

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tevimbra 100 mg концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 10 mg тислелизумаб (tislelizumab).

Всеки флакон с 10 ml съдържа 100 mg тислелизумаб (100 mg/10 ml).

Тислелизумаб е Fc-модифицирано, хуманизирано, вариант на имуноглобулин G4 (IgG4), моноклонално антитяло, произведено чрез рекомбинантна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер.

### Помощно вещество с известно действие

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 0,069 mmol (или 1,6 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълтеникав разтвор.

Разтворът има рН приблизително 6,5 и осмолалитет приблизително 270 до 330 mOsm/kg.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Езофагеален сквамозноклетъчен карцином (Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)

Tevimbra е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с неподлежащ на резекция, локално авансирал или метастазирал езофагеален сквамозноклетъчен карцином, след предшестваща химиотерапия на основата на платина.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Tevimbra трябва да се започне и наблюдава от лекари с опит в лечението на рак.

#### Дозировка

Препоръчителната доза Tevimbra е 200 mg, приложена чрез интравенозна инфузия веднъж на всеки 3 седмици.

### Продължителност на лечението

Пациентите трябва да се лекуват с Tevimbra до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

### Отлагане на дозата или преустановяване на лечението (вж. също точка 4.4)

Не се препоръчва намаляване на дозата на Tevimbra като монотерапия. Приемът на Tevimbra трябва временно да се спре или окончателно да се преустанови, както е описано в Таблица 1.

Подробни указания за овладяване на имуносвързани нежелани реакции са описани в точка 4.4.

**Таблица 1 Препоръчителни промени на лечението с Tevimbra**

Имуносвързани нежелани реакции	Тежест <sup>1</sup>	Промяна на лечението с Tevimbra
Пневмонит	Степен 2	Временно преустановяване <sup>2,3</sup>
	Рецидивираща степен 2; степен 3 или 4	Окончателно преустановяване на лечението <sup>3</sup>
Хепатит	ALT или AST >3 до 8 x ГГН или общ билирубин >1,5 до 3 x ГГН	Временно преустановяване <sup>2,3</sup>
	ALT или AST >8 x ГГН или общ билирубин >3 x ГГН	Окончателно преустановяване <sup>3</sup>
Обрив	Степен 3	Временно преустановяване <sup>2,3</sup>
	Степен 4	Окончателно преустановяване на лечението <sup>3</sup>
Тежки кожни нежелани реакции (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs)	Подозирани SCARs, включително SJS или TEN	Временно преустановяване <sup>2,3</sup> Не възобновявайте лечението при подозирана SJS или TEN, освен ако не е изключена SJS/TEN след консултация с подходящ специалист(и).
	Потвърдени SCARs, включително SJS или TEN	Окончателно преустановяване на лечението
Колит	Степен 2 или 3	Временно преустановяване <sup>2,3</sup>
	Рецидивираща степен 3; степен 4	Окончателно преустановяване на лечението <sup>3</sup>
Миозит/рабдомиолиза	Степен 2 или 3	Временно преустановяване <sup>2,3</sup>
	Рецидивираща степен 3; степен 4	Окончателно преустановяване на лечението <sup>3</sup>
Хипотиреоидизъм	Степен 2, 3 или 4	Хипотиреоидизмът може да се лекува чрез заместителна терапия без прекъсване на лечението.
Хипертиреоидизъм	Степен 3 или 4	Временно преустановяване <sup>2</sup> За степен 3 или 4, която се е подобрила до степен $\leq 2$ и се контролира чрез анти тиреоидна терапия, ако е показано да се продължи с Tevimbra, може да се обмисли лечение след постепенно намаляване дозата кортикостероиди. В противен случай, лечението трябва да се преустанови.

Надбъбречна недостатъчност	Степен 2	Обмислете временно преустановяване на лечението, докато се постигне контролиране чрез HRT.
	Степен 3 или 4	Временно преустановяване <sup>3</sup> За степен 3 или 4, която се е подобрила до степен $\leq 2$ и се контролира чрез HRT, ако е показано да се продължи с Tevimbга, може да се обмисли лечение след постепенно намаляване дозата кортикостероиди. В противен случай, лечението трябва да се преустанови. <sup>3</sup>
Хипофизит	Степен 2	Обмислете временно преустановяване на лечението, докато се постигне контролиране чрез HRT.
	Степен 3 или 4	Временно преустановяване <sup>2,3</sup> За степен 3 или 4, която се е подобрила до степен $\leq 2$ и се контролира чрез HRT, ако е показано да се продължи с Tevimbга, може да се обмисли лечение след постепенно намаляване дозата кортикостероиди. В противен случай, лечението трябва да се преустанови. <sup>3</sup>
Захарен диабет тип 1	Захарен диабет тип 1, свързан с хипергликемия степен $\geq 3$ (глюкоза $>250$ mg/dl или $>13,9$ mmol/l) или свързан с кетоацидоза	Временно преустановяване За степен 3 или 4, която се е подобрила до степен $\leq 2$ при терапия с инсулин, ако е показано да се продължи с Tevimbга, може да се обмисли продължаване на лечението, когато се постигне метаболитен контрол. В противен случай, лечението трябва да се преустанови.
Нефрит с бъбречна дисфункция	Степен 2 (креатинин $>1,5$ до 3 x изходното ниво или $>1,5$ до 3 x ГГН)	Временно преустановяване <sup>2,3</sup>
	Степен 3 (креатинин $>3$ x изходното ниво или $>3$ до 6 x ГГН) или степен 4 (креатинин $>6$ x ГГН)	Окончателно преустановяване на лечението <sup>3</sup>
Миокардит	Степен 2, 3 или 4	Окончателно преустановяване на лечението <sup>3</sup>
Неврологична токсичност	Степен 2	Временно преустановяване <sup>2,3</sup>
	Степен 3 или 4	Окончателно преустановяване на лечението <sup>3</sup>
Панкреатит	Степен 3 панкреатит или повишаване на серумните нива на амилаза или липаза ( $>2$ x ГГН) степен 3 или 4	Временно преустановяване <sup>2,3</sup>
	Степен 4	Окончателно преустановяване на лечението <sup>3</sup>
Други имуносвързани нежелани реакции	Степен 3	Временно преустановяване <sup>2,3</sup>
	Рецидивираща степен 3; степен 4	Окончателно преустановяване на лечението <sup>3</sup>

<b>Други нежелани лекарствени реакции</b>		
Реакции, свързани с инфузията	Степен 1	Обмислете премедикация за профилактика на последващи реакции към инфузията. Намалете скоростта на инфузията с 50%.
	Степен 2	Прекъснете инфузията. Възобновете отново инфузията, ако реакцията е отшумяла или се е понижила до степен 1, и намалете скоростта на инфузията с 50%.
	Степен 3 или 4	Окончателно преустановяване на лечението
<p>ALT = аланин аминотрансфераза, AST = аспартат аминотрансфераза, HRT= хормонозаместителна терапия, SJS = синдром на Stevens-Johnson, TEN = токсична епидермална некролиза, ГГН = горна граница на нормата</p> <p><sup>1</sup> Степените на токсичност са в съответствие с Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт, версия 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4.0). Степента на хипофизит е в съответствие с NCI-CTCAE v5.0.</p> <p><sup>2</sup> Възобновете лечението при пациенти с пълно или частично отшумяване на симптомите (степен 0 до 1) след постепенно намаляване на дозата кортикостероиди в продължение на поне 1 месец. Окончателно преустановете лечението, ако няма пълно или частично подобряване в рамките на 12 седмици след започване на лечение с кортикостероиди или ако не може да се намали дозата на преднизон до <math>\leq 10</math> mg/ден (или еквивалентно) в рамките на 12 седмици след започване на лечение с кортикостероиди.</p> <p><sup>3</sup> Препоръчва се начална доза от 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалентно, следвано от постепенно намаляване дозата до <math>\leq 10</math> mg/ден (или еквивалентно) в продължение на поне 1 месец, с изключение при пневмонит, където препоръчителната начална доза е 2 до 4 mg/kg/ден.</p>		

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Tevimbra при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

#### *Старческа възраст*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст  $\geq 65$  години (вж. точка 4.8).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Данните при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да може да се направи препоръка за дозировка при тази популация (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Данните при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане са твърде ограничени, за да може да се направи препоръка за дозировка при тази популация (вж. точка 5.2).

### Начин на приложение

Tevimbra е предназначен само за интравенозно приложение. Трябва да се прилага чрез инфузия и не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или еднократна болус инжекция. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Първата инфузия трябва да се приложи в продължение на 60 минути. Ако това се понася добре, последващите инфузии може да се прилагат в продължение на 30 минути. Инфузията трябва да се прилага чрез интравенозна система, снабдена със стерилен, непирогенен, вграден или добавен филтър от 0,2 или 0,22 микрона с ниско ниво на свързване с протеини.

Не трябва да се смесват или да се прилагат други лекарствени продукти през същата инфузионна система.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

##### Карта на пациента

Пациентите, лекувани с Tevimbra, трябва да получат Карта на пациента, за да бъдат информирани за рисковете от имуносвързани нежелани реакции по време на терапията с Tevimbra (вж. също Листовка за пациента).

Предписващият лекар трябва да обсъди с пациента риска от имуносвързани нежелани реакции по време на терапията с Tevimbra.

##### Имуносвързани нежелани реакции

По време на лечението с тислелизумаб се съобщава за имуносвързани нежелани реакции, включително случаи с летален изход (вж. точка 4.8). Повечето от тези събития са се подобрили при прекъсване приложението на тислелизумаб, приложение на кортикостероиди и/или поддържащи грижи. Имуносвързани нежелани реакции са съобщавани също след последната доза тислелизумаб. Могат да настъпят едновременно имуносвързани нежелани реакции, засягащи повече от една система в организма.

