

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tevimbra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg tislelizumaba.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

Tislelizumab je humanizirano imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo proizvedeno Fc-inženjeringom u rekombinantnim stanicama jajnika kineskog hrčka.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 0,069 mmol (ili 1,6 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina.

Otopina ima pH od otprilike 6,5 i osmolalnost od otprilike 270 do 330 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rak pločastih stanica jednjaka (engl. *oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC*)

Tevimbra je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pločastih stanica jednjaka nakon prethodne kemoterapije na bazi platine.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Tevimbra mora započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u liječenju raka.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Tevimbra je 200 mg primijenjeno intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna.

Trajanje liječenja

Bolesnike je potrebno liječiti lijekom Tevimbra do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Odgađanje ili prekid doziranja (vidjeti i dio 4.4)

Ne preporučuju se nikakva smanjenja doze lijeka Tevimbra kao monoterapije. Primjenu lijeka Tevimbra je potrebno privremeno ili trajno prekinuti kako je opisano u Tablici 1.

Detaljne smjernice za zbrinjavanje imunološki posredovanih nuspojava opisane su u dijelu 4.4.

Tablica 1 Preporučene prilagodbe liječenja za lijek Tevimbra

Imunološki posredovane nuspojave	Težina ¹	Prilagodba liječenja lijekom Tevimbra
Pneumonitis	2. stupanj	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	Rekurentni 2. stupanj; 3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti ³
Hepatitis	ALT ili AST > 3 do 8 x GGN ili ukupni bilirubin > 1,5 do 3 x GGN	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	ALT ili AST > 8 x GGN ili ukupni bilirubin > 3 x GGN	Trajno prekinuti ³
Osip	3. stupanj	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	4. stupanj	Trajno prekinuti ³
Teške kožne nuspojave (engl. <i>severe cutaneous adverse reactions</i> , SCAR)	Sumnja na SCAR, uključujući SJS ili TEN	Privremeno prekinuti ^{2,3} Kod sumnje na SJS ili TEN, ne nastaviti osim ako nije isključen SJS/TEN u konzultaciji s odgovarajućim specijalistom.
	Potvrđeni SCAR, uključujući SJS ili TEN	Trajno prekinuti
Kolitis	2. ili 3. stupanj	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	Rekurentni 3. stupanj; 4. stupanj	Trajno prekinuti ³
Miozitis/rabdomioliza	2. ili 3. stupanj	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	Rekurentni 3. stupanj; 4. stupanj	Trajno prekinuti ³
Hipotireoza	2., 3. ili 4. stupanj	Hipotireoza se može liječiti nadomjesnom terapijom bez prekida liječenja.
Hipertireoza	3. ili 4. stupanj	Privremeno prekinuti ² Za 3. ili 4. stupanj koji se popravio do ≤ 2. stupnja i kontrolira se antitireoidnom terapijom, ako je indicirano može se razmotriti nastavak primjene lijeka Tevimbra nakon postupnog smanjenja doze kortikosteroida. U suprotnom je potrebno prekinuti liječenje.
Adrenalna insuficijencija	2. stupanj	Razmotriti privremeni prekid terapije dok se ne postigne kontrola HNL-om.
	3. ili 4. stupanj	Privremeno prekinuti ³ Za 3. ili 4. stupanj koji se popravio do ≤ 2. stupnja i kontrolira se HNL-om, ako je indicirano nastavak primjene lijeka Tevimbra može se razmotriti nakon postupnog smanjenja doze kortikosteroida. U suprotnom je potrebno prekinuti liječenje. ³

