

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Tevimbra 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg tislelizumaba.

Ena 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

Tislelizumab je humanizirano monoklonsko protitelo vrste imunoglobulin G4 (IgG4) z inženirsko obdelanim fragmentom Fc, pridobljeno v rekombinantnih ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Pomožna snov z znanim učinkom

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 0,069 mmol (ali 1,6 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do nekoliko opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina.

Raztopina ima pH vrednost približno 6,5 in osmolalnost približno med 270 in 330 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ploščatocelični karcinom požiralnika

Zdravilo Tevimbra je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neoperabilnim lokalno napredovalim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika po predhodni kemoterapiji na osnovi platine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Tevimbra mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Tevimbra je 200 mg dan z intravensko infuzijo enkrat na 3 tedne.

Trajanje zdravljenja

Bolnike je treba zdraviti z zdravilom Tevimbra do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti.

Odlog ali prekinitvev odmerjanja (glejte tudi poglavje 4.4)

Pri zdravljenju z zdravilom Tevimbra v monoterapiji zniževanje odmerka ni priporočeno. Začasno ali dokončno prekinitvev odmerjanja zdravila Tevimbra je treba upoštevati priporočila v preglednici 1.

Podrobna navodila za obvladovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov so opisana v poglavju 4.4.

Preglednica 1 Priporočene prilagoditve zdravljenja z zdravilom Tevimbra

Imunsko pogojen neželeni učinek	Izraženost ¹	Prilagoditev zdravljenja z zdravilom Tevimbra
pnevmonitis	stopnja 2	začasna prekinitvev ^{2,3}
	ponovitev stopnje 2; stopnja 3 ali 4	dokončna ukinitvev ³
hepatitis	ALT ali AST >3 do 8 x ZMN ali celokupni bilirubin >1,5 do 3 x ZMN	začasna prekinitvev ^{2,3}
	ALT ali AST >8 x ZMN ali celokupni bilirubin >3 x ZMN	dokončna ukinitvev ³
izpuščaj	stopnja 3	začasna prekinitvev ^{2,3}
	stopnja 4	dokončna ukinitvev ³
hude kožne neželene reakcije (severe cutaneous adverse reactions, SCAR)	sum na SCAR, vključno s SJS ali TEN	začasna prekinitvev ^{2,3} Pri sumu na SJS ali TEN se ne sme začeti s ponovnim dajanjem, razen če je bila možnost SJS/TEN izključena pri posvetu z enim ali več ustreznimi specialisti.
	potrjen sum na SCAR, vključno s SJS ali TEN	dokončna ukinitvev
kolitis	stopnja 2 ali 3	začasna prekinitvev ^{2,3}
	ponoven pojav stopnje 3; stopnja 4	dokončna ukinitvev ³
miozitis/rabdomioliza	stopnja 2 ali 3	začasna prekinitvev ^{2,3}
	ponoven pojav stopnje 3; stopnja 4	dokončna ukinitvev ³
hipotiroidizem	stopnja 2, 3 ali 4	hipotiroidizem je mogoče obvladovati z nadomestnim zdravljenjem brez prekinitvev zdravljenja.
hipertiroidizem	stopnja 3 ali 4	začasna prekinitvev ² ; V primeru težav stopnje 3 ali 4, ki se izboljšajo do stopnje ≤2 in so urejene s antitiroidnim zdravljenjem, je o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Tevimbra, če je indicirano, mogoče razmisliti šele po postopnem zniževanju odmerjanja kortikosteroidov, sicer pa je treba zdravljenje ukiniti.
adrenalna insuficienca	stopnja 2	razmislek o začasni prekinitvi, dokler se težav ne uredi s HRT.
	stopnja 3 ali 4	začasna prekinitvev ³ ; V primeru težav stopnje 3 ali 4, ki se izboljšajo do stopnje ≤2 in so urejene s HRT, je o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Tevimbra, če je indicirano, mogoče razmisliti šele po postopnem zniževanju odmerjanja kortikosteroidov, sicer pa je treba zdravljenje ukiniti. ³

hipofizitis	stopnja 2	razmislek o začasni prekinitvi odmerjanja, dokler se težav ne uredi s HRT.
	stopnja 3 ali 4	začasna prekinitiv ^{2,3} ; V primeru težav stopnje 3 ali 4, ki se izboljšajo do stopnje ≤ 2 in so urejene s HRT, je o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Tevimbra, če je indicirano, mogoče razmisliti šele po postopnem zniževanju odmerjanja kortikosteroidov, sicer pa je treba zdravljenje ukiniti. ³
sladkorna bolezen tipa 1	sladkorna bolezen tipa 1 v povezavi s hiperglikemijo stopnje ≥ 3 (glukoza >250 mg/dl ali $>13,9$ mmol/l) ali v povezavi s ketoacidozo	začasna prekinitiv; V primeru težav stopnje 3 ali 4, ki se izboljšajo do stopnje ≤ 2 z zdravljenjem z insulinom, je o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Tevimbra, če je indicirano, mogoče razmisliti, ko je vzpostavljen metabolični nadzor, sicer pa je treba zdravljenje ukiniti.
nefritis z ledvično disfunkcijo	stopnja 2 (kreatinin $>1,5$ do $3 \times$ izhodiščna vrednost ali $>1,5$ do $3 \times$ ZMN)	začasna prekinitiv ^{2,3}
	stopnja 3 (kreatinin $>3 \times$ izhodiščna vrednost ali >3 do $6 \times$ ZMN) ali stopnja 4 (kreatinin $>6 \times$ ZMN)	dokončna ukinitiv ³
miokarditis	stopnja 2, 3 ali 4	dokončna ukinitiv ³
nevrolška toksičnost	stopnja 2	začasna prekinitiv ^{2,3}
	stopnja 3 ali 4	dokončna ukinitiv ³
pankreatitis	pankreatitis stopnje 3 ali zvišanje vrednosti amilaze ali lipaze v serumu stopnje 3 ali 4 ($>2 \times$ ZMN)	začasna prekinitiv ^{2,3}
	stopnja 4	dokončna ukinitiv ³
drugi imunsko pogojeni neželeni učinki	stopnja 3	začasna prekinitiv ^{2,3}
	ponovitev stopnje 3; stopnja 4	dokončna ukinitiv ³

Drugi neželeni učinki		
z infuzijo povezane reakcije	stopnja 1	razmislek o premedikaciji za preprečevanje nadaljnjih infuzijskih reakcij; zmanjšanje hitrosti infundiranja za 50 %
	stopnja 2	prekinitev infundiranja; ponovna vzpostavitev infuzije, če težave izzvenijo ali se umirijo do stopnje 1 in zmanjšanje hitrosti infundiranja za 50 %
	stopnja 3 ali 4	dokončna ukinitiv
<p>ALT = alanin aminotransferaza, AST = aspartat aminotransferaza, HRT = nadomeščanje hormonov (hormone replacement therapy), SJS = Stevens-Johnsonov sindrom, TEN = toksična epidermalna nekroliza, ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti</p> <p>¹ Stopnje toksičnosti so v skladu s kriteriji CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Ameriškega onkološkega inštituta (National Cancer Institute) (kriteriji NCI-CTCAE v 4.0). Stopnje hipofizitisa so opredeljene v skladu s kriteriji NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² S ponovnim dajanjem zdravila lahko začnete v primeru popolne ali delne umiritve težav (stopnje 0 do 1) po postopnem zniževanju odmerjanja kortikosteroidov v obdobju najmanj 1 meseca. Zdravljenje dokončno ukinite, če ne pride do popolne ali delne umiritve v 12 tednih od začetka zdravljenja s kortikosteroidi ali v primeru, da odmerjanja prednizona (oziroma ekvivalenta) ni mogoče znižati na ≤10 mg/dan v 12 tednih od začetka zdravljenja s kortikosteroidi.</p> <p>³ Priporočen je začetni odmerek prednizona ali ekvivalenta 1 do 2 mg/kg/dan, ki ga je nato treba postopno zniževati na ≤10 mg/dan v obdobju najmanj 1 meseca, razen v primeru pnevmonitisa, pri katerem je priporočen začetni odmerek 2 do 4 mg/kg/dan.</p>		

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tevimbra pri bolnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starostniki

Pri bolnikih, ki so stari ≥65 let, ni potrebno prilagajanje odmerjanja (glejte poglavje 4.8).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je premalo, da bi lahko podali priporočila za odmerjanje pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro jeter je premalo, da bi lahko podali priporočila za odmerjanje pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Tevimbra je samo za intravensko uporabo. Dati ga je treba v obliki infuzije; ne sme se ga dajati v obliki hitre intravenske infuzije ali enkratne bolusne injekcije. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Prva infuzija naj traja 60 minut. Če bolnik to dobro prenaša, je nadaljnje infuzije mogoče dajati s trajanjem 30 minut. Infuzijo je treba dati po intravenski liniji, ki vključuje sterilni linijski ali dodaten apirogen 0,2- ali 0,22-mikrometrski filter z majhno vezavo beljakovin.

Sočasno po isti infuzijski liniji ni dovoljeno dajati ali primešati drugih zdravil.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Kartica za bolnika

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Tevimbra, je treba izročiti kartico za bolnika, tako da so, v času zdravljenja z zdravilom Tevimbra, seznanjeni s tveganjem za imunsko pogojene neželene učinke (glejte tudi Navodilo za uporabo).

Zdravnik se mora z bolnikom pogovoriti o tveganju za imunsko pogojene neželene učinke v času zdravljenja z zdravilom Tevimbra.

Imunsko pogojeni neželeni učinki

Poročali so o imunsko pogojenih neželenih učinkih, vključno s smrtnimi primeri, do katerih je prišlo v času zdravljenja s tislelizumabom (glejte poglavje 4.8). Pri večini teh dogodkov je prišlo do izboljšanja po prekinitvi zdravljenja z tislelizumabom, uporabi kortikosteroidov in/ali uvedbi podporne oskrbe. O imunsko pogojenih neželenih učinkih so poročali tudi po prejemu zadnjega odmerka tislelizumaba. Sočasno se lahko razvije več imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki prizadenejo več kot en telesni sistem.