При подозирани имуносвързани нежелани реакции, трябва да се извърши подходяща оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат алтернативни етиологии, включително инфекция. Според тежестта на нежеланата реакция, тислелизумаб трябва временно да се преустанови и да се приложат кортикостероиди (вж. точка 4.2). Въз основа на ограничени данни от клинични проучвания при пациенти, чиито имуносвързани нежелани реакции не са могли да се контролират с употреба на кортикостероиди, може да се обмисли приложение на други системни имуносупресори (вж. точки 4.2 и 4.8). След подобряване до степен  $\leq 1$ , трябва да се започне постепенно намаляване на приложението на кортикостероидите, в продължение на поне 1 месец.

##### Имуносвързан пневмонит

Съобщава се за имуносвързан пневмонит при пациенти, получаващи тислелизумаб, включително за случаи с летален изход. Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на пневмонит. Пациентите, при които има съмнение за пневмонит, трябва да бъдат оценени чрез рентгенографско образно изследване, като трябва да бъдат изключени инфекции или етиология, свързана със заболяването.

Пациентите с имуносвързан пневмонит трябва да се лекуват съгласно препоръчителните промени на лечението, посочени в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

### Имуносвързан хепатит

Съобщава се за имуносвързан хепатит при пациенти, лекувани с тислелизумаб, включително за случаи с летален изход. Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на хепатит и промени в чернодробната функция. Трябва да се правят функционални изследвания на черния дроб на изходно ниво и периодично по време на лечението.

Пациентите с имуносвързан хепатит трябва да се лекуват съгласно препоръчителните промени на лечението, посочени в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

### Имуносвързани кожни реакции

Съобщава се за имуносвързан кожен обрив или дерматит при пациенти, получаващи тислелизумаб. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за подозирани кожни реакции и трябва да бъдат изключени други причини. Според тежестта на кожните реакции, тислелизумаб трябва временно да се спре или окончателно да се преустанови, съгласно препоръките в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

Съобщавани са случаи на тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително еритема мултиформе (erythema multiforme, EM), синдром на Stevens-Johnson Syndrome (SJS) и токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN), някои от които с летален изход, при пациенти, получаващи тислелизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на SCARs (напр. продроми като повишена температура, грипopodobни симптоми, лигавични лезии или прогресивен кожен обрив), като трябва да се изключат други причини. При подозирани SCAR тислелизумаб трябва временно да се преустанови и пациентът трябва да се насочи към специализирано звено за оценка и лечение. Ако се потвърди SCAR, тислелизумаб трябва да се преустанови окончателно (вж. точка 4.2).

### Имуносвързан колит

Съобщава се за имуносвързан колит, често свързан с диария, при пациенти, лекувани с тислелизумаб. Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на колит. Трябва да бъдат изключени инфекции или етиология, свързана със заболяването.

Пациентите с имуносвързан колит трябва да се лекуват съгласно препоръчителните промени на лечението, посочени в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

### Имуносвързани ендокринопатии

Съобщава се за имуносвързани ендокринопатии, включително тиреоидни заболявания, надбъбречна недостатъчност, хипофизит и захарен диабет тип 1, при пациенти, лекувани с тислелизумаб. При тези пациенти може да е необходимо поддържащо лечение, в зависимост от ендокринното заболяване. Може да се наложи продължителна хормонозаместителна терапия (hormone replacement therapy, HRT) в случаи на имуносвързани ендокринопатии.

Пациентите с имуносвързани ендокринопатии трябва да се лекуват съгласно препоръчителните промени на лечението, посочени в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

### Тиреоидни заболявания

Съобщава се за тиреоидни заболявания, включително тиреоидит, хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм, при пациенти, лекувани с тислелизумаб. Пациентите трябва да се проследяват (в началото на лечението, периодично по време на лечението и когато е показано според клиничната оценка) за промени на функцията на щитовидната жлеза и за клинични признаци и симптоми на тиреоидни заболявания. Хипотиреоидизъм може да се лекува с HRT без прекъсване на лечението и без приложение на кортикостероиди. Хипертиреоидизъм може да се лекува симптоматично (вж. точка 4.2).

### Надбъбречна недостатъчност

Съобщава се за надбъбречна недостатъчност при пациенти, лекувани с тислелизумаб. Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност. Трябва да се обмисли проследяване на функцията на надбъбречните жлези и нивата на хормоните. Трябва да се приложат кортикостероиди и HRT, както е клинично показано (вж. точка 4.2).

### Хипофизит

Съобщава се за хипофизит е при пациенти, лекувани с тислелизумаб. Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на хипофизит/хипопитуитаризъм. Трябва да се обмисли проследяване на функцията на хипофизната жлеза и нивата на хормоните. При клинични показания трябва да се приложат кортикостероиди и HRT (вж. точка 4.2).

### Захарен диабет тип 1

Съобщава се за захарен диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза, при пациенти, лекувани с тислелизумаб. Пациентите трябва да се проследяват за хипергликемия и други признаци и симптоми на диабет. Трябва да се прилага инсулин при диабет тип 1. При пациенти с тежка хипергликемия или кетоацидоза (степен  $\geq 3$ ), лечението с тислелизумаб трябва временно да се преустанови и да се приложи лечение с антихипергликемични средства (вж. точка 4.2). Лечението с тислелизумаб може да се възобнови, когато се постигне метаболитен контрол.

### Имуносвързан нефрит с бъбречна недостатъчност

Съобщава се за имуносвързан нефрит с бъбречна недостатъчност при пациенти, лекувани с тислелизумаб. Пациентите трябва да се проследяват за промени в бъбречната функция (повишен серумен креатинин), като трябва да се изключат други причини за бъбречна дисфункция.

Пациентите с имуносвързан нефрит с бъбречна недостатъчност трябва да се лекуват съгласно препоръчителните промени на лечението, посочени в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

### Други имуносвързани нежелани реакции

Съобщава се за други клинично значими имуносвързани нежелани реакции при тислелизумаб: миозит, миокардит, артрит, ревматична полимиалгия, перикардит и синдром на Guillain Barré (вж. точка 4.8).

Пациентите с други имуносвързани нежелани реакции трябва да се лекуват съгласно препоръчителните промени на лечението, посочени в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

### Отхвърляне на трансплантиран солиден орган

Съобщава се за отхвърляне на трансплантиран солиден орган по време на постмаркетингови условия при пациенти, лекувани с PD-1 инхибитори. Лечението с тислелизумаб може да повиши риска от отхвърляне на трансплантирания солиден орган при реципиенти. При тези пациенти трябва да се прецени ползата от лечението с тислелизумаб спрямо риска от възможно отхвърляне на органа.

### Реакции, свързани с инфузията

Тежки реакции, свързани с инфузията (степен 3 или по-висока) са съобщавани при пациенти, получаващи тислелизумаб като монотерапия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията.

Реакциите, свързани с инфузията, трябва да се лекуват както е препоръчано в Таблица 1 (вж. точка 4.2).



## Пациенти, изключени от клиничните проучвания

Пациенти с някои от следните състояния са изключвани от клиничните проучвания: функционален скор по ECOG на изходно ниво по-голям или равен на 2; активни мозъчни или лептоменингеални метастази; активно автоимунно заболяване или анамнеза за автоимунно заболяване, което може да рецидивира; всяко състояние, изискващо системно лечение с кортикостероиди (>10 mg/ден преднизон или еквивалентно) или други имunosупресори, в рамките на 14 дни преди лечение в изпитването; активен или нелекуван HIV; нелекуван хепатит В или носители на хепатит С; анамнеза за интерстициално белодробно заболяване; приложение на живи ваксини в рамките на 14 дни преди лечение в изпитването; инфекция, изискваща системна терапия в рамките на 14 дни преди лечение в изпитването; анамнеза за тежка свръхчувствителност към друго моноклонално анти тяло. При липса на данни, тислелизумаб трябва да се използва при тези популации с повишено внимание след внимателна оценка на потенциалната полза/риск при отделния пациент.

## Пациенти на диета с контролиран прием на натрий

Всеки ml от този лекарствен продукт съдържа 0,069 mmol (или 1,6 mg) натрий. Този лекарствен продукт съдържа 16 mg натрий на флакон от 10 ml, които са еквивалентни на 0,8% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Тислелизумаб е хуманизирано моноклонално анти тяло, което се елиминира от кръвообращението посредством катаболизъм. Поради това не са провеждани официални фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия. Тъй като моноклоналните анти тела не се метаболизират от цитохром P450 (CYP) ензимите или други лекарство-метаболизиращи ензими, инхибирането или индуцирането на тези ензими от едновременно прилагани лекарствени продукти не се очаква да повлияе фармакокинетиката на тислелизумаб.

Преди започване на лечение с тислелизумаб трябва да се избягва употребата на кортикостероиди за системно приложение и други имunosупресори на изходно ниво, освен на физиологични дози кортикостероид за системно приложение (10 mg/ден преднизон или еквивалентно), поради техния потенциал за повлияване на фармакодинамичната активност и ефикасност. Въпреки това, след започване на лечение с тислелизумаб, може да се използват кортикостероиди за системно приложение и други имunosупресори за лечение на имуносвързани нежелани реакции (вж. точка 4.4).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал/контрацепция

Тислелизумаб не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с тислелизумаб. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция (методи, които водят до под 1% честота на забременяване) по време на лечението и поне 4 месеца след последната доза тислелизумаб.

#### Бременност

Липсват данни от употребата на тислелизумаб при бременни жени. Въз основа на механизма на действие, тислелизумаб може да увреди фетуса, когато се прилага при бременни жени.

Не са провеждани проучвания с тислелизумаб по отношение на репродукцията при животни. Въпреки това, модели на бременност при мишки показват, че блокирането на PD-1/PD-L1 сигналите нарушава толерантността към фетуса и може да доведе до повишена загуба на плода.