Hipofizitis	2. stupanj	Razmotriti privremeni prekid liječenja dok se ne postigne kontrola HNL-om.
	3. ili 4. stupanj	Privremeno prekinuti ^{2,3} Za 3. ili 4. stupanj koji se popravio do ≤ 2. stupnja i kontrolira se HNL-om, ako je indicirano nastavak primjene lijeka Tevimbra može se razmotriti nakon postupnog smanjenja doze kortikosteroida. U suprotnom je potrebno prekinuti liječenje. ³
Šećerna bolest tipa 1	Šećerna bolest tipa 1 povezana s hiperglikemijom ≥ 3. stupnja (glukoza > 250 mg/dl ili > 13,9 mmol/l) ili povezana s ketoacidozom	Privremeno prekinuti Za 3. ili 4. stupanj koji se popravio do ≤ 2. stupnja inzulinskom terapijom, ako je indicirano nastavak primjene lijeka Tevimbra može se razmotriti nakon postizanja metaboličke kontrole. U suprotnom je potrebno prekinuti liječenje.
Nefritis s poremećajem funkcije bubrega	2. stupanj (kreatinin > 1,5 do 3 x početni ili > 1,5 do 3 x GGN)	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	3. stupanj (kreatinin > 3 x početni ili > 3 do 6 x GGN) ili 4. stupanj (kreatinin > 6 x GGN)	Trajno prekinuti ³
Miokarditis	2., 3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti ³
Neurološke toksičnosti	2. stupanj	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti ³
Pankreatitis	Pankreatitis 3. stupnja ili povišenje serumske razine amilaze ili lipaze 3. ili 4. stupnja (> 2 x GGN)	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	4. stupanj	Trajno prekinuti ³
Ostale imunološki posredovane nuspojave	3. stupanj	Privremeno prekinuti ^{2,3}
	Rekurentni 3. stupanj; 4. stupanj	Trajno prekinuti ³
Ostale nuspojave		
Reakcije povezane s infuzijom	1. stupanj	Razmotriti premedikaciju za profilaksu reakcija na sljedeće infuzije. Smanjiti brzinu infuzije za 50 %.
	2. stupanj	Privremeno prekinuti infuziju. Nastaviti infuziju ako se povuče ili smanji do 1. stupnja te usporiti brzinu infuzije za 50 %.
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti
<p>ALT = alanin aminotransferaza, AST = aspartat aminotransferaza, HNL= hormonsko nadomjesno liječenje, SJS = Stevens-Johnsonov sindrom, TEN = toksična epidermalna nekroliza, GGN = gornja granica normale</p> <p>¹ Stupnjevi toksičnosti su u skladu sa Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak verzija 4.0 (engl. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, NCI-CTCAE v4.0). Stupanj hipofizitisa je u skladu s NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Nastaviti u bolesnika s potpunim ili djelomičnim povlačenjem (0. do 1. stupanj) nakon postupnog smanjenja doze kortikosteroida tijekom najmanje 1 mjeseca. Trajno prekinuti ako ne dođe do potpunog ili djelomičnog povlačenja unutar 12 tjedana od uvođenja kortikosteroida ili kod nemogućnosti smanjenja prednizona na ≤ 10 mg/dan (ili ekvivalent) unutar 12 tjedana od uvođenja kortikosteroida.</p> <p>³ Preporučuje se početna doza od 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalent nakon čega slijedi postupno smanjenje na ≤ 10 mg/dan (ili ekvivalent) tijekom najmanje 1 mjesec, osim u slučaju pneumonitisa, gdje se preporučuje početna doza od 2 do 4 mg/kg/dan.</p>		

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tevimbra u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Podaci od bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega previše su ograničeni da bi se mogle dati preporuke o doziranju u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Podaci od bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre previše su ograničeni da bi se mogle dati preporuke o doziranju u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Tevimbra je namijenjen samo za intravensku primjenu. Primjenjuje se kao infuzija i ne smije se primjenjivati kao brza intravenska ili jednokratna bolus injekcija. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Prvu je infuziju potrebno primijeniti tijekom razdoblja od 60 minuta. Ako se to dobro podnosi, sljedeće se infuzije mogu primjenjivati tijekom razdoblja od 30 minuta. Infuzija se daje putem intravenske linije koja sadrži sterilni, nepirogeni, ugrađeni (*in-line*) ili pričvrtni (*add-on*) filter male sposobnosti vezanja proteina, veličine 0,2 ili 0,22 mikrona.

Drugi se lijekovi ne smiju miješati ili istodobno primjenjivati kroz istu cijev za infuziju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Kartica za bolesnika

Bolesnici koji se liječe lijekom Tevimbra moraju dobiti Karticu za bolesnika kako bi bili obaviješteni o rizicima imunološki posredovanih nuspojava tijekom terapije lijekom Tevimbra (vidjeti i uputu o lijeku).

Liječnik koji propisuje lijek mora s bolesnikom razgovarati o rizicima imunološki posredovanih nuspojava tijekom terapije lijekom Tevimbra.

Imunološki posredovane nuspojave

Tijekom liječenja tislelizumabom zabilježene su imunološki posredovane nuspojave, uključujući i smrtne slučajeve (vidjeti dio 4.8). Većina tih događaja popravila se uz privremeni prekid primjene tislelizumaba, primjenu kortikosteroida i/ili suportivno liječenje. Imunološki posredovane nuspojave bile su zabilježene i nakon posljednje doze tislelizumaba. Imunološki posredovane nuspojave koje zahvaćaju više od jednog tjelesnog sustava mogu se razviti istodobno.

U slučaju sumnje na imunološki posredovane nuspojave potrebno je osigurati adekvatnu evaluaciju kako bi se potvrdila etiologija ili isključile druge etiologije, uključujući infekciju. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je privremeno prekinuti primjenu tislelizumaba i primijeniti kortikosteroide (vidjeti dio 4.2). Na temelju ograničenih podataka iz kliničkih ispitivanja može se razmotriti primjena drugih sistemskih immunosupresiva u bolesnika čije se imunološki posredovane nuspojave ne kontroliraju primjenom kortikosteroida (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Nakon poboljšanja do ≤ 1 . stupnja potrebno je započeti postupno smanjenje doze kortikosteroida te ga nastaviti tijekom najmanje 1 mjesec.

Imunološki posredovani pneumonitis

Imunološki posredovani pneumonitis, uključujući smrtne slučajeve, zabilježen je u bolesnika koji su primali tislelizumab. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma pneumonitisa. Bolesnike u kojih se sumnja na pneumonitis potrebno je evaluirati radiografskim snimanjem te isključiti infektivne ili s bolešću povezane etiologije.