V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba izvesti ustrezno diagnostiko za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih možnih vzrokov, vključno z okužbo. Glede na izraženost neželenega učinka je treba začasno prekiniti odmerjanje tislelizumaba in uvesti kortikosteroide (glejte poglavje 4.2). Na osnovi maloštevilnih podatkov iz kliničnih študij je pri bolnikih z imunsko pogojenimi neželenimi učinki, ki jih ni mogoče obvladati z uporabo kortikosteroidov, smiselno razmisliti o odmerjanju drugih sistemskih imunosupresivov (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Po izboljšanju do stopnje ≤ 1 je treba začeti s postopnim zniževanjem odmerjanja kortikosteroidov, ki naj traja najmanj 1 mesec.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o imunsko pogojenem pnevmonitisu, vključno s smrtnimi primeri. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa. Pri bolnikih s sumom na pnevmonitis je treba izvesti radiografsko slikanje in izključiti infekcijske ali z boleznijo povezane vzroke.

Bolnike z imunsko pogojenim pnevmonitisom je treba zdraviti v skladu s priporočenimi spremembami zdravljenja v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni hepatitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o imunsko pogojenem hepatitisu, vključno s smrtnimi primeri. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hepatitisa in sprememb jetrne funkcije. Teste jetrne funkcije je treba izvesti ob izhodišču in nato občasno v času zdravljenja.

Bolnike z imunsko pogojenim hepatitisom je treba zdraviti v skladu s priporočenimi spremembami zdravljenja v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojene kožne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o imunsko pogojenem kožnem izpuščaju ali dermatitisu. Bolnike je treba spremljati glede pojavljanja suma na kožne reakcije in izključiti druge vzroke. Glede na izraženost kožnega neželenega učinka je treba začasno prekiniti dajanje tislelizumaba ali dokončno ukiniti zdravljenje, kot je priporočeno v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o primerih hudih kožnih neželenih reakcij (SCAR), ki vključujejo multiformni eritem (EM – erythema multiforme), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN), nekatere od teh s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov reakcij SCAR (npr. prodromov z zvišano telesno temperaturo, gripi podobnih simptomov, pojavljanjem sluzničnih lezij ali progresivnega kožnega izpuščaja) in izključiti druge vzroke. V primeru suma na reakcijo SCAR je treba začasno prekiniti odmerjanje tislelizumaba, bolnika pa napotiti na specialistično obravnavo, ki vključuje pregled in zdravljenje. Če je potrjena diagnoza SCAR, je treba tislelizumab bolniku dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni kolitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o imunsko pogojenem kolitisu s pogosto pridruženo diarejo. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa. Izključiti je treba infekcijske ali z boleznijo povezane vzroke.

Bolnike z imunsko pogojenim kolitisom je treba zdraviti v skladu s priporočenimi spremembami zdravljenja v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojene endokrinopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o imunsko pogojenih endokrinopatijah, vključno z motnjami delovanja ščitnice, adrenalno insuficienco, hipofizitisom in sladkorno boleznijo tipa 1. V primeru navedenih težav lahko bolnik potrebuje podporno zdravljenje glede na specifično vrsto endokrine motnje. V primerih imunsko pogojenih endokrinopatij lahko bolniki potrebujejo dolgotrajno nadomeščanje hormonov (HRT - hormone replacement therapy).

Bolnike z imunsko pogojenimi endokrinopatijami je treba zdraviti v skladu s priporočenimi spremembami zdravljenja v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Motnje delovanja ščitnice

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o motnjah delovanja ščitnice, vključno s tiroiditisom, hipotiroidizmom in hipertiroidizmom. Bolnike je treba spremljati (na začetku zdravljenja, občasno v času zdravljenja in v skladu z indikacijami na osnovi kliničnega pregleda) glede sprememb delovanja ščitnice ter kliničnih znakov in simptomov motenj delovanja ščitnice. Hipotiroidizem je mogoče obvladovati z nadomeščanjem hormonov brez prekinitve odmerjanja tislelizumaba in brez uvedbe kortikosteroidov. Hipertiroidizem je mogoče obvladovati simptomatsko (glejte poglavje 4.2).

Adrenalna insuficienca

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o adrenalni insuficienci. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov adrenalne insuficience. Razmisliti je treba o spremljanju adrenalne funkcije in ravni hormonov. Kadar je klinično indicirano, je treba uvesti kortikosteroide in nadomeščanje hormonov (glejte poglavje 4.2).

Hipofizitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o hipofizitisu. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hipofizitisa oziroma hipopituitarizma. Razmisliti je treba o spremljanju hipofizne funkcije in ravni hormonov. Kadar je klinično indicirano, je treba uvesti kortikosteroide in nadomeščanje hormonov (glejte poglavje 4.2).

Sladkorna bolezen tipa 1

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o sladkorni bolezni tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo. Bolnike je treba spremljati glede pojavljanja hiperglikemije ter drugih znakov in simptomov sladkorne bolezni. V primeru sladkorne bolezni tipa 1 je treba bolniku uvesti insulin. Bolnikom s hudo hiperglikemijo ali ketoacidozo (stopnje ≥ 3) je treba začasno prekiniti odmerjanje tislelizumaba in jim uvesti antihiperglikemično zdravljenje (glejte poglavje 4.2). Ko je pri bolniku vzpostavljen metabolični nadzor, se lahko ponovno uvede zdravljenje s tislelizumabom.

Imunsko pogojeni nefritis z ledvično disfunkcijo

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab, so poročali o imunsko pogojenem nefritisu z ledvično disfunkcijo. Bolnike je treba spremljati glede sprememb ledvične funkcije (zvišana vrednost kreatinina v serumu) in pri njih izključiti druge vzroke ledvične disfunkcije.

Bolnike z imunsko pogojenim nefritsom z ledvično disfunkcijo je treba zdraviti v skladu s priporočenimi spremembami zdravljenja v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki

Drugi pomembni imunsko pogojeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi tislelizumaba, so: miozitis, miokarditis, artritis, revmatska polimialgija, perikarditis in Guillain-Barréjev sindrom (glejte poglavje 4.8).

Bolnike z drugimi imunsko pogojenimi neželenimi učinki je treba zdraviti v skladu s priporočenimi spremembami zdravljenja v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Zavrnitev presajenega solidnega organa

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce PD-1, so v okviru spremljanja zdravila po prihodu na trg poročali o zavrnitvi presajenega solidnega organa. Zdravljenje s tislelizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih solidnega organa. Pri teh bolnikih je treba pretehtati koristi zdravljenja s tislelizumabom v primerjavi s tveganjem za zavrnitev presajenega organa.

Z infuzijo povezane reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli samostojno zdravljenje s tislelizumabom, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah (stopnje 3 ali več) (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov z infuzijo povezanih reakcij.

Z infuzijo povezane reakcije je treba obvladovati v skladu s priporočili v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Bolniki, ki niso bili vključeni v klinične študije

V klinične študije niso vključili bolnikov z naslednjimi motnjami oziroma stanji: izhodiščna ocena stanja zmogljivosti po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) večja ali enaka 2, aktivne možganske ali leptomeningealne metastaze, aktivna avtoimunska bolezen ali anamneza avtoimunske bolezni, ki se lahko ponovi, katerakoli bolezen, zaradi katere bolnik potrebuje sistemsko zdravljenje bodisi s kortikosteroidi (>10 mg/dan prednizona ali ekvivalent) ali z drugimi imunosupresivi v obdobju 14 dni pred študijskim zdravljenjem, aktivna ali nezdravljena okužba z virusom HIV, nezdravljen nosilec virusa hepatitisa B ali hepatitisa C, anamneza intersticijske bolezni pljuč, prejem živega cepiva v obdobju 14 dni pred študijskim zdravljenjem, okužba, zaradi katere bolnik potrebuje sistemsko zdravljenje v obdobju 14 dni pred študijskim zdravljenjem, anamneza hude občutljivosti na drugo monoklonsko protitelo. Zaradi pomanjkanja podatkov je pri uporabi tislelizumaba pri teh skupinah bolnikov potrebna posebna previdnost in predhodna skrbna presoja razmerja med koristmi in tveganji pri posamezniku.

Bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija

En mililiter tega zdravila vsebuje 0,069 mmol (ali 1,6 mg) natrija. To zdravilo vsebuje 16 mg natrija na 10-mililitrsko vialo, kar je enako 0,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tislelizumab je humanizirano monoklonsko protitelo in se iz krvnega obtoka odstranjuje s katabolizmom. Iz tega razloga niso izvajali formalnih študij farmakokinetičnih interakcij. Monoklonska protitelesa se ne presnavljajo z encimi iz skupine citokromov P450 (CYP) ali z drugimi encimi, ki presnavljajo zdravila, zato ni pričakovati, da bi zaviranje ali indukcija teh encimov s sočasno uporabljenimi zdravili lahko vplivala na farmakokinetiko tislelizumaba.

Uporabi sistemskih kortikosteroidov in drugih imunosupresivov ob izhodišču pred začetkom zdravljenja s tislelizumabom, z izjemo fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (10 mg/dan prednizona ali ekvivalent), se je treba izogibati, ker bi lahko vplivali na farmakodinamsko aktivnost in učinkovitost. Sistemske kortikosteroide in druge imunosupresive pa se lahko uporablja po začetku zdravljenja s tislelizumabom za zdravljenje imunske pogojenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ne smejo prejemati tislelizumaba, razen če je zdravljenje s tislelizumabom potrebno zaradi kliničnega stanja ženske. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (metodo z možnostjo za neželeno nosečnost manj kot 1 %) v času zdravljenja in še najmanj 4 mesece po prejemu zadnjega odmerka tislelizumaba.

Nosečnost

O uporabi tislelizumaba pri nosečnicah ni na voljo nobenih podatkov. Glede na mehanizem delovanja bi tislelizumab lahko škodoval plodu, če ga prejema nosečnica.

S tislelizumabom niso izvajali študij vpliva na spodobnost razmnoževanja pri živalih. V mišjih modelih nosečnosti pa se je pokazalo, da zaviranje PD-1/PD-L1 signaliziranja zmanjša toleranco do ploda in poveča pogostnost izgube ploda.

Znano je, da humani imunoglobulini IgG4 prehajajo placentarno bariero, zato za tislelizumab, ki je vrsta IgG4, obstaja možnost prenosa z matere na razvijajoči se plod. Ženske je treba opozoriti na možno tveganje za plod.

Tislelizumaba ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s tislelizumabom.

Dojenje

Ni znano, ali se tislelizumab izloča v materino mleko. Prav tako ni znano, ali povzroča učinke pri dojenih novorojencih/otročih in ali vpliva na nastajanje mleka.