Известно е, че човешките IgG4 (имуноглобулини) преминават плацентарната бариера. Затова, тислелизумаб, който е вариант на IgG4, има потенциал да бъде предаден от майката на развиващия се фетус. Жените трябва да бъдат консултирани относно потенциалния риск за фетуса.

Тислелизумаб не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с тислелизумаб.

### Кърмене

Не е известно дали тислелизумаб се екскретира в кърмата. Не са известни и неговите ефекти при кърмени новородени/кърмачета и върху образуването на кърмата.

Поради потенциала на Tevimbra за сериозни нежелани лекарствени реакции при кърмени новородени/кърмачета, жените трябва да бъдат съветвани да не кърмят по време на лечението и поне 4 месеца след последната доза на Tevimbra.

### Фертилитет

Липсват клинични данни за възможните ефекти на тислелизумаб върху фертилитета. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с тислелизумаб. Въз основа на 3-месечно проучване за токсичност при многократно прилагане, не са наблюдавани забележими ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи при дългоопашати макаци, когато тислелизумаб е прилаган в дози 3, 10 или 30 mg/kg на всеки 2 седмици за общо 13 седмици (приложение на 7 дози) (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Tevimbra повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти се съобщава за умора след приложение на тислелизумаб (вж. точка 4.8).

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Данните за безопасност на тислелизумаб като монотерапия се основават на сборни данни от 1 534 пациенти с множество видове тумори, които са получавали 200 mg тислелизумаб на всеки 3 седмици. Най-честата нежелана реакция е анемия (29,2%). Най-честите нежелани реакции от степен 3/4 са анемия (5,0%) и пневмония (4,2%). 1,17% от пациентите получават нежелани реакции, които са довели до смърт. Нежеланите реакции, довели до смърт, са пневмония (0,78%), хепатит (0,13%), пневмонит (0,07%), диспнея (0,07%), намален апетит (0,07%) и тромбоцитопения (0,07%). От тези 1 534 пациенти, 40,1% са с експозиция на тислелизумаб за период над 6 месеца, а 22,2% са с експозиция над 12 месеца.

### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, съобщени в сборния набор от данни при пациенти, лекувани с Tevimbra като монотерапия (n = 1 534), са описани в Таблица 2. Нежеланите реакции са изброени според системо-органен клас по MedDRA. Във всеки системо-органен клас, нежеланите реакции са представени с намаляваща честота. Съответната категория честота за всяка нежелана реакция е определена като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Нежелани реакции с Tevimbra като монотерапия (N = 1 534)

Нежелани реакции	Категория по честота (Всички степени)
<b>Инфекции и инфестации</b>	
Пневмония <sup>1</sup>	Чести*
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Анемия <sup>2</sup>	Много чести
Тромбоцитопения <sup>3</sup>	Чести*
Неутропения <sup>4</sup>	Чести
Лимфопения <sup>5</sup>	Чести
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	
Хипотиреоидизъм <sup>6</sup>	Много чести
Хипертиреоидизъм <sup>7</sup>	Чести
Тиреоидит <sup>8</sup>	Чести
Надбъбречна недостатъчност <sup>9</sup>	Нечести
Хипофизит <sup>10</sup>	Редки
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Хипергликемия <sup>11</sup>	Чести
Хипонатриемия <sup>12</sup>	Чести
Хипокалиемия <sup>13</sup>	Чести
Захарен диабет <sup>14</sup>	Нечести
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Синдром на Guillain-Barré	Нечести**
<b>Нарушения на очите</b>	
Увеит <sup>15</sup>	Нечести
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Миокардит <sup>16</sup>	Нечести
Перикардит	Редки
<b>Съдови нарушения</b>	
Хипертония <sup>17</sup>	Чести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Кашлица	Много чести
Диспнея	Чести*
Пневмонит <sup>18</sup>	Чести*
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Гадене	Чести
Диария <sup>19</sup>	Чести
Стоматит <sup>20</sup>	Чести
Панкреатит <sup>21</sup>	Нечести
Колит <sup>22</sup>	Нечести
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Хепатит <sup>23</sup>	Чести*
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Обрив <sup>24</sup>	Много чести
Пруритус	Много чести
Тежки кожни реакции <sup>25</sup>	Редки
Синдром на Stevens Johnson <sup>26</sup>	С неизвестна честота
Токсична епидермална некролиза <sup>26</sup>	С неизвестна честота*
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Артралгия	Чести
Миалгия	Чести
Миозит <sup>27</sup>	Нечести
Артрит <sup>28</sup>	Нечести

<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Нефрит <sup>29</sup>	Нечести
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Умора <sup>30</sup>	Много чести
Намален апетит	Много чести*
<b>Изследвания</b>	
Повишена аспартат аминотрансфераза	Много чести
Повишена аланин аминотрансфераза	Много чести
Повишен билирубин в кръвта <sup>31</sup>	Много чести
Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Чести
Повишен креатинин в кръвта	Чести
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	
Реакции, свързани с инфузията <sup>32</sup>	Нечести
<sup>1</sup> Пневмония включва предпочитаните термини (ПТ) за пневмония, инфекция на долните дихателни пътища, бактериална инфекция на долните дихателни пътища, бактериална пневмония, пневмония, предизвикана от гъбички и пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	
<sup>2</sup> Анемия включва ПТ за анемия и понижен хемоглобин.	
<sup>3</sup> Тромбоцитопения включва ПТ за тромбоцитопения и понижен брой на тромбоцитите.	
<sup>4</sup> Неутропения включва ПТ за неутропения и понижен брой на неутрофилите.	
<sup>5</sup> Лимфопения включва ПТ за лимфопения, понижен брой на лимфоцитите и понижен процент на лимфоцитите.	
<sup>6</sup> Хипотиреоидизъм включва ПТ за хипотиреоидизъм, понижен свободен тироксин, понижен свободен трийодтиронин, понижен трийодтиронин, първичен хипотиреоидизъм и понижен тироксин.	
<sup>7</sup> Хипертиреоидизъм включва ПТ за хипертиреоидизъм, понижен тироид-стимулиращ хормон в кръвта, повишен свободен трийодтиронин, повишен свободен тироксин, повишен тироксин и повишен трийодтиронин.	
<sup>8</sup> Тиреоидит включва ПТ за тиреоидит, автоимунен тиреоидит и субакутен тиреоидит.	
<sup>9</sup> Надбъбречна недостатъчност включва ПТ за надбъбречна недостатъчност и вторична адренална недостатъчност.	
<sup>10</sup> Хипофизит включва ПТ за хипопитуитаризъм.	
<sup>11</sup> Хипергликемия включва ПТ за хипергликемия и повишена глюкоза в кръвта.	
<sup>12</sup> Хипонатриемия включва ПТ за хипонатриемия и понижен натрий в кръвта.	
<sup>13</sup> Хипокалиемия включва ПТ за хипокалиемия и понижен калий в кръвта.	
<sup>14</sup> Захарен диабет включва ПТ за захарен диабет, захарен диабет тип 1 и латентен автоимунен диабет при възрастни.	
<sup>15</sup> Увеит включва ПТ за увеит и ирит.	
<sup>16</sup> Миокардит включва ПТ за миокардит, имуносвързан миокардит и автоимунен миокардит.	
<sup>17</sup> Хипертония включва ПТ за хипертония, повишено кръвно налягане и есенциална хипертония.	
<sup>18</sup> Пневмонит включва ПТ за пневмонит, имуносвързано белодробно заболяване, интерстициална белодробна болест и организираща пневмония.	
<sup>19</sup> Диария включва ПТ за диария и чести движения на червата.	
<sup>20</sup> Стоматит включва ПТ за стоматит, язви в устата и афтозни язви.	
<sup>21</sup> Панкреатит включва ПТ за повишена амилаза, повишена липаза, панкреатит и остър панкреатит.	
<sup>22</sup> Колит включва ПТ за колит и имуносвързан ентероколит.	
<sup>23</sup> Хепатит включва ПТ за хепатит, нарушена чернодробна функция, имуносвързан хепатит, чернодробно увреждане и автоимунен хепатит.	
<sup>24</sup> Обрив включва ПТ за обрив, макулопапулозен обрив, екзема, еритматозен обрив, дерматит, алергичен дерматит, папулозен обрив, уртикария, еритема, лющене на кожата, лекарствен обрив, макулозен обрив, псориазис, пустулозен обрив, акнеiformен дерматит, пруритозен обрив, лихеноидна кератоза, дерматит на ръцете, имуносвързан дерматит, фоликуларен обрив, остра фебрилна неутрофилна дерматоза, еритема нодозум и пемфигоид.	
<sup>25</sup> Тежка кожна реакция включва ПТ за еритема мултиформе.	
<sup>26</sup> Постмаркетингов опит.	
<sup>27</sup> Миозит включва ПТ за миозит и имуносвързан миозит.	
<sup>28</sup> Артрит включва ПТ за артрит и имуносвързан артрит.	
<sup>29</sup> Нефрит включва ПТ за нефрит, фокална сегментна гломерулосклероза и имунозависим нефрит.	
<sup>30</sup> Умора включва ПТ за умора, астения, неразположение и летаргия.	
<sup>31</sup> Повишен билирубин в кръвта включва ПТ за повишен билирубин в кръвта, повишен конюгиран билирубин, повишен неконюгиран билирубин в кръвта и хипербилирубинемия.	

<sup>32</sup> Реакция, свързана с инфузията включва ПТ за реакция, свързана с инфузията и реакция на свръхчувствителност, свързана с инфузията.

\*включително с летален изход

\*\*честотата е базирана на проучвания извън сборния набор от данни при монотерапия.

### Описание на избрани нежелани реакции

Данните по-долу отразяват информация за значими нежелани лекарствени реакции при приложение на тислелизумаб като монотерапия в клинични проучвания.