Bolesnike s imunološki posredovanim pneumonitisom potrebno je zbrinuti prema prilagodabama liječenja kako je preporučeno u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Imunološki posredovani hepatitis

Imunološki posredovani hepatitis, uključujući smrtne slučajeve, zabilježen je u bolesnika koji su liječeni tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma hepatitisa i promjena jetrene funkcije. Testove jetrene funkcije treba obaviti na početku te periodički tijekom liječenja.

Bolesnike s imunološki posredovanim hepatitisom potrebno je zbrinuti prema prilagodabama liječenja kako je preporučeno u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Imunološki posredovane kožne reakcije

Imunološki posredovani kožni osip ili dermatitis zabilježeni su u bolesnika koji su primali tislelizumab. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih sumnji na kožne reakcije te je potrebno isključiti druge uzroke. Ovisno o težini kožnih nuspojava, primjenu tislelizumaba je potrebno privremeno ili trajno prekinuti kako je preporučeno u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Zabilježeni su slučajevi teških kožnih nuspojava (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), uključujući multiformni eritem (EM), Stevens-Johnson sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), od kojih su neki bili s fatalnim ishodom, u bolesnika koji su primali tislelizumab (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova ili simptoma SCAR-a (npr. prodrom vrućice, simptomi nalik gripu, mukozne lezije ili progresivni kožni osip) te je potrebno isključiti druge uzroke. U slučaju sumnje na SCAR, primjenu tislelizumaba je potrebno privremeno prekinuti i bolesnika uputiti na specijaliziranu skrb radi procjene i liječenja. Ako se potvrdi SCAR, tislelizumab je potrebno trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Imunološki posredovani kolitis

Imunološki posredovani kolitis, često povezan s proljevom, zabilježen je u bolesnika koji su liječeni tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma kolitisa. Potrebno je isključiti infektivne i s bolešću povezane etiologije.

Bolesnike s imunološki posredovanim kolitisom potrebno je zbrinuti prema prilagodabama liječenja kako je preporučeno u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Imunološki posredovane endokrinopatije

Imunološki posredovane endokrinopatije, uključujući poremećaje štitnjače, adrenalnu insuficijenciju, hipofizitis i šećernu bolest tipa 1, zabilježene su u bolesnika koji su liječeni tislelizumabom. Za njih bi moglo biti potrebno suportivno liječenje ovisno o specifičnom endokrinom poremećaju. Dugoročno hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) moglo bi biti nužno u slučajevima imunološki posredovanih endokrinopatija.

Bolesnike s imunološki posredovanim endokrinopatijama potrebno je zbrinuti prema prilagodbama liječenja kako je preporučeno u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Poremećaji štitnjače

Poremećaji štitnjače, uključujući tireoiditis, hipotireozu i hipertireozu, zabilježeni su u bolesnika liječenih tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti (na početku liječenja, periodički tijekom liječenja i prema indikacijama na temelju kliničke procjene) zbog mogućih promjena funkcije štitnjače te kliničkih znakova i simptoma poremećaja štitnjače. Hipotireoza se može zbrinuti HNL-om bez prekida liječenja i bez kortikosteroida. Hipertireoza se može liječiti simptomatski (vidjeti dio 4.2).

Adrenalna insuficijencija

Adrenalna insuficijencija zabilježena je u bolesnika liječenih tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma adrenalne insuficijencije. Potrebno je razmotriti praćenje adrenalne funkcije i razina hormona. Kortikosteroidi i HNL se trebaju primjenjivati prema kliničkim indikacijama (vidjeti dio 4.2).

Hipofizitis

Hipofizitis je zabilježen u bolesnika liječenih tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma hipofizitisa/hipopituitarizma. Potrebno je razmotriti praćenje funkcije hipofize i razina hormona. Kortikosteroidi i HNL se trebaju primjenjivati prema kliničkim indikacijama (vidjeti dio 4.2).

Šećerna bolest tipa 1

Šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu, zabilježena je u bolesnika liječenih tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće hiperglikemije te drugih znakova i simptoma šećerne bolesti. Za šećernu bolest tipa 1 primjenjuje se inzulin. U bolesnika s teškom hiperglikemijom ili ketoacidozom (≥ 3 . stupnja), primjenu tislelizumaba je potrebno privremeno prekinuti te primijeniti antihiperglikemijsku terapiju (vidjeti dio 4.2). Liječenje tislelizumabom može se nastaviti kad se postigne metabolička kontrola.

Imunološki posredovani nefritis s poremećajem funkcije bubrega

Imunološki posredovani nefritis s poremećajem funkcije bubrega zabilježen je u bolesnika liječenih tislelizumabom. Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih promjena bubrežne funkcije (povišenje vrijednosti serumskog kreatinina) te je potrebno isključiti ostale razloge poremećaja funkcije bubrega.

Bolesnike s imunološki posredovanim nefritsom s poremećajem funkcije bubrega potrebno je zbrinjivati prema prilagodbama liječenja kako je preporučeno u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Ostale imunološki posredovane nuspojave

Ostale klinički važne imunološki posredovane nuspojave bile su zabilježene uz tislelizumab: miozitis, miokarditis, artritis, reumatska polimialgija, perikarditis i Guillain-Barréov sindrom (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike s ostalim imunološki posredovanim nuspojavama potrebno je zbrinuti prema prilagodbama liječenja kako je preporučeno u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Odbacivanje presatka solidnog organa

Odbacivanje presatka solidnog organa zabilježeno je nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su se liječili PD-1 inhibitorima. Liječenje tislelizumabom moglo bi povećati rizik od odbacivanja kod primatelja presatka solidnog organa. U tih je bolesnika potrebno razmotriti koristi liječenja tislelizumabom naspram rizika mogućeg odbacivanja organa.