Zaradi možnosti, da zdravilo Tevimbra povzroča resne neželene učinke pri dojenih novorojencih/otročih, je treba ženske opozoriti, naj ne dojijo v času zdravljenja in še najmanj 4 mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila Tevimbra.

Plodnost

Na voljo ni nobenih kliničnih podatkov o vplivu tislelizumaba na plodnost. S tislelizumabom niso izvedli nobene študije reproduktivne ali razvojne toksičnosti. Po podatkih 3-mesečne študije toksičnosti pri večkratnih odmerkih ni bilo opaznih učinkov na reproduktivne organe pri samcih in samicah opic *cinomolgus*, ki so 13 tednov prejemale odmerke 3, 10 ali 30 mg/kg enkrat na 2 tedna (7 odmerjanj) (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tevimbra ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Nekateri bolniki so poročali o utrujenosti po odmerjanju tislelizumaba (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Varnost tislelizumaba kot monoterapije temelji na združenih podatkih 1534 bolnikov, ki so imeli različne vrste tumorjev in so prejemali tislelizumab 200 mg enkrat na 3 tedne. Najpogostejši neželeni učinek je bila anemija (29,2 %). Najpogostejša neželena učinka stopnje 3/4 sta bili anemija (5,0 %) in pljučnica (4,2 %). Pri 1,17 % bolnikov je prišlo do neželenih učinkov, ki so povzročili smrt. Neželeni učinki, ki so povzročili smrt, so bili pljučnica (0,78 %), hepatitis (0,13 %), pnevmonitis (0,07 %), dispneja (0,07 %), zmanjšan apetit (0,07 %) in trombocitopenija (0,07 %). Izmed 1534 bolnikov jih je bilo 40,1 % izpostavljenih tislelizumabu več kot 6 mesecev, 22,2 % pa jih je bilo izpostavljenih več kot 12 mesecev.

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v okviru zbirke združenih podatkov bolnikov, ki so prejemali zdravilo Tevimbra v monoterapiji (n = 1534). Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po padajoči pogostnosti. Ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 Neželeni učinki pri uporabi zdravila Tevimbra v monoterapiji (N = 1534)

Neželeni učinki	Kategorija pogostnosti (vse stopnje)
Infekcijske in parazitske bolezni	
pljučnica ¹	pogosti*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
anemija ²	zelo pogosti
trombocitopenija ³	pogosti*
nevtropenija ⁴	pogosti
limfopenija ⁵	pogosti
Bolezni endokrinega sistema	
hipotiroidizem ⁶	zelo pogosti
hipertiroidizem ⁷	pogosti
tiroiditis ⁸	pogosti
adrenalna insuficienca ⁹	občasni
hipofizitis ¹⁰	redki

Presnovne in prehranske motnje	
hiperglikemija ¹¹	pogosti
hiponatriemija ¹²	pogosti
hipokaliemija ¹³	pogosti
sladkorna bolezen ¹⁴	občasni
Bolezni živčevja	
Guillain-Barréjev sindrom	občasni**
Očesne bolezni	
uveitis ¹⁵	občasni
Srčne bolezni	
miokarditis ¹⁶	občasni
perikarditis	redki
Žilne bolezni	
hipertenzija ¹⁷	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
kašelj	zelo pogosti
dispneja	pogosti*
pnevmonitis ¹⁸	pogosti*
Bolezni prebavil	
navzea	pogosti
diareja ¹⁹	pogosti
stomatitis ²⁰	pogosti
pankreatitis ²¹	občasni
kolitis ²²	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
hepatitis ²³	pogosti*
Bolezni kože in podkožja	
izpuščaj ²⁴	zelo pogosti
srbenje	zelo pogosti
hude kožne reakcije ²⁵	redki
Stevens Johnsonov Sindrom ²⁶	neznana pogostnost
Toksična epidermalna nekroliza ²⁶	neznana pogostnost*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
artralgija	pogosti
mialgija	pogosti
miozitis ²⁷	občasni
artritis ²⁸	občasni
Bolezni sečil	
nefritis ²⁹	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Utrujenost ³⁰	zelo pogosti
zmanjšan apetit	zelo pogosti*
Preiskave	
zvišana vrednost aspartat aminotransferaze	zelo pogosti
zvišana vrednost alanin aminotransferaze	zelo pogosti
zvišana vrednost bilirubina v krvi ³¹	zelo pogosti
zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi	pogosti
zvišana vrednost kreatinina v krvi	pogosti
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
z infuzijo povezane reakcije ³²	občasni

¹ Pljučnica vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: pljučnica, okužba spodnjih dihal, bakterijska okužba spodnjih dihal, bakterijska pljučnica, glivična pljučnica in pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*.

² Anemija vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: anemija in znižana vrednost hemoglobina.

³ Trombocitopenija vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: trombocitopenija in znižano število trombocitov.

- 4 Nevtropenija vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: nevtropenija in znižano število nevtrofilcev.
- 5 Limfopenija vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: limfopenija, znižano število limfocitov in znižan odstotek limfocitov.
- 6 Hipotiroidizem vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: hipotiroidizem, znižana vrednost prostega tiroksina, znižana vrednost prostega trijodtironina, znižana vrednost trijodtironina, primarni hipotiroidizem in znižana vrednost tiroksina.
- 7 Hipertiroidizem vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: hipertiroidizem, znižana vrednost tirotropina (tiroideo stimulirajočega hormona) v krvi, zvišana vrednost prostega trijodtironina, zvišana vrednost prostega tiroksina, zvišana vrednost tiroksina in zvišana vrednost trijodtironina.
- 8 Tiroiditis vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: tiroiditis, avtoimunski tiroiditis in subakutni tiroiditis.
- 9 Adrenalna insuficienca vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: adrenalna insuficienca in sekundarna adrenokortikalna insuficienca.
- 10 Hipofizitis vključuje motnjo, ki jo opisuje izbrani izraz: hipopituitarizem.
- 11 Hiperglikemija vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: hiperglikemija in zvišana vrednost glukoze v krvi.
- 12 Hiponatriemija vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: hiponatriemija in znižana vrednost natrija v krvi.
- 13 Hipokaliemija vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: hipokaliemija in znižana vrednost kalija v krvi.
- 14 Sladkorna bolezen vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: sladkorna bolezen, sladkorna bolezen tipa 1 in latentna sladkorna bolezen pri odraslih.
- 15 Uveitis vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: uveitis in iritis.
- 16 Miokarditis vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: miokarditis, imunsko posredovani miokarditis in avtoimunski miokarditis.
- 17 Hipertenzija vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: hipertenzija, zvišan krvni tlak in esencialna hipertenzija.
- 18 Pnevmonitis vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: pnevmonitis, imunsko posredovana bolezen pljuč, intersticijska bolezen pljuč in organizirana pljučnica.
- 19 Diareja vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: diareja in pogosto odvajanje blata.
- 20 Stomatitis vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: stomatitis, razjede v ustni votlini in aftozna razjeda.
- 21 Pankreatitis vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: zvišana vrednost amilaze, zvišana vrednost lipaze, pankreatitis in akutni pankreatitis.
- 22 Kolitis vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: kolitis in imunsko posredovani enterokolitis.
- 23 Hepatitis vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: hepatitis, nenormalna jetrna funkcija, imunsko posredovani hepatitis, poškodba jeter in avtoimunski hepatitis.
- 24 Izpuščaj vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: izpuščaj, makulopapulozen izpuščaj, ekcem, eritematozni izpuščaj, dermatitis, alergijski dermatitis, papularen izpuščaj, urtikarija, eritem, luščenje kože, medikamentozni izpuščaj, makularen izpuščaj, psoriaza, pustulozen izpuščaj, akneiformni dermatitis, srbeč izpuščaj, lihenoidna keratoza, dermatitis rok, imunsko posredovani dermatitis, folikularni izpuščaj, akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza, nodozni eritem in pemfigoid.
- 25 Huda kožna reakcija vključuje motnjo, ki jo opisuje izbrani izraz: multiformni eritem.
- 26 Izkušnje po prihodu zdravila na trg.
- 27 Miozitis vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: miozitis in imunsko posredovani miozitis.
- 28 Artritis vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: artritis in imunsko posredovani artritis.
- 29 Nefritis vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: nefritis, fokalna segmentna glomeruloskleroza in imunsko posredovani nefritis.
- 30 Utrujenost vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: utrujenost, astenija, splošno slabo počutje in letargija.
- 31 Zvišana vrednost bilirubina v krvi vključuje motnje, ki jih opisujejo izbrani izrazi: zvišana vrednost bilirubina v krvi, zvišana vrednost konjugiranega bilirubina, zvišana vrednost nekonjugiranega bilirubina in hiperbilirubinemija.
- 32 Z infuzijo povezana reakcija vključuje motnji, ki ju opisujeta izbrana izraza: z infuzijo povezana reakcija in z infuzijo povezana preobčutljivostna reakcija.
- *vključno s smrtnimi primeri
- **pogostnost temelji na podatkih študij, ki niso bile zajete v okvir združenih podatkov uporabe zdravila v monoterapiji

Opis izbranih neželenih učinkov

Spodaj navedeni podatki predstavljajo informacije o pomembnih neželenih učinkih tislelizumaba pri uporabi v monoterapiji v kliničnih študijah.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do imunsko pogojenega pnevmonitisa prišlo pri 4,3 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (0,3 %), stopnje 2 (2,0 %), stopnje 3 (1,5 %), stopnje 4 (0,3 %) in stopnje 5 (0,2 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 3,2 meseca (od 1,0 dneva do 16,5 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 6,1 meseca (od 1,0+ dneva do 22,8+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 1,8 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 1,8 % bolnikov. Pnevmonitis je izzvenel pri 45,5 % bolnikov.

Med bolniki, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do pnevmonitisa prišlo pogosteje pri bolnikih s predhodnim obsevanjem prsnega koša (6,3 %) kot pri tistih brez predhodnega obsevanja prsnega koša (2,8 %).

Imunsko pogojeni hepatitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do imunsko pogojenega hepatitisa prišlo pri 1,7 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (0,1 %), stopnje 2 (0,5 %), stopnje 3 (0,9 %), stopnje 4 (0,1 %) in stopnje 5 (0,1 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 31,0 dneva (od 8,0 dneva do 13,1 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 2,0 meseca (od 1,0+ dneva do 37,9+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zaradi imunsko pogojenega hepatitisa so zdravljenje s tislelizumabom dokončno ukinili pri 0,4 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 1,0 % bolnikov. Hepatitis je izzvenel pri 50,0 % bolnikov.