#### Имуносвързан пневмонит

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, имуносвързан пневмонит възниква при 4,3% от пациентите, включително събития от степен 1 (0,3%), степен 2 (2,0%), степен 3 (1,5%), степен 4 (0,3%) и степен 5 (0,2%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 3,2 месеца (диапазон: 1,0 ден до 16,5 месеца), като медианата на продължителност от появата до отшумяването е 6,1 месеца (диапазон: 1,0+ ден до 22,8+ месеца). + означава цензурирано наблюдение, с текущи събития по време на анализа. Тислелизумаб е окончателно преустановен при 1,8% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 1,8% от пациентите. Пневмонитът отшумява при 45,5% от пациентите.

Случаи на SJS и TEN са съобщавани от постмаркетинговия опит, някои от които са с летален изход (вж. точка 4.2 и 4.4).

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, пневмонит възниква по-често при пациенти с анамнеза за предшестваща лъчетерапия на гръдния кош (6,3%) в сравнение с пациентите, които не са били лекувани преди с лъчетерапия на гръдния кош (2,8%).

#### Имуносвързан хепатит

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, имуносвързан хепатит възниква при 1,7% от пациентите, включително събития от степен 1 (0,1%), степен 2 (0,5%), степен 3 (0,9%), степен 4 (0,1%) и степен 5 (0,1%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 31,0 дни (диапазон: 8,0 дни до 13,1 месеца), като медианата на продължителност от появата до отшумяването е 2,0 месеца (диапазон: 1,0+ ден до 37,9+ месеца). + означава цензурирано наблюдение, с текущи събития по време на анализа. Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,4% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 1,0% от пациентите поради имуносвързан хепатит. Хепатитът отшумява при 50,0% от пациентите.

#### Имуносвързани кожни нежелани реакции

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, имуносвързани кожни нежелани реакции възникват при 1,8% от пациентите, включително събития от степен 1 (0,4%), степен 2 (0,8%), степен 3 (0,3%) и степен 4 (0,3%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 2,5 месеца (диапазон: 7,0 дни до 11,6 месеца). Медианата на продължителност от появата до отшумяването е 11,4 месеца (диапазон: 4,0 дни до 34,0+ месеца). + означава цензурирано наблюдение, с текущи събития по време на анализа. Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,3% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,5% от пациентите. Кожните нежелани реакции отшумяват при 51,9% от пациентите.

#### Имуносвързан колит

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, имуносвързан колит възниква при 0,7% от пациентите, включително събития от степен 2 (0,6%) и степен 3 (0,1%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 6,0 месеца (диапазон: 12,0 дни до 14,4 месеца), като медианата на продължителност от появата до отшумяването е 28,0 дни (диапазон: 9,0 дни до 3,6 месеца). Тислелизумаб не е окончателно преустановен при никой от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,6% от пациентите. Колитът отшумява при 81,8% от пациентите.

#### Имуносвързан миозит/рабдомиолиза

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, имуносвързан миозит/рабдомиолиза възниква при 0,9% от пациентите, включително събития от степен 1 (0,2%), степен 2 (0,3%), степен 3 (0,3%) и степен 4 (0,1%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 1,8 месеца (диапазон: 15,0 дни до 17,6 месеца), като медианата на продължителността от появата до отшумяването е 2,1 месеца (диапазон: 5,0 дни до 11,2+ месеца). + означава цензурирано наблюдение, с текущи събития по време на анализа. Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,2% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,7% от пациентите. Миозитът/рабдомиолизата отшумяват при 57,1% от пациентите.

#### Имуносвързани ендокринопатии

##### Тиреоидни заболявания

##### Хипотиреоидизъм:

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, хипотиреоидизъм възниква при 7,6% от пациентите, включително събития от степен 1 (1,4%), степен 2 (6,1%) и степен 4 (0,1%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 3,7 месеца (диапазон: 0 дни до 16,6 месеца), като медианата на продължителността от появата до отшумяването е 15,2 месеца (диапазон: 12,0 дни до 28,6+ месеца). + означава цензурирано наблюдение, с текущи събития по време на анализа. Тислелизумаб не е окончателно преустановен при никой от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,4% от пациентите. Хипотиреоидизмът отшумява при 31,9% от пациентите.

##### Хипертиреоидизъм:

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, хипертиреоидизъм възниква при 0,6% от пациентите, включително събития от степен 1 (0,1%) и степен 2 (0,3%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 31,0 дни (диапазон: 19,0 дни до 14,5 месеца). Медианата на продължителност от появата до отшумяването е 1,4 месеца (диапазон: 22,0 дни до 4,0+ месеца). + означава цензурирано наблюдение, с текущи събития по време на анализа. Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,1% от пациентите, а лечението с тислелизумаб не е прекъснато при никой от пациентите. Хипертиреоидизмът отшумява при 80,0% от пациентите.

##### Тиреоидит:

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, тиреоидит възниква при 0,8% от пациентите, включително събития от степен 1 (0,2%) и степен 2 (0,6%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 2,0 месеца (диапазон: 20,0 дни до 20,6 месеца). Медианата на продължителност от появата до отшумяването не е оценена въз основа на наличните към момента данни (диапазон: 22,0 дни до 23,1+ месеца). + означава цензурирано наблюдение, с текущи събития по време на анализа. Тислелизумаб не е окончателно преустановен при никой от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,1% от пациентите. Тиреоидитът отшумява при 16,7% от пациентите.

#### Надбъбречна недостатъчност

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, надбъбречна недостатъчност възниква при 0,3% от пациентите, включително събития от степен 2 (0,1%), степен 3 (0,1%) и степен 4 (0,1%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 3,1 месеца (диапазон: 1,3 месеца до 11,6 месеца). Медианата на продължителност от появата до отшумяването не е оценена въз основа на наличните към момента данни (диапазон: 1,0 месец до 6,5+ месеца). + означава цензурирано наблюдение, с текущи събития по време на анализа. Тислелизумаб не е окончателно преустановен при никой от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,2% от пациентите. Надбъбречната недостатъчност отшумява при 25,0% от пациентите.

#### *Хипофизит*

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, хипопитуитаризъм (степен 2) възниква при 0,1% от пациентите.

#### *Захарен диабет тип 1*

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, захарен диабет тип 1 възниква при 0,4% от пациентите, включително събития от степен 1 (0,1%) и степен 3 (0,3%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 2,5 месеца (диапазон: 33,0 дни до 13,8 месеца). Медианата на продължителност от появата до отшумяването не е оценена въз основа на наличните към момента данни (диапазон: 4,0 дни до 19,9+ месеца). + означава цензурирано наблюдение, с текущи събития по време на анализа. Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,1% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,1% от пациентите. Захарният диабет тип 1 отшумява при 16,7% от пациентите.

#### *Имуносвързан нефрит и бъбречна недостатъчност*

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, имуносвързан нефрит и бъбречна недостатъчност възникват при 0,7% от пациентите, включително събития от степен 2 (0,3%), степен 3 (0,2%), степен 4 (0,1%) и степен 5 (0,1%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 1,2 месеца (диапазон: 3,0 дни до 5,8 месеца). Медианата на продължителността от появата до отшумяването е 1,9 месеца (диапазон: 3,0+ дни до 16,2+ месеца). + означава цензурирано наблюдение, с текущи събития по време на анализа. Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,3% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,2% от пациентите. Имуносвързаният нефрит и бъбречната недостатъчност отшумяват при 50,0% от пациентите.

#### *Имуносвързан миокардит*

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, имуносвързан миокардит възниква при 0,5% от пациентите, включително събития от степен 1 (0,1%), степен 2 (0,1%), степен 3 (0,2%) и степен 4 (0,1%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 1,6 месеца (диапазон: 14,0 дни до 6,1 месеца), като медианата на продължителност от появата до отшумяването е 5,1 месеца (диапазон: 4,0 дни до 7,6 месеца). Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,3% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,2% от пациентите. Миокардитът отшумява при 57,1% от пациентите.

#### *Реакции, свързани с инфузията*

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, реакции, свързани с инфузията, възникват при 3,5% от пациентите, включително събития от степен 3 (0,3%). Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,1% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,5% от пациентите.

### Лабораторни отклонения

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, процентът пациенти, получили отклонение при лабораторни изследвания спрямо изходното ниво до степен 3 или 4, е както следва: 0,1% за повишен хемоглобин, 4,4% за понижен хемоглобин, 0,9% за понижен брой левкоцити, 8,5% за понижен брой лимфоцити, 1,7% за понижен брой неутрофили, 1,1% за понижен брой тромбоцити, 2,0% за повишена аланин аминотрансфераза, 0,4% за понижен албумин, 2,3% за повишена алкална фосфатаза, 3,2% за повишена аспартат аминотрансфераза, 2,2% за повишен билирубин, 2,0% за повишена креатин киназа, 0,9% за повишен креатинин, 0,9% за повишен калий, 2,2% за понижен калий, 0,1% за повишен натрий, 5,7% за понижен натрий.

### Имуногенност

От 1 916 пациенти, оценени за антилекарствени антитела (antidrug antibodies, ADA), лекувани с препоръчителната доза 200 mg веднъж на всеки 3 седмици, 18,3% са били с положителен резултат за ADA, възникващи в хода на лечението, като неутрализиращи антитела (neutralising antibodies, NAbs) са открити при 0,9% от пациентите. Популационният фармакокинетичен анализ показва, че ADA статусът е статистически значима ковариата спрямо клирънса; въпреки това изглежда, че наличието на ADA срещу тислелизумаб, възникващи в хода на лечението, няма клинично значимо влияние върху фармакокинетиката или ефикасността.

При пациентите, оценени за ADA, са наблюдавани следните проценти нежелани събития (НС) съответно при популация, положителна за ADA, в сравнение с популация, отрицателна за ADA: степен  $\geq 3$  НС 50,9% спрямо 39,3%, сериозни нежелани събития (serious adverse events, SAEs) 37,1% спрямо 29,7%, НС довели до прекратяване на лечението 10,8% спрямо 10,2%. Пациентите, които са развили ADA в хода на лечението, като цяло са били с по-лошо здравословно състояние и характеристики на заболяването на изходно ниво, което може да обърка тълкуването на анализа на безопасността. Наличните данни не позволяват да се направят категорични заключения относно възможните тенденции при нежеланите лекарствени реакции.

### Старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики по отношение на безопасността между пациенти на възраст <65 години и пациенти на възраст между 65 и 74 години при лечение с тислелизумаб като монотерапия. Данните за пациенти на възраст 75 години и повече са твърде ограничени, за да може да се направи заключение за тази популация.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Липсва информация за предозиране с тислелизумаб. В случай на предозиране, пациентите трябва внимателно да бъдат проследявани за признаци или симптоми на нежелани лекарствени реакции и трябва веднага да се започне подходящо симптоматично лечение.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: L01FF09

#### Механизъм на действие

Тислелизумаб е хуманизирано имуноглобулин вариант G4 (IgG4) моноклонално антитяло срещу PD-1, свързващо се към извънклетъчния домейн на човешкия PD-1. Той конкурентно блокира свързването на PD-L1 и PD-L2, като инхибира PD-1-медираните отрицателни сигнали и засилва функционалната активност в Т-клетките при *in vitro* клетъчно базирани анализи.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Езофагеален сквамозноклетъчен карцином (*Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC*) BGB-A317-302

BGB-A317-302 е рандомизирано, контролирано, открито, глобално проучване фаза III за сравнение на ефикасността на тислелизумаб спрямо химиотерапия при пациенти с неподлежащ на резекция, рецидивиращ, локално авансирал или метастазирал OSCC, който прогресира по време на или след предшестващо системно лечение. Пациентите са включени в проучването, независимо от нивото на туморна експресия на PD-L1. Където е възможно, взетите архивни/пресни образци на туморна тъкан са изследвани ретроспективно за статус на експресия на PD-L1. Експресията на PD-L1 е оценена в централна лаборатория, като е използван теста Ventana PD-L1 (SP263), който идентифицира както PD-L1 оцветяването на тумора, така и на свързаните с тумора имунни клетки.

В проучването са изключени пациенти с предшестващо лечение с анти-PD-1 инхибитори и туморна инвазия в органи, разположени в съседство с мястото на заболяване на хранопровода (напр. аорта или дихателните пътища).

Рандомизирането е стратифицирано по географски региони (Азия [без Япония] спрямо Япония спрямо USA/EU), ECOG PS (0 спрямо 1) и възможност за избор на химиотерапия от изследвателя (investigator choice of chemotherapy, ICC) (паклитаксел спрямо доцетаксел спрямо иринотекан). Изборът на ICC е определен от изследвателя преди рандомизирането.

Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават тислелизумаб 200 mg на всеки 3 седмици или избраната от изследвателя химиотерапия (ICC) от следните по-долу, като всички са били прилагани интравенозно:

- паклитаксел от 135 до 175 mg/m<sup>2</sup> на ден 1, прилаган на всеки 3 седмици (както и в дози от 80 до 100 mg/m<sup>2</sup> със схема на дозиране всяка седмица, съгласно локалните и/или специфични за държавата указания за стандартна грижа), или
- доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> на ден 1, прилаган на всеки 3 седмици, или
- иринотекан 125 mg/m<sup>2</sup> на ден 1 и 8, прилаган на всеки 3 седмици.

Пациентите са лекувани с Tevimbra или с една от ICC до прогресия на заболяването, оценена от изследвателя по RECIST версия 1.1, или до неприемлива токсичност.

Туморите са оценявани на всеки 6 седмици през първите 6 месеца, а след това на всеки 9 седмици.

Първичната крайна точка за ефикасност е обща преживяемост (OS) в групата с намерение за лечение (intent-to-treat, ИТТ). Вторичните крайни точки за ефикасност са OS в групата с положителен анализ за PD-L1 (PD-L1 скор според визуално оценената Комбинирана позитивна скала (Combined Positive Score), известна сега като Скала за позитивност на туморната област (Tumour Area Positivity score) [TAP] [PD-L1 скор]  $\geq 10\%$ ), степен на обективен отговор (objective response rate, ORR), преживяване без прогресия (progression-free survival, PFS) и продължителност на отговора (duration of response, DoR), както е оценено от изследователя по RECIST v1.1.

Общо 512 пациенти са включени в проучването и са рандомизирани да получават тислелизумаб (n = 256) или ICC (n = 256; паклитаксел [n = 85], доцетаксел [n = 53] или иринотекан [n = 118]). От тези 512 пациенти, 142 (27,7%) са с PD-L1 скор  $\geq 10\%$ , 222 (43,4%) са с PD-L1 скор  $< 10\%$ , и 148 (28,9%) са с неизвестно изходно ниво на статуса за PD-L1.

Изходните характеристики на проучваната популация са: медиана на възрастта 62 години (диапазон: 35 до 86), 37,9% на възраст 65 години или повече; 84% мъже; 19% от европеидната раса и 80% азиатци; 25% с ECOG PS 0 и 75% с ECOG PS 1. Деветдесет и пет процента от проучваната популация имат заболяване с метастази при включване в проучването. Всички пациенти са получавали поне една предшестваща противоракова химиотерапия; която при 97% от пациентите е комбинирана химиотерапия на основата на платина.

BGB-A317-302 показва статистическо значимо подобрене на OS при пациенти, рандомизирани в рамото на тислелизумаб в сравнение с рамото на ICC. Медианата на времето на проследяване по обратната методология на Kaplan-Meier е 20,8 месеца в рамото на тислелизумаб и 21,1 месеца в рамото на ICC.

Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 3 и Фигура 1.

**Таблица 3      Резултати за ефикасност в BGB-A317-302**

Крайна точка	Tevimbra (N = 256)	Химиотерапия (N = 256)
<b>OS</b>		
Смърт, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Медиана (месеци) <sup>a</sup> (95% ДИ)	8,6 (7,5, 10,4)	6,3 (5,3, 7,0)
Коефициент на риска (95% ДИ) <sup>b</sup>	0,70 (0,57, 0,85)	
p-стойност <sup>b</sup>	p = 0,0001	
<b>PFS, оценена от изследователя<sup>f</sup></b>		
Прогресия на заболяването или смърт, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Медиана (месеци) (95% ДИ)	1,6 (1,4, 2,7)	2,1 (1,5, 2,7)
Коефициент на риска (95% ДИ)	0,83 (0,67, 1,01)	
<b>ORR с потвърждение от изследователя<sup>f</sup></b>		
ORR (%) (95% ДИ)	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)
Медиана на продължителността на отговора с потвърждение от изследователя (месеци) (95% ДИ)	10,3 (6,5, 13,2)	6,3 (2,8, 8,5)

OS = обща преживяемост; ДИ = доверителен интервал; PFS = преживяване без прогресия; ORR = степен на обективен отговор; CR = пълен отговор; PR = частичен отговор; SD = стабилно заболяване

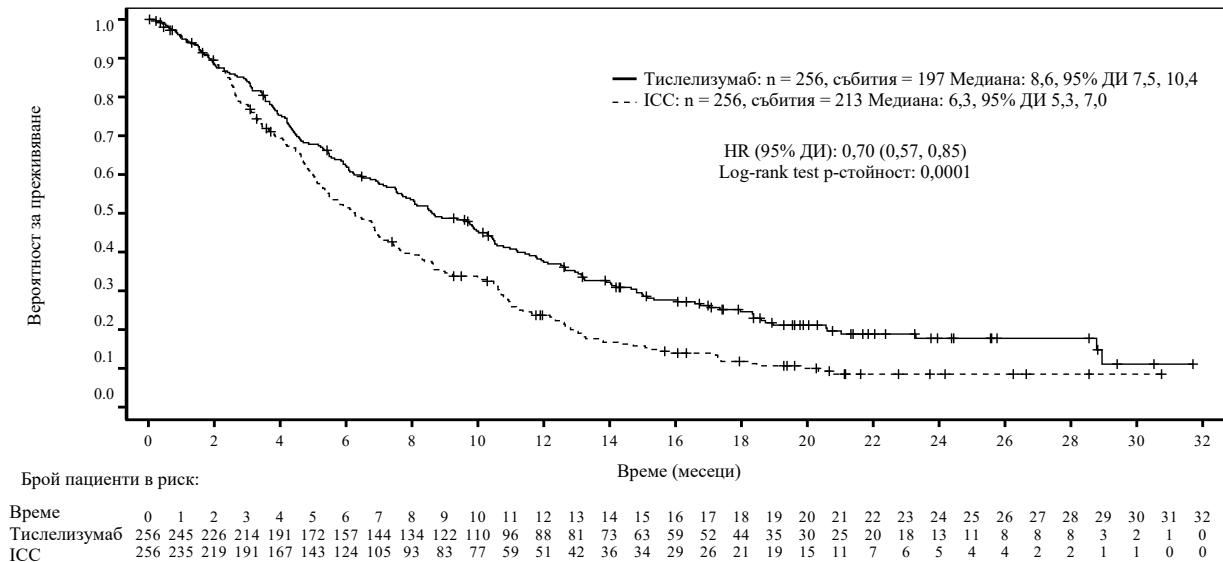
<sup>a</sup> Изчислено по метода на Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Въз основа на Cox регресионния модел, включващ лечението като ковариата, и стратифицирани по изходния статус на ECOG и избора на химиотерапия от изследователя.

<sup>b</sup> Въз основа на едностранен log-rank test, стратифициран по изходния статус по ECOG и избора на химиотерапия от изследователя.

<sup>г</sup> Въз основа на ad hoc анализ.