Reakcije povezane s infuzijom

Teške reakcije povezane s infuzijom (3. stupnja ili više) zabilježene su u bolesnika koji su primali lijek tislelizumab kao monoterapiju (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma reakcija povezanih s infuzijom.

Reakcije povezane s infuzijom zbrinjavaju se kako je preporučeno u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici isključeni iz kliničkih ispitivanja

Bolesnici s bilo kojim od sljedećih stanja bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja: početno ECOG funkcionalno stanje 2 ili više; aktivne metastaze u mozgu ili leptomeningealne metastaze; aktivna autoimuna bolest ili anamneza autoimune bolesti koja može recidivirati; bilo koja bolest koja zahtijeva sistemsko liječenje ili kortikosteroidima (> 10 mg/dan prednizona ili ekvivalent) ili drugim imunosupresivima unutar 14 dana prije ispitivanog liječenja; aktivni ili neliječeni HIV; neliječeni nositelji hepatitisa B ili hepatitisa C; intersticijska bolest pluća u anamnezi; primjena živog cjepiva unutar 14 dana prije ispitivanog liječenja; infekcija koja zahtijeva sistemsku terapiju unutar 14 dana prije ispitivanog liječenja; anamneza teške preosjetljivosti na drugo monoklonsko protutijelo. U nedostatku podataka, tislelizumab se treba primjenjivati oprezno u tim populacijama nakon pažljivog razmatranja potencijalnih koristi/rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Bolesnici na prehrani s kontroliranim unosom natrija

Jedan ml ovog lijeka sadrži 0,069 mmol (ili 1,6 mg) natrija. Ovaj lijek sadrži 16 mg natrija po bočici od 10 ml, što odgovara 0,8 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tislelizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo, čiji se klirens iz krvotoka odvija putem katabolizma. Zbog toga nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja interakcija. Budući da se monoklonska protutijela ne metaboliziraju citokrom P450 (CYP) enzimima ili drugim enzimima koji metaboliziraju lijekove, ne očekuje se da će inhibicija ili indukcija ovih enzima istodobno primijenjenim lijekovima utjecati na farmakokinetiku tislelizumaba.

Potrebno je izbjegavati primjenu sistemskih kortikosteroida i drugih imunosupresiva na početku, prije uvođenja tislelizumaba, osim fizioloških doza sistemskih kortikosteroida (10 mg/dan prednizona ili ekvivalent), zbog njihovog potencijalnog ometanja farmakodinamičke aktivnosti i djelotvornosti. Međutim, sistemski kortikosteroidi i drugi imunosupresivi mogu se koristiti nakon početka primjene tislelizumaba za liječenje imunološki posredovanih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivnog potencijala / Kontracepcija

Tislelizumab se ne smije primjenjivati u žena reproduktivnog potencijala koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju osim ako ženino kliničko stanje ne zahtijeva liječenje tislelizumabom. Žene reproduktivnog potencijala trebaju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju (metode koje rezultiraju stopama trudnoće koje su manje od 1 %) za vrijeme liječenja te još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze tislelizumaba.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni tislelizumaba u trudnica. Na temelju mehanizma djelovanja, tislelizumab može naškoditi plodu kada se primjenjuje trudnici.

Reproduktivna ispitivanja u životinja nisu provedena s tislelizumabom. Međutim, u mišjim modelima trudnoće pokazalo se da blokiranje PD-1/PD-L1 signalizacije poremeti toleranciju na plod i dovodi do povećanog gubitka ploda.

Za ljudske IgG4 (imunoglobuline) poznato je da prelaze placentalnu barijeru. Stoga tislelizumab, budući da je varijanta IgG4, ima potencijal da se prenese s majke na plod u razvoju. Žene je potrebno upozoriti na mogući rizik za plod.

Tislelizumab se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje tislelizumabom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tislelizumab u majčino mlijeko. Njegovi učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad i na stvaranje mlijeka također nisu poznati.

