nie wytwarzają wystarczającej ilości pewnych hormonów)
- Zapalenie nerwów: objawami mogą być ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo)
- Dreszcze lub drżenie, swędzenie lub wysypka, zaczerwienienie twarzy, duszność lub świszczący oddech, zawroty głowy lub gorączka, które mogą wystąpić podczas infuzji lub do 24 godzin po infuzji – możliwe objawy reakcji związanej z infuzją
- Mała liczba leukocytów we krwi
- Duże stężenie hemoglobiny, potasu i sodu we krwi
- Małe stężenie albumin we krwi

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)

- Ból w klatce piersiowej, gorączka, kaszel, kołatania serca – możliwe objawy problemów dotyczących błony otaczającej serce (zapalenie osierdzia)
- Częste bóle głowy, zmiany widzenia (pogorszenie widzenia lub widzenie podwójne), uczucie zmęczenia i (lub) osłabienie, splątanie, obniżenie ciśnienia krwi, zawroty głowy – możliwe objawy problemów dotyczących przysadki mózgowej (zapalenie przysadki)
- Swędzenie lub łuszczenie się skóry, bolesne owrzodzenia na skórze – możliwe objawy ciężkich reakcji skórnych

Należy przerwać stosowanie leku Tevimbra i natychmiast zasięgnąć porady lekarza w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z poniższych objawów:

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Czerwonawe, niewypukłe, obrączkowate (o wyglądzie tarczy strzelniczej) lub okrągłe plamy na tułowiu, często z pęcherzami w części środkowej, łuszczenie się skóry, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i oczach. Taką silną wysypkę skórą może poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne (SJS lub TEN).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tevimbra

Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka są odpowiedzialni za przechowywanie tego leku i prawidłowe usuwanie wszelkich niewykorzystanych pozostałości tego leku. Poniższe informacje są przeznaczone dla osób z fachowego personelu medycznego.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym pudełku kartonowym w celu ochrony przed światłem.

Lek Tevimbra nie zawiera środków konserwujących. Wykazano, że lek zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Czas 24 godzin obejmuje przechowywanie rozcieńczonego roztworu w lodówce (2°C do 8°C) nie dłużej niż przez 20 godzin, czas niezbędny do ponownego osiągnięcia przez roztwór temperatury pokojowej (25°C lub niższej) oraz czas do zakończenia infuzji w ciągu 4 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli sposób rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy użyć natychmiast.

Jeśli lek nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Rozcieńczonego roztworu nie wolno zamrażać.

Nie przechowywać żadnej niezużytej pozostałości roztworu do infuzji w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tevimbra

- Substancją czynną leku jest tislelizumab. Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg tislelizumabu.
- Każda fiolka zawiera 100 mg tislelizumabu w 10 ml koncentratu.

Pozostałe składniki to: sodu cytrynian dwuwodny (patrz punkt 2, „Lek Tevimbra zawiera sól”), kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-histydyna, trehaloza dwuwodna, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Tevimbra i co zawiera opakowanie

Lek Tevimbra koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) jest roztworem przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do lekko żółtawego.

Lek Tevimbra jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 2 (2 opakowania po 1) fiolki.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Fiolki z produktem leczniczym Tevimbra są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Każda fiolka zawiera 100 mg tislelizumabu.

Rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być przygotowywany przez osobę z fachowego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki.

Przygotowanie roztworu do infuzji

- Do przygotowania każdej dawki potrzebne są dwie fiolki z produktem leczniczym Tevimbra.
- Wyjąć fiolki z lodówki, uważając, aby nie wstrząsać fiolek.
- Przed użyciem sprawdzić wzrokowo każdą fiolkę, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząstek i przebarwień. Koncentrat jest roztworem przejrzystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do lekko żółtawego. Nie używać fiolki, jeśli roztwór jest mętny, lub zawiera widoczne cząstki bądź przebarwienia.
- Odwrócić fiolki delikatnie dnem do góry bez wstrząsania. Pobrać roztwór z dwóch fiolek (łącznie 200 mg w 20 ml) do strzykawki i dodać do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przygotować rozcieńczony roztwór o końcowym stężeniu mieszczącym się w zakresie od 2 do 5 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek, aby uniknąć spienienia lub nadmiernego ścinania się roztworu.

Podanie

- Podawać rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Tevimbra w infuzji przez zestaw do infuzji dożylnych, wyposażony w jałowy, niepirogenny wbudowany lub dołączony filtr o wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrona i małej zdolności wiązania białek, o powierzchni około 10 cm².
- Pierwsza infuzja powinna trwać 60 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, kolejne infuzje mogą trwać 30 minut.
- Nie należy jednocześnie podawać innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw do wlewów dożylnych.
- Nie wolno podawać produktu leczniczego Tevimbra we wstrzyknięciu dożylnym lub w pojedynczym bolusie.
- Tevimbra nie zawiera środków konserwujących. Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Czas 24 godzin obejmuje przechowywanie rozcieńczonego roztworu w lodówce (2°C do 8°C) nie dłużej niż przez 20 godzin, czas niezbędny do ponownego osiągnięcia przez roztwór temperatury pokojowej (25°C lub niższej) oraz czas do zakończenia infuzji w ciągu 4 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli sposób rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.
- Rozcieńczonego roztworu nie wolno zamrażać.
- Wszelkie niezaużyte pozostałości roztworu w fiolce należy wyrzucić.
- Zestaw do infuzji dożylnych należy przepłukać po zakończeniu infuzji.
- Fiolki z lekiem Tevimbra są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.