**Фигура 1** Kaplan-Meier графика на OS в BGB-A317-302 (анализ на групата ITT)



#### Ефикасност и PD-L1 подгрупи:

В предварително определения анализ за OS в PD-L1 положителната подгрупа (PD-L1 скор  $\geq 10\%$ ), стратифицираният коефициент на риска (HR) за OS е 0,49 (95% ДИ: 0,33 до 0,74), с едностранно стратифицирана log-rank test p-стойност от 0,0003. Медианата на преживяемост е 10,0 месеца (95% ДИ: 8,5 до 15,1 месеца) и 5,1 месеца (95% ДИ: 3,8 до 8,2 месеца) съответно за рамото на тислелизумаб и ICSS.

В PD-L1 отрицателната подгрупа (PD-L1 скор  $< 10\%$ ), стратифицираният HR за OS е 0,83 (95% ДИ: 0,62 до 1,12), с медиана на общата преживяемост 7,5 месеца (95% ДИ: 5,5 до 8,9 месеца) и 5,8 месеца (95% ДИ: 4,8 до 6,9 месеца) съответно за рамото на тислелизумаб и ICSS.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тислелизумаб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на злокачествени неоплазми (освен на централната нервна система, хематопоеичната и лимфната тъкан) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

#### 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ПК) на тислелизумаб е характеризирана чрез популационни ПК анализи с данни за концентрации от 2 596 пациенти с авансирани злокачествени заболявания, които са получавали тислелизумаб в дози от 0,5 до 10 mg/kg на всеки 2 седмици, 2,0 и 5,0 mg/kg на всеки 3 седмици и 200 mg на всеки 3 седмици.

Времето за постигане на 90% стационарно състояние е приблизително 84 дни (12 седмици) след дози от 200 mg веднъж на всеки 3 седмици, като процентът на кумулиране в стационарно състояние е приблизително 2 пъти ПК експозицията на тислелизумаб.

## Абсорбция

Тислелизумаб се прилага интравенозно и поради това има незабавна и пълна бионаличност.

## Разпределение

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че обемът на разпределение в стационарно състояние е 6,42 l, което е типично за моноклоналните антитела с ограничено разпределение.

## Биотрансформация

Очаква се тислелизумаб да се разгради до малки пептиди и аминокиселини по катаболитен път.

## Елиминиране

Въз основа на популационен РК анализ, клирънсът на тислелизумаб е 0,153 l/ден с интериндивидуална вариабилност от 26,3% и среден геометричен терминален полуживот приблизително 23,8 дни с коефициент на вариация (CV) от 31%.

## Линейност/нелинейност

При схеми на прилагане от 0,5 mg/kg до 10 mg/kg веднъж на всеки 2 или 3 седмици (включително 200 mg веднъж на всеки 3 седмици), наблюдаваната РК на тислелизумаб е линейна и експозицията е пропорционална на дозата.

## Специални популации

Влиянието на различни ковариати върху РК на тислелизумаб са оценени в популационни РК анализи. Следните фактори нямат клинично значим ефект върху експозицията на тислелизумаб: възраст (диапазон от 18 до 90 години), телесно тегло (диапазон от 32 до 130 kg), пол, раса (европейска, азиатска и други), лека до умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $[CL_{Cr}] \geq 30$  ml/min), лека до умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $\leq 3$  пъти ГГН и каквато и да е AST), както и туморното натоварване.

## Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на тислелизумаб при пациенти с бъбречно увреждане. В популационния РК анализ на тислелизумаб не са установени клинично значими разлики в клирънса на тислелизумаб между пациенти с лека степен на бъбречно увреждане ( $CL_{Cr}$  60 до 89 ml/min, n = 1 046) или умерена степен на бъбречно увреждане ( $CL_{Cr}$  30 до 59 ml/min, n = 320) и пациенти с нормална бъбречна функция ( $CL_{Cr} \geq 90$  ml/min, n = 1 223). Леката и умерената степен на бъбречно увреждане нямат ефект върху експозицията на тислелизумаб (вж. точка 4.2). Въз основа на ограничения брой пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (n = 5), ефектът на тежката степен на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на тислелизумаб не е категоричен.

## Чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на тислелизумаб при пациенти с чернодробно увреждане. В популационния РК анализ на тислелизумаб не са установени клинично значими разлики в клирънса на тислелизумаб между пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (билирубин  $\leq$  ГГН и AST > ГГН или билирубин >1,0 до 1,5 x ГГН и каквато и да е AST, n = 396) или умерена степен на чернодробно увреждане (билирубин >1,5 до 3 x билирубин и каквато и да е AST; n = 12), в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (билирубин  $\leq$  ГГН и AST = ГГН, n = 2 182) (вж. точка 4.2). Въз основа на ограничения брой пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (билирубин >3 x ГГН и каквато и да е AST, n = 2), ефектът на тежката степен на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на тислелизумаб не е известен.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

В токсикологични проучвания с многократно прилагане при дългопашати макаци с интравенозно приложение при дози 3, 10, 30 или 60 mg/kg на всеки 2 седмици за общо 13 седмици (приложение на 7 дози), не са наблюдавани забележима токсичност, свързана с лечението, или хистопатологични промени при дози до 30 mg/kg на всеки 2 седмици, съответстващи на 4,3 до 6,6 пъти по-висока експозиция от тази при хора при клинична доза от 200 mg.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност или проучвания на фертилитета при животни с тислелизумаб.

Не са провеждани проучвания за оценка на потенциала на тислелизумаб за канцерогенност или генотоксичност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат дихидрат  
Лимонена киселина монохидрат  
L-хистидинов хидрохлорид монохидрат  
L-хистидин  
Трехалоза дихидрат  
Полисорбат 20  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### 6.3 Срок на годност

#### Неотворен флакон

3 години

#### След отваряне

Веднъж отворен, този лекарствен продукт трябва да се разреди и приложи чрез инфузия незабавно (вж. точка 6.6 за указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение).

#### След приготвяне на разтвора за инфузия

Tevimbra не съдържа консерванти. Демонстрирана е химичната и физичната стабилност в периода на използване до 24 часа на 2°C до 8°C. Тези 24 часа включват съхранението на разределения разтвор в хладилник (2°C до 8°C) за не повече от 20 часа, времето за достигане до стайна температура (25°C или по-ниска) и времето за завършване на инфузията в рамките на 4 часа.

От микробиологична гледна точка, освен ако използваният метод за разреждане изключва риска от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение при употреба са отговорност на потребителя. Разределеният разтвор не трябва да се замразява.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Tevimbra 10 ml концентрат се доставят в прозрачен флакон от стъкло тип 1 със сива запушалка от хлоробутил с FluroTec покритие и обкатка с отчупваща се горна част.

Tevimbra е наличен в опаковки, съдържащи 1 флакон и групови опаковки, съдържащи 2 (2 опаковки с 1) флакона.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Разределеният разтвор за инфузия трябва да се приготви от медицински специалист при използване на асептична техника.

##### Приготвяне на разтвор за инфузия

- За всяка доза са необходими два флакона Tevimbra.
- Извадете флаконите от хладилника като внимавате да не ги разклащате.
- Проверете визуално всеки флакон за наличие на видими частици или промяна в цвета преди приложение. Концентратът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълтеникав разтвор. Не използвайте флакон, ако разтворът е мътен, или ако има видими частици или промяна в цвета.
- Обърнете флаконите внимателно без да ги разклащате. Изтеглете разтвора от двата флакона (общо 200 mg в 20 ml) в спринцовка и го прехвърлете в сак за интравенозна инфузия, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да пригответе разреден разтвор с крайна концентрация варираща от 2 до 5 mg/ml. Смесете разредения разтвор с внимателно обръщане, за да избегнете образуване на пяна или излишно разклащане на разтвора.

##### Приложение

- Приложете разредения разтвор на Tevimbra чрез инфузия посредством интравенозна система, снабдена със стерилен, непирогенен, вграден или добавен филтър от 0,2 микрона или 0,22 микрона с ниско свързване на протеини, с площ на повърхността приблизително 10 cm<sup>2</sup>.
- Първата инфузия трябва да се приложи в продължение на 60 минути. Ако се понесе добре, следващите инфузии може да се прилагат в продължение на 30 минути.
- Не трябва да се прилагат други лекарствени продукти през същата инфузионна система.

- Tevimbra не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или еднократна болус инжекция.
- В края на инфузията, интравенозната система трябва да се промие.
- Изхвърлете всяко неизползвано количество, останало във флакона.
- Флаконите Tevimbra са само за еднократно приложение.

#### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BeiGene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Ирландия  
Тел: +353 1 566 7660  
Имейл: [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

#### **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1758/001-002

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**



**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Испания

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

**B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди Tevimbra да бъде пуснат на пазара във всяка държава членка, ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на Картата на пациента, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всякакви други аспекти на програмата с националния компетентен орган.

Картата на пациента има за цел да повиши осведомеността на пациентите относно признаците и симптомите, свързани с ранно разпознаване/идентифициране на потенциални имуносвързани нежелани реакции, както и кога да потърсят лекарска помощ. Тя съдържа също възможност да се отбележат данните за връзка с лекаря, както и предупреждение към други лекари, че пациентът се лекува с Tevimbra. Картата на пациента е предназначена да се носи от пациента по всяко време и да се представя на всеки медицински специалист, който може да им окаже помощ.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Tevimbra се пуска на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/болногледачи, от които се очаква да предписват или използват Tevimbra, имат достъп до/получават Картата на пациента, която се разпространява чрез медицинските специалисти.

Картата на пациента трябва да съдържа следните основни елементи:

- Описание на основните признаци или симптоми на имуносвързаните нежелани реакции (пневмонит, колит, хепатит, ендокринопатии, имуносвързани кожни нежелани реакции, нефрит и други имуносвързани НР) и на реакциите, свързани с инфузията, както и информация за необходимостта да уведомят веднага техния лекуващ лекар, ако се появят симптоми.
- Важността да не се предприема самолечение на симптоми без първо да се консултират с техния медицински специалист.
- Важността да носят винаги със себе си картата на пациента, както и да я показват при всяко посещение при медицински специалисти, различни от лекарят предписал лечението (напр. медицински специалисти в спешно отделение).
- Предупредително съобщение, което да информира медицинските специалисти, които лекуват пациента по което и да е време, включително при условия на спешност, че пациентът се лекува с Tevimbra.
- Напомняне, че всички известни или подозирани нежелани лекарствени реакции (НЛР) може да се съобщават също и на местните регулаторни органи.
- Данни за връзка с лекаря, който им е предписал Tevimbra.