Zbog potencijala za ozbiljne nuspojave kod dojene novorođenčadi/dojenčadi uzrokovane lijekom Tevimbra, ženama treba savjetovati da ne doje tijekom liječenja te najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Tevimbra.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o mogućim učincima tislelizumaba na plodnost. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne ili razvojne toksičnosti s tislelizumabom. Na temelju 3-mjesečnog ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, nije bilo zamjetnih učinaka na muške i ženske reproduktivne organe u cynomolgus majmuna kada se tislelizumab davao u dozama od 3, 10 ili 30 mg/kg svaka 2 tjedna tijekom 13 tjedana (7 primijenjenih doza) (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tevimbra malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih je bolesnika zabilježen umor nakon primjene tislelizumaba (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost tislelizumaba kao monoterapije temelji se na objedinjenim podacima 1534 bolesnika s raznim vrstama tumora koji su primali 200 mg tislelizumaba svaka 3 tjedna. Najčešća nuspojava bila je anemija (29,2 %). Najčešće nuspojave 3./4. stupnja bile su anemija (5,0 %) i pneumonija (4,2 %). U 1,17 % bolesnika razvile su se nuspojave koje su dovele do smrti. Nuspojave koje su dovele do smrti bile su pneumonija (0,78 %), hepatitis (0,13 %), pneumonitis (0,07 %), dispneja (0,07 %), smanjeni apetit (0,07 %) i trombocitopenija (0,07 %). Od 1534 bolesnika, 40,1 % je bilo izloženo tislelizumabu dulje od 6 mjeseci, a 22,2 % bilo je izloženo dulje od 12 mjeseci.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u objedinjenom skupu podataka za bolesnike koji su liječeni lijekom Tevimbra kao monoterapijom (n = 1534) prikazane su u Tablici 2. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 Nuspojave uz lijek Tevimbra kao monoterapija (N=1534)

Nuspojave	Kategorija učestalosti (svi stupnjevi)
Infekcije i infestacije	
Pneumonija ¹	Često*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Anemija ²	Vrlo često
Trombocitopenija ³	Često*
Neutropenija ⁴	Često
Limfopenija ⁵	Često
Endokrini poremećaji	
Hipotireoza ⁶	Vrlo često
Hipertireoza ⁷	Često
Tireoiditis ⁸	Često
Adrenalna insuficijencija ⁹	Manje često
Hipofizitis ¹⁰	Rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Hiperglikemija ¹¹	Često
Hiponatrijemija ¹²	Često
Hipokalijemija ¹³	Često
Šećerna bolest ¹⁴	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	
Guillain-Barréov sindrom	Manje često**
Poremećaji oka	
Uveitis ¹⁵	Manje često
Srčani poremećaji	
Miokarditis ¹⁶	Manje često
Perikarditis	Rijetko
Krvožilni poremećaji	
Hipertenzija ¹⁷	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Kašalj	Vrlo često
Dispneja	Često*
Pneumonitis ¹⁸	Često*
Poremećaji probavnog sustava	
Mučnina	Često
Proljev ¹⁹	Često
Stomatitis ²⁰	Često
Pankreatitis ²¹	Manje često
Kolitis ²²	Manje često
Poremećaji jetre i žuči	
Hepatitis ²³	Često*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Osip ²⁴	Vrlo često
Pruritus	Vrlo često
Teške kožne reakcije ²⁵	Rijetko
Stevens Johnsonov sindrom ²⁶	Nepoznato
Toksična epidermalna nekroliza ²⁶	Nepoznato*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Artralgija	Često
Mialgija	Često
Miozitis ²⁷	Manje često
Artritis ²⁸	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nefritis ²⁹	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Umor ³⁰	Vrlo često
Smanjeni apetit	Vrlo često*
Pretrage	
Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	Vrlo često
Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	Vrlo često
Povišene vrijednosti bilirubina u krvi ³¹	Vrlo često
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	Često
Povišene vrijednosti kreatinina u krvi	Često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Reakcija povezana s infuzijom ³²	Manje često
¹ Pneumonija uključuje preporučene pojmove pneumonija, infekcija donjeg dijela dišnog sustava, bakterijska infekcija donjeg dijela dišnog sustava, bakterijska pneumonija, gljivična pneumonija i pneumonija uzrokovana s <i>Pneumocystis jirovecii</i> . ² Anemija uključuje preporučene pojmove anemija i snižene vrijednosti hemoglobina. ³ Trombocitopenija uključuje preporučene pojmove trombocitopenija i smanjeni broj trombocita. ⁴ Neutropenija uključuje preporučene pojmove neutropenija i smanjeni broj neutrofila. ⁵ Limfopenija uključuje preporučene pojmove limfopenija, smanjeni broj limfocita i smanjeni postotak limfocita. ⁶ Hipotireoza uključuje preporučene pojmove hipotireoza, snižene vrijednosti slobodnog tiroksina, snižene vrijednosti slobodnog trijodtironina, snižene vrijednosti trijodtironina, primarna hipotireoza i snižene vrijednosti tiroksina. ⁷ Hipertireoza uključuje preporučene pojmove hipertireoza, snižena razina u krvi hormona koji stimulira štitnjaču, povišene vrijednosti slobodnog trijodtironina, povišene vrijednosti slobodnog tiroksina, povišene vrijednosti tiroksina i povišene vrijednosti trijodtironina. ⁸ Tireoiditis uključuje preporučene pojmove tireoiditis, autoimuni tireoiditis i subakutni tireoiditis. ⁹ Adrenalna insuficijencija uključuje preporučene pojmove adrenalna insuficijencija i sekundarna adrenokortikalna insuficijencija. ¹⁰ Hipofizitis uključuje preporučeni pojam hipopituitarizam. ¹¹ Hiperglikemija uključuje preporučene pojmove hiperglikemija i povišene vrijednosti glukoze u krvi. ¹² Hiponatrijemija uključuje preporučene pojmove hiponatrijemija i snižene vrijednosti natrija u krvi. ¹³ Hipokalijemija uključuje preporučene pojmove hipokalijemija i snižene vrijednosti kalija u krvi. ¹⁴ Šećerna bolest uključuje preporučene pojmove šećerna bolest, šećerna bolest tipa 1 i latentna autoimuna šećerna bolest u odrasloj dobi. ¹⁵ Uveitis uključuje preporučene pojmove uveitis i iritis. ¹⁶ Miokarditis uključuje preporučene pojmove miokarditis, imunološki posredovani miokarditis i autoimuni miokarditis. ¹⁷ Hipertenzija uključuje preporučene pojmove hipertenzija, povišeni krvni tlak i esencijalna hipertenzija. ¹⁸ Pneumonitis uključuje preporučene pojmove pneumonitis, imunološki posredovana bolest pluća, intersticijska bolest pluća i organizirajuća pneumonija. ¹⁹ Proljev uključuje preporučene pojmove proljev i učestalo pražnjenje crijeva. ²⁰ Stomatitis uključuje preporučene pojmove stomatitis, ulkusi u ustima i aftozni ulkus. ²¹ Pankreatitis uključuje preporučene pojmove povišene vrijednosti amilaze, povišene vrijednosti lipaze, pankreatitis i akutni pankreatitis.	