Imunsko pogojene neželene kožne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do imunsko pogojenih neželenih kožnih reakcij prišlo pri 1,8 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (0,4 %), stopnje 2 (0,8 %), stopnje 3 (0,3 %) in stopnje 4 (0,3 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 2,5 meseca (od 7,0 dneva do 11,6 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 11,4 meseca (od 4,0 dneva do 34,0+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 0,3 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 0,5 % bolnikov. Neželene kožne reakcije so izzvenele pri 51,9 % bolnikov.

Iz izkušenj po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih SJS in TEN, nekaterih s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Imunsko pogojeni kolitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do imunsko pogojenega kolitisa prišlo pri 0,7 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 2 (0,6 %) in stopnje 3 (0,1 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 6,0 meseca (od 12,0 dneva do 14,4 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 28,0 dneva (od 9,0 dneva do 3,6 meseca). Zdravljenja s tislelizumabom niso dokončno ukinili pri nobenem bolniku, začasno pa so ga prekinili pri 0,6 % bolnikov. Kolitis je izzvenel pri 81,8 % bolnikov.

Imunsko pogojeni miozitis/rabdomioliza

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do imunsko pogojenega miozitisa/rabdomiolize prišlo pri 0,9 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (0,2 %), stopnje 2 (0,3 %), stopnje 3 (0,3 %) in stopnje 4 (0,1 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 1,8 meseca (od 15,0 dneva do 17,6 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 2,1 meseca (od 5,0 dneva do 11,2+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 0,2 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 0,7 % bolnikov. Miozitis oziroma rabdomioliza sta izzvenela pri 57,1 % bolnikov.

Imunsko pogojene endokrinopatije

Motnje delovanja ščitnice

Hipotiroidizem:

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do hipotiroidizma prišlo pri 7,6 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (1,4 %), stopnje 2 (6,1 %) in stopnje 4 (0,1 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 3,7 meseca (od 0 dni do 16,6 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 15,2 meseca (od 12,0 dni do 28,6 meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenja s tislelizumabom niso dokončno ukinili pri nobenem bolniku, začasno pa so ga prekinili pri 0,4 % bolnikov. Hipotiroidizem je izzvenel pri 31,9 % bolnikov.

Hipertiroidizem:

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do hipertiroidizma prišlo pri 0,6 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (0,1 %) in stopnje 2 (0,3 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 31,0 dneva (od 19,0 dneva do 14,5 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 1,4 meseca (od 22,0 dneva do 4,0+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 0,1 % bolnikov, začasno prekinili pa ga niso pri nobenem bolniku. Hipertiroidizem je izzvenel pri 80,0 % bolnikov.

Tiroiditis:

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do tiroiditisa prišlo pri 0,8 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (0,2 %) in stopnje 2 (0,6 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 2,0 meseca (od 20,0 dneva do 20,6 meseca). Mediane trajanja od nastopa do umiritve ni bilo mogoče oceniti na podlagi takrat dostopnih podatkov (od 22,0 dneva do 23,1+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenja s tislelizumabom niso dokončno ukinili pri nobenem bolniku, začasno pa so ga prekinili pri 0,1 % bolnikov. Tiroiditis je izzvenel pri 16,7 % bolnikov.

Adrenalna insuficienca

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do adrenalne insuficience prišlo pri 0,3 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 2 (0,1 %), stopnje 3 (0,1 %) in stopnje 4 (0,1 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 3,1 meseca (od 1,3 meseca do 11,6 meseca). Mediane trajanja od nastopa do umiritve ni bilo mogoče oceniti na podlagi takrat dostopnih podatkov (od 1,0 meseca do 6,5+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenja s tislelizumabom niso dokončno ukinili pri nobenem bolniku, začasno pa so ga prekinili pri 0,2 % bolnikov. Adrenalna insuficienca je izzvenela pri 25,0 % bolnikov.

Hipofizitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do hipopituitarizma (stopnje 2) prišlo pri 0,1 % bolnikov.

Sladkorna bolezen tipa 1

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do sladkorne bolezni tipa 1 prišlo pri 0,4 % bolnikov, kar vključuje bolezen stopnje 1 (0,1 %) in stopnje 3 (0,3 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa bolezni je bil 2,5 meseca (od 33,0 dneva do 13,8 meseca). Mediane trajanja od nastopa do umiritve ni bilo mogoče oceniti na podlagi takrat dostopnih podatkov (od 4,0 dneva do 19,9+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 0,1 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 0,1 % bolnikov. Sladkorna bolezen tipa 1 je izzvenela pri 16,7 % bolnikov.

Imunsko pogojeni nefritis in ledvična disfunkcija

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do imunsko pogojenega nefritisa in ledvične disfunkcije prišlo pri 0,7 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 2 (0,3 %), stopnje 3 (0,2 %), stopnje 4 (0,1 %) in stopnje 5 (0,1 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 1,2 meseca (od 3,0 dneva do 5,8 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 1,9 meseca (od 3,0+ dneva do 16,2+ meseca). Znak + pomeni, da so bila opažanja cenzurirana in nekateri dogodki v času analize še niso izzveneli. Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 0,3 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 0,2 % bolnikov. Imunsko pogojeni nefritis oziroma ledvična disfunkcija sta izzvenela pri 50,0 % bolnikov.

Imunsko pogojeni miokarditis

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do imunsko pogojenega miokarditisa prišlo pri 0,5 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 1 (0,1 %), stopnje 2 (0,1 %), stopnje 3 (0,2 %) in stopnje 4 (0,1 %).

Mediani čas od prejema prvega odmerka do nastopa dogodka je bil 1,6 meseca (od 14,0 dneva do 6,1 meseca), mediano trajanje od nastopa do umiritve pa je bilo 5,1 meseca (od 4,0 dneva do 7,6 meseca). Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 0,3 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 0,2 % bolnikov. Miokarditis je izzvenel pri 57,1 % bolnikov.

Z infuzijo povezane reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, je do z infuzijo povezane reakcije prišlo pri 3,5 % bolnikov, kar vključuje dogodke stopnje 3 (0,3 %). Zdravljenje s tislelizumabom so dokončno ukinili pri 0,1 % bolnikov, začasno pa so ga prekinili pri 0,5 % bolnikov.

Nenormalne vrednosti laboratorijskih izvidov

Pri bolnikih, ki so prejeli tislelizumab v monoterapiji, so bili deleži bolnikov, pri katerih je pri laboratorijskih izvidih prišlo do spremembe od izhodiščne vrednosti do odstopanja stopnje 3 ali 4, naslednji: 0,1 % z zvišano vrednostjo hemoglobina, 4,4 % z znižano vrednostjo hemoglobina, 0,9 % z znižanim številom levkocitov, 8,5 % z znižanim številom limfocitov, 1,7 % z znižanim številom nevtrofilcev, 1,1 % z znižanim številom trombocitov, 2,0 % z zvišano vrednostjo alanin aminotransferaze, 0,4 % z znižano vrednostjo albumina, 2,3 % z zvišano vrednostjo alkalne fosfataze, 3,2 % z zvišano vrednostjo aspartat aminotransferaze, 2,2 % z zvišano vrednostjo bilirubina, 2,0 % z zvišano vrednostjo kreatin kinaze, 0,9 % z zvišano vrednostjo kreatinina, 0,9 % z zvišano vrednostjo kalija, 2,2 % z znižano vrednostjo kalija, 0,1 % z zvišano vrednostjo natrija, 5,7 % z znižano vrednostjo natrija.

Imunogenost

Izmed 1916 bolnikov, pri katerih je bilo mogoče oceniti prisotnost protiteles proti zdravilu (ADA - antidrug antibodies) in so prejeli priporočni odmerek 200 mg enkrat na 3 tedne, je bilo 18,3 % bolnikov pozitivnih na prisotnost z zdravljenjem induciranih protiteles proti zdravilu (treatment-emergent ADA), medtem ko so prisotnost nevtralizirajočih protiteles (NABs - neutralising antibodies) odkrili pri 0,9 % bolnikov. Rezultati populacijske farmakokinetične analize so pokazali, da je status prisotnosti protiteles proti zdravilu statistično značilna sopspremenljivka očistka, vendar kaže, da prisotnost z zdravljenjem induciranih protiteles proti tislelizumabu nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko ali učinkovitost.

Pri bolnikih, pri katerih je bilo mogoče oceniti prisotnost protiteles proti zdravilu, so opažali naslednje pogostnosti pojavljanja neželenih dogodkov pri populaciji ADA-pozitivnih bolnikov v primerjavi s populacijo ADA-negativnih bolnikov: neželeni dogodki (AE – adverse events) stopnje ≥ 3 : 50,9 % v primerjavi z 39,3 %, resni neželeni dogodki (SAE – serious adverse events): 37,1 % v primerjavi z 29,7 %, neželeni dogodki, zaradi katerih je treba prekiniti odmerjanje zdravila: 10,8 % v primerjavi z 10,2 %. Bolniki, pri katerih so se razvila z zdravljenjem inducirana protitelesa proti zdravilu, so imeli načeloma slabše splošno zdravstveno stanje in karakteristike bolezni ob izhodišču, kar bi lahko vplivalo na interpretacijo rezultatov varnostne analize. Iz dostopnih podatkov ni mogoče zanesljivo sklepati o možnih vzorcih pri neželenih učinkih.

Starostniki

Med bolniki, ki so bili stari <65 let, in tistimi, ki so bili stari od 65 do 74 let, na splošno niso opažali razlik glede varnosti uporabe tislelizumaba v monoterapiji. Podatkov pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je premalo, da bi lahko sprejeli zaključke glede te skupine bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju tislelizumaba ni na voljo nobenih podatkov. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: monoklonska protitelesa in konjugati protitelesa in zdravila, oznaka ATC: L01FF09

Mehanizem delovanja

Tislelizumab je humanizirano monoklonsko protitelo vrste imunoglobulin G4 (IgG4), ki je usmerjeno proti proteinu programirane celične smrti 1 (PD-1 - programmed cell death protein 1) in se veže na zunajcelično domeno humanega proteina PD-1. V celičnih testiranjih *in vitro* je tislelizumab kompetitivno zaviral vezavo ligandov PD-L1 in PD-L2 in s tem zaviral s PD-1-posredovano negativno signaliziranje in povečal funkcionalno aktivnost celic T.