Картата на пациента напомня на пациентите за основните симптоми, които трябва да се съобщават веднага на лекаря.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tevimbra 100 mg концентрат за инфузионен разтвор  
тислелизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всеки флакон с 10 ml съдържа 100 mg тислелизумаб (100 mg/10 ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-хистидин, трехалоза дихидрат, полисорбат 20, вода за инжекции.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон  
100 mg/10 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след разреждане.  
За еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BeiGene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Ирландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1758/001

1 флакон

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧВАЩА BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tevimbra 100 mg концентрат за инфузионен разтвор  
тислелизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всеки флакон с 10 ml съдържа 100 mg тислелизумаб (100 mg/10 ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, L- хистидинов хидрохлорид монохидрат, L- хистидин, трехалоза дихидрат, полисорбат 20, вода за инжекции.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

Групова опаковка: 2 (2 x 1) флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след разреждане.  
За еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BeiGene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Ирландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) флакона

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ ОТ ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tevimbra 100 mg концентрат за инфузионен разтвор  
тислелизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всеки флакон с 10 ml съдържа 100 mg тислелизумаб (100 mg/10 ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, L- хистидинов хидрохлорид монохидрат, L- хистидин, трехалоза дихидрат, полисорбат 20, вода за инжекции.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след разреждане.  
За еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Ирландия

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) флакона

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tevimbra 100 mg стерилен концентрат  
тислелизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всеки флакон с 10 ml съдържа 100 mg тислелизумаб (100 mg/10 ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, L- хистидинов хидрохлорид монохидрат, L- хистидин, трехалоза дихидрат, полисорбат 20, вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

100 mg/10 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

i.v. след разтваряне  
За еднократно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BeiGene Ireland Limited

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1758/001

EU/1/23/1758/002

1 флакон

2 (2 x 1) флакона

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### **Tevimbra 100 mg концентрат за инфузионен разтвор** тислелизумаб (tislelizumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Важно е да носите картата на пациента с Вас по време на лечението.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Tevimbra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Tevimbra
3. Как се прилага Tevimbra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tevimbra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Tevimbra и за какво се използва**

Tevimbra е лекарство за рак, което съдържа активното вещество тислелизумаб. То е моноклонално антитяло, вид белтък, който е предназначен да разпознае и да се прикрепя към специфична „мишена“ в тялото, наречена рецептор-1 на програмираната клетъчна смърт (PD-1), която се открива на повърхността на Т- и В-клетките (видове бели кръвни клетки, които са част от имунната система, естествената защита на тялото). Когато PD-1 се активира от ракови клетки, той може да спре активността на Т-клетките. Чрез блокирането на PD-1 Tevimbra не позволява на рака да спре активността на Т-клетките, което подпомага имунната Ви система да се бори с него.

Tevimbra се използва за лечение на възрастни с:

- вид езофагеален рак, наречен езофагеален сквамозноклетъчен (плоскоклетъчен) карцином, който се е разпространил в други части на тялото, вече е бил лекуван с противораково лечение и който не може да бъде отстранен чрез операция.

Ако имате някакви въпроси относно действието на Tevimbra или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Tevimbra**

##### **Не трябва да Ви се прилага Tevimbra**

- ако сте алергични към тислелизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Говорете с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

## **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Tevimbra, ако имате или сте имали:

- автоимунно заболяване (заболяване, при което защитната система на тялото атакува нормални клетки)
- възпаление на черния дроб (хепатит) или други чернодробни проблеми
- възпаление на бъбреците (нефрит)
- пневмония или възпаление на белите дробове (пневмонит)
- възпаление на дебелото черво (колит)
- тежък обрив
- проблеми с жлезите, произвеждащи хормони (включително надбъбречни, хипофизна и щитовидна жлези)
- захарен диабет тип 1
- трансплантация на солиден орган
- реакция, свързана с инфузията

Ако някое от описаното по-горе се отнася за Вас, или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Tevimbra.

## Внимавайте за сериозни нежелани реакции

Tevimbra може да причини сериозни нежелани реакции, които понякога може да станат животозастрашаващи и да доведат до смърт. Трябва да информирате незабавно на Вашия лекар, ако получите някоя от тези сериозни нежелани реакции по време на лечението с Tevimbra:

- възпаление на черния дроб (хепатит) или други чернодробни проблеми
- възпаление на бъбреците (нефрит)
- възпаление на белите дробове (пневмонит)
- възпаление на дебелото черво (колит)
- тежки кожни реакции (включително синдром на Стивънс-Джонсън или токсична епидермална некролиза): симптомите може да включват повишена температура, грипоподобни симптоми, обрив, сърбеж, образуване на мехури по кожата или язви в устата или по лигавиците
- проблеми с жлезите, произвеждащи хормони (особено надбъбречните, хипофизната и щитовидната жлези): симптомите може да включват ускорен пулс, изключителна умора, наддаване на тегло или загуба на тегло, замаяване или припадък, косопад, усещане за студ, запек, главоболие, което не преминава или необичайно главоболие
- захарен диабет тип 1
- реакция, свързана с инфузията
- възпаление на мускулите (миозит)
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит)
- възпаление на ставите (артрит)
- възпалително заболяване, което причинява мускулна болка и скованост, особено в раменете и бедрата (ревматична полимиалгия): симптомите може да включват болка в рамената, врата, горната част на ръцете, седалището, ханша или бедрата, скованост в засегнатите части, болка или скованост на китките, лактите или коленете
- възпаление на мембраната около сърцето (перикардит)
- възпаление на нервите: симптомите може да включват болка, слабост и парализа на крайниците (синдром на Гилен-Баре)

- За повече информация относно симптомите на реакциите, описани по-горе, прочетете точка 4 („Възможни нежелани реакции“). Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси или притеснения.

## **Карта на пациента**

Основната информация от тази листовка ще откриете също в Картата на пациента, която ще Ви бъде дадена от лекаря. Важно е да носите винаги със себе си картата на пациента и да я показвате на медицинските специалисти при признаци и симптоми, които може да са показателни за имуносвързани нежелани реакции (изброени по-горе в раздел „Внимавайте за сериозни нежелани реакции“), за бърза диагностика и подходящо лечение.

### **Проследяване по време на лечението с Tevimbra**

Вашият лекар ще Ви назначи редовни изследвания (чернодробни функционални изследвания, функционални изследвания на бъбреците, рентгенографски образни изследвания) преди и по време на лечението.

Вашият лекар също така ще Ви назначава редовни кръвни изследвания преди и по време на лечението с Tevimbra, за да проследява нивата на кръвната захар и нивата на хормоните в организма Ви. Това се налага, понеже нивата на кръвната захар и нивата на хормоните може да се повлияят от лечението с Tevimbra.

### **Деца и юноши**

Tevimbra не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и Tevimbra**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва билкови лекарства и лекарства, отпускани без рецепта.

По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства, които потискат имунната система, включително кортикостероиди (като преднизон), тъй като тези лекарства може да повлияят ефекта на Tevimbra. Въпреки това, след като сте започнали лечение с Tevimbra, Вашият лекар може да Ви назначи кортикостероиди за да се намали ефекта на някои нежелани реакции, които може да получите.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Не трябва да Ви бъде прилаган Tevimbra, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви го е назначил изрично. Ефектът на Tevimbra при бременни жени не е известен, но е възможно активното вещество тислелизумаб да увреди нероденото дете.

- Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате ефективна контрацепция, докато се лекувате с Tevimbra и поне 4 месеца след приема на последната доза от Tevimbra.
- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, кажете на Вашия лекар.

Не е известно дали Tevimbra преминава в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Ако кърмите, трябва да кажете на Вашия лекар. Не трябва да кърмите по време на лечението с Tevimbra и поне 4 месеца след приема на последната доза от Tevimbra.

### **Шофиране и работа с машини**

Tevimbra повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Усещане за умора или слабост са възможни нежелани реакции на Tevimbra. Не шофирайте и не работете с машини след като Ви бъде приложен Tevimbra, освен ако сте сигурни, че се чувствате добре.

### **Tevimbra съдържа натрий**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте на диета с нисък прием на натрий (нисък прием на сол), преди да Ви бъде приложен Tevimbra. Това лекарство съдържа 1,6 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на всеки ml концентрат. Еднократна инфузия Tevimbra съдържа 32 mg натрий в два флакона по 10 ml. Това количество е еквивалентно на 1,6% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.



### 3. Как се прилага Tevimbra

Tevimbra ще Ви бъде приложен в болница или клиника под наблюдението на лекар с опит в лечението.

- Обичайната доза на Tevimbra е 200 mg, която се прилага чрез интравенозна инфузия (вливане във вена) на всеки 3 седмици.
- Първата доза на Tevimbra ще Ви бъде прилагана като инфузия в продължение на 60 минути. Ако понесете добре първата доза, следващата инфузия може да Ви се приложи в продължение на 30 минути.
- Вашият лекар ще реши от колко цикъла на лечение са необходими за Вас.

#### Ако сте пропуснали доза Tevimbra

- Свържете се веднага с Вашия лекар, за да пренасрочите посещението си.
- Особено важно е да не пропускате доза от това лекарство.