22	Kolitis uključuje preporučene pojmove kolitis i imunološki posredovani enterokolitis.
23	Hepatitis uključuje preporučene pojmove hepatitis, poremećaj jetrene funkcije, imunološki posredovani hepatitis, ozljeda jetre i autoimuni hepatitis.
24	Osip uključuje preporučene pojmove osip, makulopapularni osip, ekcem, eritematozni osip, dermatitis, alergijski dermatitis, papularni osip, urtikarija, eritem, ekfolijacija kože, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, makularni osip, psorijaza, pustularni osip, akneiformni dermatitis, pruritični osip, lihenoidna keratoza, dermatitis šaka, imunološki posredovani dermatitis, folikularni osip, akutna febrilna neutrofilna dermatoza, nodozni eritem i pemfigoid.
25	Teška kožna reakcija uključuje preporučeni pojam multiformni eritem.
26	Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet.
27	Miozitis uključuje preporučene pojmove miozitis i imunološki posredovani miozitis.
28	Artritis uključuje preporučene pojmove artritis i imunološki posredovani artritis.
29	Nefritis uključuje preporučene pojmove nefritis, fokalna segmentalna glomeruloskleroza i imunološki posredovani nefritis.
30	Umor uključuje preporučene pojmove umor, astenija, malaksalost i letargija.
31	Povišene vrijednosti bilirubina u krvi uključuje preporučene pojmove povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti konjugiranog bilirubina, povišene vrijednosti nekonjugiranog bilirubina u krvi i hiperbilirubinemija.
32	Reakcija povezana s infuzijom uključuje preporučene pojmove reakcija povezana s infuzijom i reakcija preosjetljivosti povezana s infuzijom.
	*uključujući smrtno ishode
	**učestalost na temelju ispitivanja izvan populacije na monoterapiji

Opis odabranih nuspojava

Podaci u nastavku odražavaju informacije o značajnim nuspojavama tislelizumaba kao monoterapije u kliničkim ispitivanjima.

Imunološki posredovani pneumonitis

U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, imunološki posredovani pneumonitis razvio se u 4,3 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,3 %), 2. stupnja (2,0 %), 3. stupnja (1,5 %), 4. stupnja (0,3 %) i 5. stupnja (0,2 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 3,2 mjeseca (raspon: 1,0 dan do 16,5 mjeseci), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 6,1 mjesec (raspon: 1,0+ dan do 22,8+ mjeseci). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Tislelizumab je trajno prekinut u 1,8 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 1,8 % bolesnika. Pneumonitis se povukao u 45,5 % bolesnika.

U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, pneumonitis se češće razvio u bolesnika koji su imali prethodno zračenje toraksa u anamnezi (6,3 %) nego u bolesnika koji nisu primili prethodno zračenje toraksa (2,8 %).

Imunološki posredovani hepatitis

U bolesnika koji su primali tislelizumab kao monoterapiju, imunološki posredovani hepatitis razvio se u 1,7 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,1 %), 2. stupnja (0,5 %), 3. stupnja (0,9 %), 4. stupnja (0,1 %) i 5. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 31,0 dan (raspon: 8,0 dana do 13,1 mjeseci), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 2,0 mjeseca (raspon: 1,0+ dan do 37,9+ mjeseci). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Tislelizumab je trajno prekinut u 0,4 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 1,0 % bolesnika s imunološki posredovanim hepatitisom. Hepatitis se povukao u 50,0 % bolesnika.

Imunološki posredovane kožne nuspojave

U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, imunološki posredovane kožne nuspojave razvile su se u 1,8 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,4 %), 2. stupnja (0,8 %), 3. stupnja (0,3 %) i 4. stupnja (0,3 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 2,5 mjeseci (raspon: 7,0 dana do 11,6 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 11,4 mjeseci (raspon: 4,0 dana do 34,0+ mjeseca). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Tislelizumab je trajno prekinut u 0,3 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,5 % bolesnika. Kožne nuspojave su se povukle u 51,9 % bolesnika.

Iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi SJS-a i TEN-a, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Imunološki posredovani kolitis

U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, imunološki posredovani kolitis razvio se u 0,7 % bolesnika, uključujući događaje 2. stupnja (0,6 %) i 3. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 6,0 mjeseci (raspon: 12,0 dana do 14,4 mjeseci), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 28,0 dana (raspon: 9,0 dana do 3,6 mjeseci). Tislelizumab nije trajno prekinut ni u jednog bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,6 % bolesnika. Kolitis se povukao u 81,8 % bolesnika.

Imunološki posredovani miozitis/rabdomioliza

U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, imunološki posredovani miozitis/rabdomioliza javili su se u 0,9 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,2 %), 2. stupnja (0,3 %), 3. stupnja (0,3 %) i 4. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 1,8 mjeseci (raspon: 15,0 dana do 17,6 mjeseci), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 2,1 mjesec (raspon: 5,0 dana do 11,2+ mjeseca). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Tislelizumab je trajno prekinut u 0,2 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,7 % bolesnika. Miozitis/rabdomioliza se povukla u 57,1 % bolesnika.

Imunološki posredovane endokrinopatije

Poremećaji štitnjače

Hipotireoza:

U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, hipotireoza se razvila u 7,6 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (1,4 %), 2. stupnja (6,1 %) i 4. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 3,7 mjeseci (raspon: 0 dana do 16,6 mjeseci), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 15,2 mjeseci (raspon: 12,0 dana do 28,6+ mjeseci). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Tislelizumab nije trajno prekinut ni u jednog bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,4 % bolesnika. Hipotireoza se povukla u 31,9 % bolesnika.

Hipertireoza:

U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, hipertireoza se razvila u 0,6 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,1 %) i 2. stupnja (0,3 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 31,0 dan (raspon: 19,0 dana do 14,5 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 1,4 mjeseca (raspon: 22,0 dana do 4,0+ mjeseca). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Tislelizumab je trajno prekinut u 0,1 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno nije prekinuto ni u jednog bolesnika. Hipertireoza se povukla u 80,0 % bolesnika.

Tireoiditis:

U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, tireoiditis se razvio u 0,8 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,2 %) i 2. stupnja (0,6 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 2,0 mjeseca (raspon: 20,0 dana do 20,6 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja nije se mogao odrediti temeljem trenutno dostupnih podataka (raspon: 22,0 dana do 23,1+ mjeseci). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Tislelizumab nije trajno prekinut ni u jednog bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,1 % bolesnika. Tireoiditis se povukao u 16,7 % bolesnika.

Adrenalna insuficijencija

U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, adrenalna insuficijencija razvila se u 0,3 % bolesnika, uključujući događaje 2. stupnja (0,1 %), 3. stupnja (0,1 %) i 4. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 3,1 mjesec (raspon: 1,3 mjeseca do 11,6 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja nije se mogao odrediti na temelju trenutno dostupnih podataka (raspon: 1,0 mjesec do 6,5+ mjeseci). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Tislelizumab nije trajno prekinut ni u jednog bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,2 % bolesnika. Adrenalna insuficijencija se povukla u 25,0 % bolesnika.

Hipofizitis

U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, hipopituitarizam (2. stupnja) se razvio u 0,1 % bolesnika.

Šećerna bolest tipa 1

U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, šećerna bolest tipa 1 razvila se u 0,4 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,1 %) i 3. stupnja (0,3 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 2,5 mjeseci (raspon: 33,0 dana do 13,8 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja nije se mogao odrediti temeljem trenutno dostupnih podataka (raspon: 4,0 dana do 19,9+ mjeseci). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Tislelizumab je trajno prekinut u 0,1 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,1 % bolesnika. Šećerna bolest tipa 1 povukla se u 16,7 % bolesnika.

Imunološki posredovani nefritis i poremećaj funkcije bubrega

U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, imunološki posredovani nefritis i poremećaj funkcije bubrega razvili su se u 0,7 % bolesnika, uključujući događaje 2. stupnja (0,3 %), 3. stupnja (0,2 %), 4. stupnja (0,1 %) i 5. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 1,2 mjeseca (raspon: 3,0 dana do 5,8 mjeseci). Medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 1,9 mjeseci (raspon: 3,0+ dana do 16,2+ mjeseci). + označava cenzurirano opažanje, s događajima koji su bili u tijeku u vrijeme analize. Tislelizumab je trajno prekinut u 0,3 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,2 % bolesnika. Imunološki posredovani nefritis i poremećaj funkcije bubrega povukli su se u 50,0 % bolesnika.

Imunološki posredovani miokarditis

U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, imunološki posredovani miokarditis razvio se u 0,5 % bolesnika, uključujući događaje 1. stupnja (0,1 %), 2. stupnja (0,1 %), 3. stupnja (0,2 %) i 4. stupnja (0,1 %).

Medijan vremena od prve doze do nastupa događaja bio je 1,6 mjeseci (raspon: 14,0 dana do 6,1 mjeseca), a medijan trajanja od nastupa do povlačenja bio je 5,1 mjesec (raspon: 4,0 dana do 7,6 mjeseci) Tislelizumab je trajno prekinut u 0,3 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,2 % bolesnika. Miokarditis se povukao u 57,1 % bolesnika.