Klinična učinkovitost in varnost

Ploščatocelični karcinom požiralnika

Študija BGB-A317-302

Študija BGB-A317-302 je bila randomizirana, kontrolirana, odprta, globalna študija faze III za ugotavljanje učinkovitosti tislelizumaba v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih z neoperabilnim, ponovljenim, lokalno napredujočim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika, ki je napredoval v obdobju prejemanja ali po zaključku prejemanja predhodnega sistemskega zdravljenja. Bolniki so bili vključeni ne glede na stopnjo izražanja PD-L1 v tumorskih celicah. V že prej odvzetih (arhivskih) oziroma svežih vzorcih tumorskega tkiva, če so bili na voljo, so retrospektivno določali status izražanja PD-L1. Izražanje PD-L1 so ocenjevali v centralnem laboratoriju s testom Ventana PD-L1 (SP263), ki prikaže obarvanje proteina PD-L1 tako na tumorskih kot na imunskih celicah, ki so povezane s tumorskimi.

V študijo niso bili vključeni bolniki, ki so predhodno prejeli zaviralce, usmerjene proti proteinu-PD-1, in bolniki, pri katerih je tumor vrasčal v organe, ki mejijo na mesto tumorja v požiralniku (npr. v aorto ali dihala).

Randomizacija je bila stratificirana glede na geografsko področje (Azija [brez Japonske] oziroma Japonska oziroma ZDA/EU), stanje zmogljivosti ECOG (0 oziroma 1) in kemoterapijo po izboru raziskovalca (ICC - investigator choice of chemotherapy) (paklitaksel oziroma docetaksel oziroma irinotekan). Izbrano ICC je raziskovalec določil pred randomizacijo.

Bolniki so bili randomizirani (1:1) na prejemanje tislelizumaba 200 mg enkrat na 3 tedne ali na prejemanje kemoterapije po izboru raziskovalca (ICC), izbrane izmed naslednjih možnosti, od katerih so vse prejemale intravensko:

- paklitaksel od 135 do 175 mg/m² na 1. dan, z odmerjanjem enkrat na 3 tedne (lahko tudi v odmerkih od 80 do 100 mg/m² po tedenskem razporedu v skladu z lokalnimi smernicami in/ali smernicami standardne oskrbe v posamezni državi) ali
- docetaksel 75 mg/m² na 1. dan, z odmerjanjem enkrat na 3 tedne ali
- irinotekan 125 mg/m² na 1. in 8. dan, z odmerjanjem enkrat na 3 tedne.

Bolniki so prejeli zdravilo Tevimbra ali eno od možnosti kemoterapije po izboru raziskovalca do napredovanja bolezni (po oceni raziskovalca po merilih verzije 1.1 kriterijev RECIST) ali do pojavnega nesprejemljive toksičnosti.

Tumorje so prvih 6 mesecev ocenjevali enkrat na 6 tednov, kasneje pa enkrat na 9 tednov.

Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS - overall survival) v populaciji z namenom zdravljenja (ITT - intent-to-treat). Sekundarni cilji opazovanja za oceno učinkovitosti so bili celokupno preživetje v naboru PD-L1 pozitivnih bolnikov (ocena PD-L1 z vizualno oceno stopnje kombinirane pozitivnosti (visually-estimated Combined Positive Score), zdaj imenovana ocena pozitivnosti na področju tumorja [TAP - Tumour Area Positivity score] [ocena PD-L1] $\geq 10\%$), stopnja objektivnega odziva (ORR - objective response rate), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) in trajanje odziva (DoR - duration of response) po oceni raziskovalca po merilih verzije 1.1 kriterijev RECIST.

Vključili so skupno 512 bolnikov in jih randomizirali tako, da so prejeli bodisi tislelizumab (n = 256) ali kemoterapijo po izboru raziskovalca (n = 256; paklitaksel [n = 85], docetaksel [n = 53] ali irinotekan [n = 118]). Izmed 512 bolnikov jih je imelo 142 (27,7 %) oceno PD-L1 $\geq 10\%$, 222 (43,4 %) jih je imelo oceno $< 10\%$ in 148 (28,9 %) bolnikov je imelo ob izhodišču neznan status PD-L1.

Izhodiščne karakteristike v študijski populaciji so bile: mediana starost 62 let (od 35 do 86 let), 37,9 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več, 84 % jih je bilo moškega spola, 19 % je bilo belcev in 80 % Azijcev, 25 % jih je imelo oceno stanja zmogljivosti ECOG 0, 75 % pa oceno 1. Petindevetdeset odstotkov študijske populacije je imelo ob vstopu v študijo metastatsko bolezen. Vsi bolniki so predhodno prejeli najmanj eno predhodno protitumorsko kemoterapijo, ki je bila pri 97 % bolnikov kombinirana kemoterapija na osnovi platine.

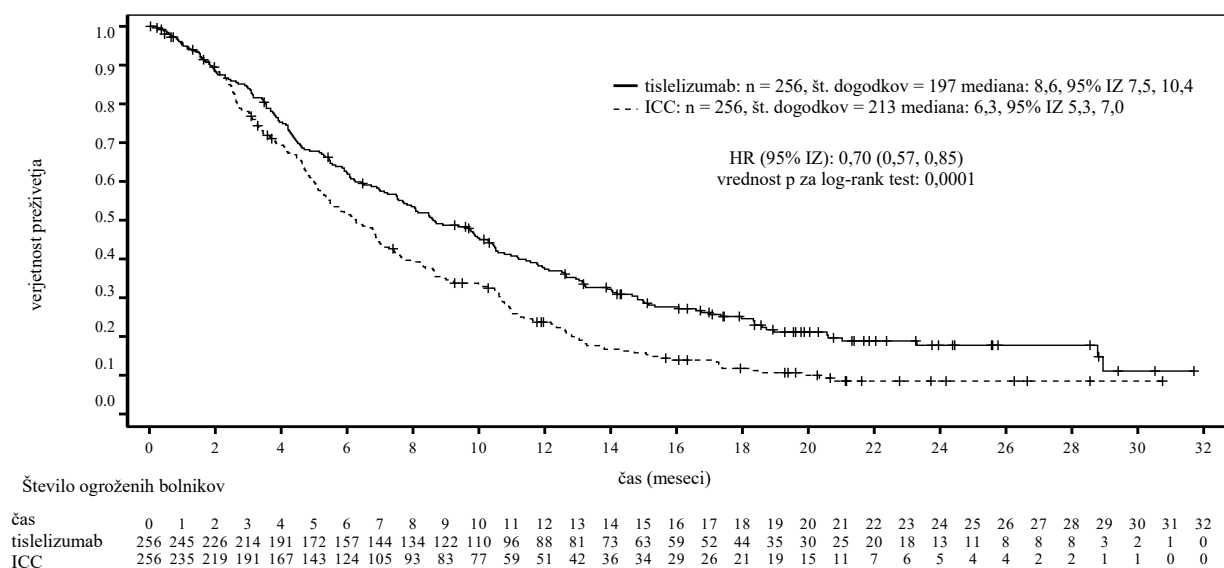
Rezultati študije BGB-A317-302 kažejo statistično značilno boljše celokupno preživetje pri bolnikih, ki so bili randomizirani v skupino s tislelizumabom, v primerjavi s skupino s kemoterapijo po izboru raziskovalca. Mediana časa spremljanja po reverzni Kaplan-Meierjevi metodi sta bila 20,8 meseca v skupini s tislelizumabom in 21,1 meseca v skupini s kemoterapijo po izboru raziskovalca.

Rezultati za oceno učinkovitosti so prikazani v preglednici 3 in na sliki 1.

Preglednica 3 Rezultati za oceno učinkovitosti v študiji BGB-A317-302

Cilj opazovanja	Tevimbra (N = 256)	kemoterapija (N = 256)
OS		
umrli, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
mediana (meseci) ^a (95-odstotni IZ)	8,6 (7,5, 10,4)	6,3 (5,3, 7,0)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) ^b	0,70 (0,57, 0,85)	
vrednost p ^c	p = 0,0001	
PFS po oceni raziskovalca^d		
napredovanje bolezni ali smrt, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
mediana (meseci) (95-odstotni IZ)	1,6 (1,4, 2,7)	2,1 (1,5, 2,7)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,83 (0,67, 1,01)	
ORR, ki ga potrdi raziskovalec^d		
ORR (%) (95-odstotni IZ)	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 trajanja odziva, ki ga potrdi raziskovalec (meseci) (95-odstotni IZ)	10,3 (6,5, 13,2)	6,3 (2,8, 8,5)
OS = celokupno preživetje (overall survival); IZ = interval zaupanja; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni (progression-free survival); ORR = stopnja objektivnega odziva (objective response rate); CR = popolni odziv (complete response); PR = delni odziv (partial response); SD = stabilna bolezen (stable disease)		
^a ocenjeno po Kaplan-Meierjevi metodi		
^b na osnovi Coxovega regresijskega modela, ki vključuje zdravljenje kot sopspremljivko in stratifikacijo glede na izhodiščno oceno ECOG in kemoterapijo po izboru raziskovalca		
^c na osnovi enostranskega log-rank testa s stratifikacijo glede na stanje zmogljivosti po lestvici ECOG in kemoterapijo po izboru raziskovalca		
^d na osnovi naknadne analize		

Slika 1 Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji BGB-A317-302 (analiza podatkov populacije z namenom zdravljenja (ITT analysis set))



Učinkovitost in podskupine po oceni PD-L1:

V vnaprej opredeljeni analizi celokupnega preživetja v podskupini s PD-L1 pozitivnim statusom (z oceno PD-L1 $\geq 10\%$) je bilo stratificirano razmerje ogroženosti (HR - hazard ratio) za celokupno preživetje 0,49 (95-odstotni IZ: 0,33 do 0,74) z vrednostjo p za enostranski stratificirani log-rank test 0,0003. Mediana preživetja je bila 10,0 meseca (95-odstotni IZ: 8,5 do 15,1 meseca) za skupino s tislelizumabom in 5,1 meseca (95-odstotni IZ: 3,8 do 8,2 meseca) za skupino s kemoterapijo po izboru raziskovalca.