#### Ако сте спрели лечението с Tevimbra

Спиране на Вашето лечение може да спре действието на лекарството. Не спирайте лечението с Tevimbra, преди да сте го обсъдили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с Вашето лечение или с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от нежеланите реакции на Tevimbra може да са сериозни (вижте списъка под „Внимавайте за сериозни нежелани реакции“ в точка 2 на тази листовка). Ако получите някоя от тези сериозни нежелани реакции, **незабавно кажете на Вашия лекар.**

**Следните нежелани реакции са съобщавани при прилагане на Tevimbra самостоятелно:**

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Недостатъчна активност на щитовидната жлеза, което може да причини умора, наддаване на тегло, промени по кожата и окосмяването (хипотиреоидизъм)
- Кашлица
- Обрив
- Сърбеж (пруритус)
- Умора (отпадналост)
- Намален апетит
- Слабост, спонтанно кървене или поява на синини и чести инфекции, повишена температура, втрисане и възпаление на гърлото (анемия)
- Високо ниво в кръвта на билирубин, отпаден продукт от червените кръвни клетки, което може да причини пожълтяване на кожата и очите, и е показателно за чернодробни проблеми
- Повишени нива на чернодробния ензим аспартат аминотрансфераза в кръвта
- Повишени нива на чернодробния ензим аланин аминотрансфераза в кръвта

**Чести** (може да засегнат до 1 на всеки 10 души)

- Пневмония
- Диария
- Гадене
- Спонтанно кървене или поява на синини (тромбоцитопения)
- Чести инфекции, повишена температура, втрисане, възпаление на гърлото или язви в устата поради инфекции (неутропения или лимфопения)

- Неразположение (гадене), повръщане, загуба на апетит, болка в дясната страна на стомаха, пожълтяване на кожата или бялото на очите, сънливост, тъмна на цвят урина, кървене или по-лесна поява на синини от нормалното – възможни симптоми на чернодробни проблеми (хепатит)
- Болка в ставите (артралгия)
- Мускулна болка (миалгия)
- Задух, кашлица или болка в гърдите – възможни симптоми на проблеми с белия дроб (пневмонит)
- Умора, подуване на долната част на шията, болка в предната част на гърлото – възможни симптоми на проблеми с щитовидната жлеза (тиреоидит)
- Повишени нива на захар в кръвта, жажда, сухота в устата, необходимост от по-често уриниране, умора, повишен апетит със загуба на тегло, объркване, гадене, повръщане, дъх с аромат на плодове, затруднено дишане и суха или зачервена кожа – възможни симптоми на хипергликемия
- Умора, объркване, мускулни потрепвания, конвулсии (хипонатриемия)
- Мускулна слабост, мускулни спазми, нарушен сърдечен ритъм (хипокалиемия)
- Свърхактивност на щитовидната жлеза, което може да причини хиперактивност, изпотяване, загуба на тегло и жажда (хипертиреозидизъм)
- Затруднено дишане (диспнея)
- Повишено кръвно налягане (хипертония)
- Рани или язви в устата с възпаление на венците (стоматит)
- Повишени нива на чернодробния ензим алкална фосфатаза в кръвта
- Високи нива на ензима креатин киназа в кръвта
- Високи нива на креатинин в кръвта

#### **Нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 души)

- Промени в количеството или цвета на урината, болка при уриниране, болка в областта на бъбреците – възможни симптоми на проблеми с бъбреците (нефрит)
- Диария или по-чести движения на червата от нормалното, черни, катранени, лепкави изпражнения, кръв или слюз в изпражненията, силна болка или чувствителност в стомаха – възможни симптоми на проблеми с червата (колит)
- Силна болка в горната част на стомаха, гадене, повръщане, повишена температура, чувствителен корем – възможни симптоми на проблеми с панкреаса (панкреатит)
- Високи нива на захар в кръвта, усещане за по-силен глад или жажда от нормалното, по-често уриниране от нормалното – възможни симптоми на захарен диабет
- Мускулна болка, скованост, слабост, болка в областта на гърдите или силна умора – възможни симптоми на мускулни проблеми (миозит)
- Болка в областта на гърдите, учестено или необичайно сърцебиене, задух в покой или по време на активност, задръжка на течности с оток на краката, глезените и стъпалата, умора – възможни симптоми на проблеми със сърдечния мускул (миокардит)
- Болка в ставите, скованост, оток или зачервяване, намалена степен на движение в ставите – възможни симптоми на проблеми със ставите (артрит)
- Зачервяване на очите, болка в очите и оток – възможни симптоми на проблеми, засягащи увеята, слой под бялата част на очната ябълка (увеит)
- Надбъбречна недостатъчност (нарушение, при което надбъбречните жлези не отделят достатъчно количество от определени хормони)
- Възпаление на нервите: симптомите може да включват болка, слабост и парализа на крайниците (синдром на Гилен-Баре)
- Втрисане или треперене, сърбеж или обрив, зачервяване, задух или хрипове, замаяност или повишена температура, които може да се появят по време на инфузията или до 24 часа след нея – възможни симптоми на реакция, свързана с инфузията
- Ниски нива на левкоцити в кръвта
- Високи нива на хемоглобин, калий и натрий в кръвта
- Ниски нива на албумин в кръвта

**Редки** (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 души)

- Болка в гърдите, повишена температура, кашлица, палпитации – възможни симптоми на проблеми, засягащи мембраната около сърцето (перикардит)
- Често главоболие, промени в зрението (намалено зрение или двойно виждане), умора и/или слабост, объркване, понижаване на кръвното налягане, световъртеж – възможни симптоми на проблеми с хипофизната жлеза (хипофизит)
- Сърбяща или лющеща се кожа, кожни язви – възможни симптоми на тежки кожни реакции

**Употребата на Tevimbra трябва да спре и трябва да се потърси незабавно медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:**

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

- Червеникави, ненадигнати, мишенopodobни или кръгли петна по туловището, често с централно разположени мехури, лющеща се кожа, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите. Тези сериозни кожни обриви може да бъдат предшествани от висока температура и грипоподобни симптоми (SJS или TEN)

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Tevimbra**

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра са отговорни за съхраняването на това лекарство и за правилното изхвърляне на неизползвания продукт. Следващата информация е предназначена за медицинските специалисти.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Tevimbra не съдържа консерванти. Демонстрирана е химичната и физичната стабилност в периода на използване до 24 часа на 2°C до 8°C. Тези 24 часа включват съхранението на разрежения разтвор в хладилник (2°C до 8°C) за не повече от 20 часа, времето за достигане до стайна температура (25°C или по-ниска) и времето за завършване на инфузията в рамките на 4 часа.

От микробиологична гледна точка, освен ако използваният метод за разреждане изключва риска от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение при употреба са отговорност на потребителя. Разреженият разтвор не трябва да се замразява.

Не съхранявайте неизползаното количество инфузионен разтвор за повторна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Tevimbra**

- Активно вещество: тислелизумаб. Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 10 mg тислелизумаб.
- Всеки флакон съдържа 100 mg тислелизумаб в 10 ml концентрат.

Други съставки: натриев цитрат дихидрат (вижте точка 2 “Tevimbra съдържа натрий”), лимонена киселина монохидрат, L- хистидинов хидрохлорид монохидрат, L- хистидин, трехалоза дихидрат, полисорбат 20 и вода за инжекции.

### **Как изглежда Tevimbra и какво съдържа опаковката**

Tevimbra концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълтеникав разтвор.

Tevimbra е наличен в опаковки, съдържащи 1 флакон и в групови опаковки, съдържащи 2 (2 опаковки с 1) флакона.

### **Притежател на разрешението за употреба**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Ирландия

Тел: +353 1 566 7660

Имейл: [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

### **Производител**

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Испания

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nuremberg

Германия

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

## **Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

Флаконите Tevimbra са само за еднократна употреба. Всеки флакон съдържа 100 mg тислелизумаб.

Разреденият разтвор за инфузия трябва да се приготви от медицински специалист при използване на асептична техника.

### **Приготвяне на разтвор за инфузия**

- За всяка доза са необходими два флакона Tevimbra.
- Извадете флаконите от хладилника, като внимавате да не ги разклащате.
- Проверете визуално всеки флакон за наличие на видими частици или промяна в цвета преди приложение. Концентратът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълтеникав разтвор. Не използвайте флакон, ако разтворът е мътен, или ако има видими частици или промяна в цвета.
- Обърнете флаконите внимателно без да ги разклащате. Изтеглете разтвора от двата флакона (общо 200 mg в 20 ml) в спринцовка и го прехвърлете в сак за интравенозна инфузия, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да пригответе разреден разтвор с крайна концентрация, варираща от 2 до 5 mg/ml. Смесете разредения разтвор с внимателно обръщане, за да избегнете образуване на пяна или излишно разклащане на разтвора.

### **Приложение**

- Приложете разредения разтвор на Tevimbra чрез инфузия посредством интравенозна система, снабдена със стерилен, непирогенен, вграден или добавен филтър от 0,2 микрона или 0,22 микрона с ниско свързване на протеини с площ на повърхността приблизително 10 cm<sup>2</sup>.
- Първата инфузия трябва да се приложи в продължение на 60 минути. Ако се понесе добре, следващите инфузии може да се прилагат в продължение на 30 минути.
- Не трябва да се прилагат други лекарствени продукти през същата инфузионна система.
- Tevimbra не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или еднократна болус инжекция.
- Tevimbra не съдържа консерванти. Демонстрирана е химичната и физичната стабилност в периода на използване до 24 часа на 2°C до 8°C. Тези 24 часа включват съхранението на разредения разтвор в хладилник (2°C до 8°C) за не повече от 20 часа, времето за достигане до стайна температура (25°C или по-ниска) и времето за завършване на инфузията в рамките на 4 часа. От микробиологична гледна точка, освен ако използваният метод за разреждане изключва риска от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение при употреба са отговорност на потребителя.
- Разреденият разтвор не трябва да се замразява.
- Изхвърлете всяко неизползвано количество, останало във флакона.
- В края на инфузията, интравенозната система трябва да се промие.
- Флаконите Tevimbra са само за еднократно приложение.