V podskupini s PD-L1 negativnim statusom (z oceno PD-L1 $< 10\%$), je bilo stratificirano razmerje ogroženosti za celokupno preživetje 0,83 (95-odstotni IZ: 0,62 do 1,12) z mediano celokupnega preživetja 7,5 meseca (95-odstotni IZ: 5,5 do 8,9 meseca) za skupino s tislelizumabom in 5,8 meseca (95-odstotni IZ: 4,8 do 6,9 meseca) za skupino s kemoterapijo po izboru raziskovalca.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom, ki vsebuje tislelizumab za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju malignih neoplazem (z izjemo neoplazem centralnega živčnega sistema ter hematopoetskega in limfatičnega tkiva) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko tislelizumaba so opredeljevali z uporabo populacijske farmakokinetične analize na podatkih o koncentraciji pri 2596 bolnikih z napredovalim rakom, ki so prejeli tislelizumab v odmerkih od 0,5 do 10 mg/kg enkrat na 2 tedna, 2,0 oziroma 5,0 mg/kg enkrat na 3 tedne ali 200 mg enkrat na 3 tedne.

Pri odmerjanju 200-miligramskih odmerkov enkrat na 3 tedne je čas, ki je potreben do doseganja 90-odstotne koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, približno 84 dni (12 tednov), razmerje kopičenja farmakokinetične izpostavljenosti tislelizumabu v stanju dinamičnega ravnovesja pa je približno 2-kratno.

Absorpcija

Tislelizumab se daje intravensko, zato je takoj in v celoti biološko uporaben.

Porazdelitev

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize je volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 6,42 l, kar je običajno pri monoklonskih protitelesih z majhnim obsegom porazdelitve.

Biotransformacija

Tislelizumab se predvidoma v kataboličnih procesih razgradi v majhne peptide in aminokisliline.

Izločanje

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize je bil očistek tislelizumaba 0,153 l/dan z interindividualno variabilnostjo 26,3 % in geometričnim povprečjem končnega razpolovnega časa približno 23,8 dni s koeficientom variacije (CV) 31 %.

Linearnost/nelinearnost

Pri odmernih režimih od 0,5 mg/kg do 10 mg/kg enkrat na 2 ali 3 tedne (kar vključuje odmerjanje 200 mg enkrat na 3 tedne) so opazili linearno farmakokinetiko tislelizumaba, izpostavljenost tislelizumabu pa je bila sorazmerna z velikostjo odmerka.

Posebne skupine bolnikov

V populacijski farmakokinetični analizi so ocenjevali vpliv raznih sospremenljivk na farmakokinetiko tislelizumaba. Naslednji dejavniki niso imeli klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost tislelizumabu: starost (od 18 do 90 let), telesna masa (od 32 do 130 kg), spol, rasa (bela, azijska in druge), blaga do zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina $[CL_{Cr}] \geq 30$ ml/min), blaga do zmerna okvara jeter (vrednost celokupnega bilirubina ≤ 3 -kratnik ZMN ob katerikoli vrednosti AST) in tumorsko breme.

Okvara ledvic

Posebni študij uporabe tislelizumaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvajali. V populacijski farmakokinetični analizi uporabe tislelizumaba niso opazili klinično pomembnih razlik očistka tislelizumaba med bolniki z blago okvaro ledvic (CL_{Cr} od 60 do 89 ml/min, $n = 1046$) ali zmerno okvaro ledvic (CL_{Cr} od 30 do 59 ml/min, $n = 320$) in bolniki z normalno ledvično funkcijo ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1223$). Blaga in zmerna okvara ledvic nista imela vpliva na izpostavljenost tislelizumabu (glejte poglavje 4.2). Na osnovi majhnega števila bolnikov s hudo okvaro ledvic ($n = 5$) ni mogoče zanesljivo sklepati o vplivu hude okvare ledvic na farmakokinetiko tislelizumaba.

Okvara jeter

Posebni študij uporabe tislelizumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso izvajali. V populacijski farmakokinetični analizi uporabe tislelizumaba niso opazili klinično pomembnih razlik očistka tislelizumaba med bolniki z blago okvaro jeter (vrednost bilirubina \leq ZMN in vrednost AST $>$ ZMN ali vrednost bilirubina $>1,0$ do $1,5$ x ZMN ob katerikoli vrednosti AST, $n = 396$) ali zmerno okvaro jeter (vrednost bilirubina $>1,5$ do 3 x ZMN ob katerikoli vrednosti AST; $n = 12$) in bolnikih z normalno jetrno funkcijo (vrednost bilirubina \leq ZMN in vrednost AST = ZMN, $n = 2182$) (glejte poglavje 4.2). Na osnovi majhnega števila bolnikov s hudo okvaro jeter (vrednost bilirubina >3 x ZMN ob katerikoli vrednosti AST, $n = 2$), ni mogoče zanesljivo sklepati o vplivu hude okvare jeter na farmakokinetiko tislelizumaba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na opicah cinomolgus, ki so jim intravenske odmerke dajali 13 tednov z odmerjanjem 3, 10, 30 ali 60 mg/kg enkrat na 2 tedna (7 odmerjanj), niso opazili od višine odmerka odvisne toksičnosti ali histopatoloških sprememb pri odmerjanju do 30 mg/kg enkrat na 2 tedna, kar ustreza 4,3 do 6,6-kratniku izpostavljenosti pri ljudeh pri kliničnem odmerjanju 200 mg.

S tislelizumabom niso izvedli nobene študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ali vpliva na plodnost pri živalih.

Študij za oceno kancerogenega potenciala ali genotoksičnosti tislelizumaba niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat dihidrat
citronska kislina monohidrat
L-histidinijev klorid monohidrat
L-histidin
trehaloza dihidrat
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Po odprtju

Po odprtju je treba zdravilo takoj razredčiti in infundirati (za navodila za redčenje zdravila pred odmerjanjem glejte poglavje 6.6).

Po pripravi raztopine za infundiranje

Zdravilo Tevimbra ne vsebuje konzervansa. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Navedenih 24 ur vključuje največ 20 ur za shranjevanje razredčene raztopine v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C), ter čas ogrevanja na sobno temperaturo (25 °C ali manj) in izvedbe infundiranja 4 ure.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo.

Če se zdravila ne uporabi takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja zdravila med uporabo odgovoren uporabnik sam. Razredčene raztopine se ne sme zamrzniti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml koncentrata zdravila Tevimbra je na voljo v viali iz stekla tipa I s sivim klorobutilnim zamaškom, prevlečenim s »FluroTec-om«, in tesnilnim pokrovčkom s snemljivo zaporko.

Zdravilo Tevimbra je na voljo v posamičnih pakiranjih, ki vsebujejo po 1 vialo, in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 2 viali (2 pakiranja po 1 vialo).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Razredčeno raztopino za infundiranje mora pripraviti zdravstveno osebje z uporabo aseptične tehnike.

Priprava raztopine za infundiranje

- Za en odmerek sta potrebni dve viali zdravila Tevimbra.
- Viali vzemite iz hladilnika in pazite, da ju pri tem ne stresate.
- Pred odmerjanjem vsako vialo preglejte glede vsebnosti delcev in morebitne spremembe barve. Koncentrat je bistra do nekoliko opalescentna in brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina. Če je raztopina motna, vsebuje delce ali je drugačne barve, vialo ne smete uporabiti.
- Viali nežno obračajte, ne da bi ju pri tem stresali. Iz obeh vial raztopino (skupno 200 mg v 20 ml) s pomočjo brizge prenesite v intravensko infuzijsko vrečo, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, tako da pripravite razredčeno raztopino s končno koncentracijo od 2 do 5 mg/ml. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem, da ne pride do penjenja ali prekomernih strižnih obremenitev v raztopini.

Odmerjanje

- Razredčeno raztopino zdravila Tevimbra injicirajte v obliki infuzije po intravenski liniji, ki vključuje sterilni linijski ali dodaten apirogen 0,2- ali 0,22-mikrometrski filter z majhno vezavo beljakovin in površino približno 10 cm².
- Prva infuzija naj traja 60 minut. Če bolnik to dobro prenaša, je nadaljnje infuzije mogoče dajati s trajanjem 30 minut.
- Sočasno po isti infuzijski liniji ni dovoljeno dajati drugih zdravil.
- Zdravila Tevimbra se ne sme dati v obliki hitre intravenske infuzije ali enkratne bolusne injekcije.
- Intravensko linijo je treba na koncu infundiranja izprati.
- Morebiten neuporabljen preostanek zdravila v viali zavržite.
- Vialo z zdravilom Tevimbra so samo za enkratno uporabo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1758/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Tevimbra na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki kartice za bolnika, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja ter vsemi drugimi vidiki programa.

Namen kartice za bolnika je povečati ozaveščenost bolnikov o znakih in simptomih, ki so pomembni za zgodnje prepoznavanje oziroma odkrivanje morebitnih imunsko pogojenih neželenih učinkov, in jih opozoriti, kdaj je treba poiskati zdravniško pomoč. Vsebuje tudi navodila za vpis kontaktnih podatkov zdravnika in opozorilo ostalim zdravnikom, da bolnik prejema zdravilo Tevimbra. Kartica za bolnike je oblikovana tako, da jo lahko ima bolnik vedno pri sebi in jo pokaže zdravstvenim delavcem, ki ga zdravijo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Tevimbra na trgu, kartica za bolnika na voljo vsem zdravstvenim delavcem za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Tevimbra in da jo bodo s strani zdravstvenih delavcev prejeli vsi bolniki oziroma skrbniki za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo Tevimbra.

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

- opis pglavitnih znakov in simptomov imunsko pogojenih neželenih učinkov (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, endokrinopatije, imunsko pogojene kožne reakcije, nefritis in drugi imunsko pogojeni neželeni učinki), z infuzijo povezane reakcije in opozorilo, kako pomembno je takojšnje obveščanja lečečega zdravnika v primeru pojava teh simptomov,
- opozorilo, kako pomembno je, da bolniki nobenih simptomov ne poskušajo zdraviti sami, ne da bi se prej posvetovali z zdravstvenim osebjem,
- opozorilo, kako pomembno je, da imajo kartico za bolnika vedno s seboj in jo pri vsakem obisku zdravstvene ustanove pokažejo zdravstvenim delavcem z izjemo zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo (npr. zdravstvenim delavcem v dejavnosti nujne medicinske pomoči),
- opozorilo za zdravstvene delavce, ki kadarkoli zdravijo bolnika, vključno z nujnimi primeri, da bolnik prejema zdravilo Tevimbra,
- opomnik, da lahko vse znane oziroma domnevne neželene učinke poročajo lokalnemu regulatornemu organu.
- kontaktne podatke zdravnika, ki je bolniku predpisal zdravilo Tevimbra.

Na kartici so za bolnika navedeni ključni simptomi, o katerih je treba takoj obvestiti zdravnika.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tevimbra 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
tislelizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vsaka 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev citrat dihidrat, citronsko kislino monohidrat, L-histidinijev klorid monohidrat, L-histidin, trehalozo dihidrat, polisorbitat 20, vodo za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala
100 mg/10 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po razredčenju.
Za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/23/1758/001

1 viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Tevimbra 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
tislelizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vsaka 10- mililitrska viala vsebuje 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev citrat dihidrat, citronsko kislino monohidrat, L-histidinijev klorid monohidrat, L-histidin, trehalozo dihidrat, polisorbit 20, vodo za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Skupno pakiranje: 2 viali (2 x 1)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po razredčenju.

Za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/23/1758/002

2 viali (2 x 1)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Tevimbra 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
tislelizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vsaka 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev citrat dihidrat, citronsko kislino monohidrat, L-histidinijev klorid monohidrat, L-histidin, trehalozo dihidrat, polisorbit 20, vodo za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala. Del skupnega pakiranja. Ni namenjena ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po razredčenju.

Za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/23/1758/002

2 viali (2 x 1)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA

Tevimbra 100 mg sterilni koncentrat
tislelizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vsaka 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev citrat dihidrat, citronsko kislino monohidrat, L-histidinijev klorid monohidrat, L-histidin, trehalozo dihidrat, polisorbitat 20, vodo za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

100 mg/10 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

i.v. po razredčenju
Za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BeiGene Ireland Limited

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1758/001

1 viala

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) viali

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tevimbra 100 mg koncentrat za raztopino za infundiranje tislelizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Pomembno je, da imate v času zdravljenja kartico za bolnika vedno pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tevimbra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tevimbra
3. Kako boste prejeli zdravilo Tevimbra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tevimbra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tevimbra in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tevimbra je zdravilo za zdravljenje raka in vsebuje učinkovino tislelizumab. To je monoklonsko protitelo, vrsta beljakovine oblikovana tako, da prepozna in se veže na posebno tarčno mesto v telesu, imenovano receptor programirane celične smrti 1 (PD-1 - programmed cell death-1 receptor), ki je prisoten na površini celic T in B (to sta dve vrsti levkocitov, ki sta del imunskega sistema oziroma naravne obrambe telesa). Ko rakave celice aktivirajo receptor PD-1, lahko ta ustavi delovanje celic T. Zdravilo Tevimbra lahko z blokiranjem delovanja receptorja PD-1 prepreči, da bi ta ustavil delovanje celic T, kar imunskemu sistemu pomaga v boju proti raku.

Zdravilo Tevimbra uporabljamo pri odraslih za zdravljenje:

- vrste raka požiralnika, ki jo imenujemo ploščatocelični karcinom požiralnika, ki se je razširil na druge dele telesa in so ga že zdravili s protitumorskimi zdravili, ni pa ga mogoče odstraniti s kirurškim posegom.

Če imate kakršna koli vprašanja glede tega, kako zdravilo Tevimbra deluje ali zakaj so vam ga predpisali, se obrnite na svojega zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tevimbra

Zdravila Tevimbra ne smete prejeti

- če ste alergični na tislelizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če o tem niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila Tevimbra se posvetujte z zdravnikom, če imate ali ste imeli kdaj prej:

- avtoimuno bolezen (bolezen, pri kateri telesu lasten obrambni sistem napada normalne celice),

- vnetje jeter (hepatitis) ali druge težave z jetri,
- vnetje ledvic (nefritis),
- pljučnico ali vnetje pljuč (pnevmonitis),
- vnetje debelega črevesa (kolitis),
- resen izpuščaj,
- težave z žlezami, ki izločajo hormone (kar vključuje nadledvično žlezo, hipofizo in ščitnico),
- sladkorno bolezen tipa 1,
- presaditev solidnega (čvrstega) organa,
- z infuzijo povezano reakcijo.

Če kaj od navedenega velja za vas ali če o tem niste povsem prepričani, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo Tevimbra.

Bodite pozorni na resne neželene učinke

Zdravilo Tevimbra lahko povzroča resne neželene učinke, ki so v nekaterih primerih lahko življenjsko nevarni in lahko povzročijo smrt. Takoj obvestite zdravnika, če v času zdravljenja z zdravilom Tevimbra pride do katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- vnetje jeter (hepatitis) ali druge težave z jetri,
- vnetje ledvic (nefritis),
- vnetje pljuč (pnevmonitis),
- vnetje debelega črevesa (kolitis),
- hude kožne reakcije (kar vključuje Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN)): simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, izpuščaj, srbenje, pojavljanje mehurjev ali razjed v ustih ali na drugih vlažnih predelih;
- težave z žlezami, ki izločajo hormone (zlasti z nadledvično žlezo, hipofizo in ščitnico): simptomi lahko vključujejo hiter srčni utrip, izredna utrujenost, povečanje ali zmanjšanje telesne mase, omotičnost ali omedlevica, izpadanje las, občutek hladu, zaprtje, glavoboli, ki ne minejo, ali neobičajni glavoboli;
- sladkorna bolezen tipa 1,
- z infuzijo povezana reakcija,
- vnetje mišic (miozitis),
- vnetje srčne mišice (miokarditis),
- vnetje sklepov (artritis),
- vnetna bolezen, ki povzroča mišične bolečine in okorelost, zlasti v ramenih in kolkih (revmatična polimialgija): simptomi lahko vključujejo bolečine v ramenih, vratu, nadlakti, zadnjici, kolkah ali stegnih, okorelost prizadetih predelov, bolečine ali okorelost v zapestjih, komolcih ali kolenih;
- vnetje mrežnice, ki obdaja srce (perikarditis),
- vnetje živcev: simptomi lahko vključujejo bolečine, šibkost in ohromelost okončin (Guillain-Barréjev sindrom).

- Za več podatkov o simptomih zgoraj navedenih učinkov glejte poglavje 4 ("Možni neželeni učinki"). Če imate kakršnakoli vprašanja ali pomisleke, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Kartica za bolnika

Ključne informacije iz tega navodila za uporabo boste našli tudi v kartici za bolnika, ki vam jo je izročil vaš zdravnik. Pomembno je, da imate kartico za bolnika vedno s seboj in jo pokažete zdravstvenemu osebju v primeru znakov in simptomov, ki lahko pomenijo, da gre za imunsko pogojene neželene učinke (ki so navedeni pod naslovom »Bodite pozorni na resne neželene učinke«), da bodo lahko hitro postavili diagnozo in začeli z ustreznim zdravljenjem.

Spremljanje v času zdravljenja z zdravilom Tevimbra

Zdravnik vas bo pred in med zdravljenjem napotil na redne preiskave (teste jetrne funkcije, teste ledvične funkcije, radiografska slikanja).

Zdravnik vas bo pred in med zdravljenjem z zdravilom Tevimbra napotil tudi na redne krvne preiskave za spremljanje ravni krvnega sladkorja in hormonov v telesu, kar je potrebno zato, ker zdravilo Tevimbra lahko vpliva na ravni krvnega sladkorja in hormonov.

Otroci in mladostniki

Zdravila Tevimbra se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Tevimbra

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila rastlinskega izvora in zdravila, ki ste jih dobili brez zdravniškega recepta.

Še zlasti opozorite zdravnika, če jemljete zdravila, ki zavirajo imunski sistem, kar vključuje kortikosteroide (kot je prednizon), saj ta zdravila lahko vplivajo na učinek zdravila Tevimbra. Ko pa boste začeli prejemati zdravilo Tevimbra, vam bo zdravnik verjetno predpisal kortikosteroide za zmanjševanje neželenih učinkov, do katerih lahko pride.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Če ste noseči, ne smete prejeti zdravila Tevimbra, razen če vam ga zdravnik posebej predpiše. Učinki uporabe zdravila Tevimbra pri nosečnicah niso znani, obstaja pa možnost, da učinkovina tislelizumab, škoduje nerojenemu otroku.

- Če ste ženska, ki lahko zanosi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj 4 mesece po prejemu zadnjega odmerka zdravila Tevimbra.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, obvestite svojega zdravnika.

Ni znano, ali zdravilo Tevimbra prehaja v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Če dojite, povejte svojemu zdravniku. V času zdravljenja z zdravilom Tevimbra in še najmanj 4 mesece po prejemu zadnjega odmerka ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Tevimbra ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Utrujenosti ali občutek šibkosti sta možna neželena učinka zdravila Tevimbra. Po prejemu zdravila Tevimbra ne vozite in ne upravljajte strojev, če niste prepričani, da se počutite dobro.

Zdravilo Tevimbra vsebuje natrij

Če ste na dieti z nizko vsebnostjo natrija, to povejte svojemu zdravniku, preden boste prejeli zdravilo Tevimbra. To zdravilo vsebuje 1,6 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 1 ml koncentrata. Ena infuzija zdravila Tevimbra vsebuje 32 mg natrija v dveh 10-mililitrskih vijalah. To je enako 1,6 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako boste prejeli zdravilo Tevimbra

Zdravilo Tevimbra vam bodo dajali v bolnišnici ali ambulantni pod nadzorom izkušenega zdravnika.

- Običajni odmerek zdravila Tevimbra je 200 mg, ki ga prejimate v obliki intravenske infuzije (s kapalno infuzijo v veno) enkrat na 3 tedne.
- Prvi odmerek zdravila Tevimbra boste prejeli v obliki infuzije s trajanjem 60 minut. Če boste prvo odmerjanje dobro prenesli, lahko naslednja infuzija traja 30 minut.
- Zdravnik bo določil, koliko odmerjanj potrebujete.

Če izpustite odmerek zdravila Tevimbra

- Takoj pokličite zdravnika, da se dogovorite za nov datum.

- Zelo pomembno je, da ne izpustite nobenega odmerjanja tega zdravila.

Če ste prekinili zdravljenje z zdravilom Tevimbra

Če prekinete zdravljenje, se lahko zgodi, da zdravilo ne bo učinkovalo. Ne prekinite zdravljenja z zdravilom Tevimbra, če se niste o tem prej pogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o zdravljenju ali uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri od teh neželenih učinkov zdravila Tevimbra so lahko resni (našteti so pod naslovom »Bodite pozorni na resne neželene učinke« v poglavju 2 tega navodila za uporabo). Če pride do katerega od navedenih resnih neželenih učinkov, **takoj obvestite zdravnika.**

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri samostojni uporabi zdravila Tevimbra:

Zelo pogosti (lahko prizadenejo več kot 1 od 10 oseb):

- zmanjšano delovanje ščitnice, kar lahko povzroča utrujenost, povečanje telesne mase in spremembe kože in las (hipotiroidizem),
- kašelj,
- izpuščaji,
- srbenje (pruritus),
- utrujenost (izčrpanost),
- zmanjšan apetit,
- šibkost, spontane krvavitve ali modrice in pogoste okužbe, zvišana telesna temperatura, mraženje in vneto grlo oziroma žrelo (anemija),
- zvišana vrednost bilirubina v krvi; bilirubin je razgradni produkt eritrocitov, ki lahko povzroči porumenevanje kože in oči, kar kaže na težave z jetri,
- zvišana vrednost jetrnega encima aspartat aminotransferaze v krvi,
- zvišana vrednost jetrnega encima alanin aminotransferaze v krvi.

Pogosti (lahko prizadenejo največ 1 od 10 oseb):

- pljučnica,
- diareja,
- občutek slabosti (navzea),
- spontane krvavitve ali modrice (trombocitopenija),
- pogoste okužbe, zvišana telesna temperatura, mraženje in vneto grlo oziroma žrelo ali razjede v ustih zaradi okužb (nevtropenija ali limfopenija),
- občutek slabosti (navzea), bruhanje, izguba apetita, bolečine na desni strani trebuha, porumenevanje kože ali beločnic v očeh, dremavost, temno obarvan urin, krvavitev ali pojavljanje modric laže kot običajno – to so lahko simptomi težav z jetri (hepatitis),
- bolečine v sklepih (artralgija),
- bolečine v mišicah (mialgija),
- zadihanost, kašelj ali bolečine za prsnico – to so lahko simptomi težav s pljuči (pnevmonitis);
- utrujenost, oteklina na spodnjem delu vratu, bolečine v predelu pred grlom - to so lahko simptomi težav s ščitnico (tiroiditis);
- zvišana raven krvnega sladkorja, žeja, suha usta, potreba po uriniranju, ki je pogostejša kot običajno, utrujenost, povečan apetit s sočasnim hujšanjem, zmedenost, občutek slabosti, bruhanje, zadah s sadnim vonjem, oteženo dihanje ter suha in pordela koža - to so lahko simptomi hiperglikemije;
- utrujenost, zmedenost, trzanje mišic, konvulzije (hiponatriemija),
- šibkost mišic, mišični spazmi, nepravilen srčni ritem (hipokaliemija),
- prekomerno delovanje ščitnice, kar lahko povzroča hiperaktivnost, potenje, zmanjšanje telesne mase in žejo (hipertiroidizem);

- oteženo dihanje (dispneja),
- zvišan krvni tlak (hipertenzija),
- ranice ali razjede v ustih z vnetjem dlesni (stomatitis),
- zvišana vrednost jetrnega encima alkalne fosfataze v krvi,
- zvišana vrednost encima kreatin kinaze v krvi,
- zvišana vrednost kreatinina v krvi.

Občasni (lahko prizadenejo največ 1 od 100 oseb):

- sprememba količine ali barve urina, bolečina pri uriniranju, bolečine v predelu ledvic – to so lahko simptomi težav z ledvicami (nefritis);
- diareja ali odvajanje blata pogosteje kot običajno, črno, smolasto, lepljivo blato, kri ali sluz na blatu, hude bolečine ali povečana občutljivost v trebuhu – to so lahko simptomi težav s črevesjem (kolitis);
- hude bolečine v zgornjem delu trebuha, občutek slabosti, bruhanje, zvišana telesna temperatura, občutljivost trebuha – to so lahko simptomi težav s trebušno slinavko (pankreatitis);
- zvišana raven krvnega sladkorja, občutek večje lakote ali žeje kot običajno, odvajanje vode pogosteje kot običajno - to so lahko simptomi sladkorne bolezni;
- bolečine v mišicah, okorelost, šibkost, bolečine za prsnico ali huda utrujenost – to so lahko simptomi težav z mišicami (miozitis);
- bolečine za prsnico, hiter ali nepravilen srčni utrip, zadihanost v mirovanju ali med telesno aktivnostjo, zastajanje tekočine z otekanjem nog, gležnjev in stopal, utrujenost - to so lahko simptomi težav s srčno mišico (miokarditis);
- bolečine v sklepih, okorelost, otekanje ali rdečina ter zmanjšan obseg gibljivosti v sklepih – to so lahko simptomi težav s sklepi (artritis);
- rdečina, bolečina in oteklina očesa – to so lahko simptomi težav z žilnico, to je plast pod beločnico v očesu (uveitis);
- adrenalna insuficienca (motnja, pri kateri je v nadledvičnih žlezah ne nastaja dovolj določenih hormonov),
- vnetje živcev: simptomi lahko vključujejo bolečine, šibkost in ohromelost okončin (Guillain-Barréjev sindrom);
- mraženje ali tresenje, srbenje ali izpuščaji, oblivi rdečice, zadihanost ali piskajoče dihanje, omotičnost ali zvišana telesna temperatura, ki se pojavijo med prejemanjem infuzije ali v prvih 24 urah po prejemu infuzije – to so lahko simptomi z infuzijo povezane reakcije;
- znižano število levkocitov,
- zvišane vrednosti hemoglobina, kalija in natrija,
- znižana vrednost albumina v krvi.

Redki (lahko prizadenejo največ 1 od 1000 oseb):

- bolečine za prsnico, zvišana telesna temperatura, kašelj, palpitacije (občutek poudarjenega bitja srca) – to so lahko simptomi težav z ovojnico, ki obdaja srce (perikarditis);
- pogosti glavoboli, spremembe vida (poslabšanje vida ali dvojni vid), utrujenost in/ali šibkost, zmedenost, znižan krvni tlak, omotičnost – to so lahko simptomi težav s hipofizo (hipofizitis);
- srbenje ali luščenje kože, kožne lezije – to so lahko simptomi hudih kožnih reakcij.

Uporabo zdravila Tevimbra je treba prekiniti in takoj poiskati zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- rdečkaste, nedvignjene, tarči podobne ali okrogle zaplate na trupu, pogosto z osrednjimi mehurji, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, po spolovilih in očeh. Pred temi resnimi kožnimi izpuščaji se lahko pojavijo gripi podobni simptomi (SJS ali TEN).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tevimbra

Za pravilno shranjevanje tega zdravila in odstranjevanje neuporabljenega zdravila so odgovorni zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra. Naslednje informacije so namenjene zdravstvenemu osebju.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Tevimbra ne vsebuje konzervansa. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Navedenih 24 ur vključuje največ 20 ur za shranjevanje razredčene raztopine v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C), ter čas ogrevanja na sobno temperaturo (25 °C ali manj) in izvedbe infundiranja, 4 ure.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo.

Če se zdravila ne uporabi takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja zdravila med uporabo odgovoren uporabnik sam. Razredčene raztopine se ne sme zamrzniti.

Morebitnega neuporabljenega preostanka infuzijske raztopine ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tevimbra

- Učinkovina je tislelizumab. En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg tislelizumaba.
- Ena viala vsebuje 100 mg tislelizumaba v 10 ml koncentrata.

Druge sestavine so natrijev citrat dihidrat (glejte poglavje 2, "Zdravilo Tevimbra vsebuje natrij"), citronska kislina monohidrat, L-histidinijev klorid monohidrat, L-histidin, trehaloza dihidrat, polisorbit 20 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Tevimbra in vsebina pakiranja

Tevimbra koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) je bistra do nekoliko opalescentna in brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina.

Zdravilo Tevimbra je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo, in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 2 viali (2 pakiranja po 1 vialo).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irska

Tel. +353 1 566 7660

E-naslov: bg.ireland@beigene.com

Proizvajalec

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch

Evert Van De Beekstraat 1/104

Schiphol

1118 CL

Nizozemska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Viale z zdravilom Tevimbra so samo za enkratno uporabo. Ena viala vsebuje 100 mg tislelizumaba.

Razredčeno raztopino za infundiranje mora pripraviti zdravstveno osebje z uporabo aseptične tehnike.

Priprava raztopine za infundiranje

- Za en odmerek sta potrebni dve viali zdravila Tevimbra.
- Viali vzemite iz hladilnika in pazite, da ju pri tem ne stresate.
- Pred odmerjanjem vsako vialo preglejte glede vsebnosti delcev in morebitne spremembe barve. Koncentrat je bistra do nekoliko opalescentna in brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina. Če je raztopina motna, vsebuje delce ali je drugačne barve, viale ne smete uporabiti.
- Viali nežno obračajte, ne da bi ju pri tem stresali. Iz obeh vial raztopino (skupno 200 mg v 20 ml) s pomočjo brizge prenesite v intravensko infuzijsko vrečo, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje, tako da pripravite razredčeno raztopino s končno koncentracijo od 2 do 5 mg/ml. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem, da ne pride do penjenja ali prekomernih strižnih obremenitev v raztopini.

Odmerjanje

- Razredčeno raztopino zdravila Tevimbra injicirajte v obliki infuzije po intravenski liniji, ki vključuje sterilni linijski ali dodaten apirogen 0,2- ali 0,22-mikrometrski filter z majhno vezavo beljakovin in površino približno 10 cm².
- Prva infuzija naj traja 60 minut. Če bolnik to dobro prenaša, je nadaljnje infuzije mogoče dajati s trajanjem 30 minut.
- Sočasno po isti infuzijski liniji ni dovoljeno dajati drugih zdravil.
- Zdravila Tevimbra se ne sme dati v obliki hitre intravenske infuzije ali enkratne bolusne injekcije.
- Zdravilo Tevimbra ne vsebuje konzervansa. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Navedenih 24 ur vključuje največ 20 ur za shranjevanje razredčene raztopine v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C), ter čas ogrevanja na sobno temperaturo (25 °C ali manj) in izvedbe infundiranja, 4 ure. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja zdravila med uporabo odgovoren uporabnik sam.
- Razredčene raztopine se ne sme zamrzniti.
- Morebiten neuporabljen preostanek zdravila v viali zavržite.
- Intravensko linijo je treba na koncu infundiranja izprati.
- Viale z zdravilom Tevimbra so samo za enkratno uporabo.