Reakcije povezane s infuzijom

U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, reakcije povezane s infuzijom razvile su se u 3,5 % bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja (0,3 %). Tislelizumab je trajno prekinut u 0,1 % bolesnika, a liječenje tislelizumabom privremeno je prekinuto u 0,5 % bolesnika.

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima

U bolesnika liječenih tislelizumabom kao monoterapijom, udio bolesnika kod kojih je došlo do promjene početne vrijednosti do razine odstupanja u laboratorijskim vrijednostima 3. ili 4. stupnja bio je kako slijedi: 0,1 % za povišene vrijednosti hemoglobina, 4,4 % za snižene vrijednosti hemoglobina, 0,9 % za smanjen broj leukocita, 8,5 % za smanjen broj limfocita, 1,7 % za smanjen broj neutrofila, 1,1 % za smanjen broj trombocita, 2,0 % za povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 0,4 % za snižene vrijednosti albumina, 2,3 % za povišene vrijednosti alkalne fosfataze, 3,2 % za povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, 2,2 % za povišene vrijednosti bilirubina, 2,0 % za povišene vrijednosti kreatin kinaze, 0,9 % za povišene vrijednosti kreatinina, 0,9 % za povišene vrijednosti kalija, 2,2 % za snižene vrijednosti kalija, 0,1 % za povišene vrijednosti natrija, 5,7 % za snižene vrijednosti natrija.

Imunogenost

Od 1916 bolesnika kod kojih su se mogla ocijeniti protutijela na lijek (engl. *antidrug antibodies*, ADA) koji su bili liječeni preporučenom dozom od 200 mg jednom svaka 3 tjedna, 18,3 % bolesnika imalo je pozitivan test na ADA-e nastale tijekom liječenja, a neutralizirajuća protutijela pronađena su u 0,9 % bolesnika. Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da je ADA status bio statistički značajna kovarijanta za klirens; međutim, čini se da prisutnost ADA-a protiv tislelizumaba nastalih tijekom liječenja nema klinički relevantan utjecaj na farmakokinetiku ili djelotvornost.

Među bolesnicima kod kojih su se mogle ocijeniti ADA-e, sljedeće stope štetnih događaja su uočene za populaciju pozitivnu na ADA-e u usporedbi s populacijom negativnom na ADA-u: štetni događaji stupnja ≥ 3 50,9 % naspram 39,3 %, ozbiljni štetni događaji 37,1 % naspram 29,7 %, štetni događaji koji su doveli do prekida terapije 10,8 % naspram 10,2 %. Bolesnici koji su razvili ADA-e povezane s liječenjem bili su sveukupno lošijeg zdravlja i karakteristika bolesti na početku, što može imati ometajući utjecaj (engl. *confound*) na tumačenje sigurnosne analize. Dostupni podaci ne omogućuju donošenje čvrstih zaključaka o mogućim uzorcima nuspojava.

Starije osobe

Nisu opažene općenite razlike u sigurnosti za monoterapiju tislelizumabom između bolesnika u dobi od < 65 godina i bolesnika u dobi od 65 do 74 godine. Podaci za bolesnike u dobi od 75 i više godina previše su ograničeni da bi se mogli donijeti zaključci o ovoj populaciji.

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema informacija o predoziranju uz tislelizumab. U slučaju predoziranja, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih znakova ili simptoma nuspojava te je potrebno odmah započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FF09

Mehanizam djelovanja

Tislelizumab je humanizirano imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo protiv PD-1, koje se veže za ekstracelularnu domenu ljudskog PD-1. Kompetitivno blokira vezanje i PD-L1 i PD-L2, inhibirajući PD-1 posredovanu negativnu signalizaciju i pospješujući funkcionalnu aktivnost u T stanicama u *in vitro* staničnim testovima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rak pločastih stanica jednjaka (OSCC)

BGB-A317-302

BGB-A317-302 je bilo randomizirano, kontrolirano, otvoreno, globalno ispitivanje faze III za uspoređivanje djelotvornosti tislelizumaba naspram kemoterapije u bolesnika s neoperabilnim, rekurentnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim OSCC-om čija je bolest napredovala na prethodnoj sistemskoj terapiji ili nakon nje. Bolesnici su bili uključeni bez obzira na razinu ekspresije PD-L1 u njihovom tumoru. Ako su bili dostupni, uzorci arhivskog/svježe uzetog tumorskog tkiva retrospektivno su testirani na ekspresiju PD-L1. Ekspresija PD-L1 ocijenjena je u središnjem laboratoriju s pomoću testa Ventana PD-L1 (SP263), kojim je utvrđeno bojanje PD-L1 na tumorskim stanicama i imunološkim stanicama povezanim s tumorom.

Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici koji su se prethodno liječili anti-PD-1 inhibitorom i koji su imali tumorsku invaziju u organe smještene u blizini mjesta bolesti u jednjaku (npr. aorta ili dišni sustav).

Randomizacija je bila stratificirana prema geografskoj regiji (Azija [isključujući Japan] naspram Japana naspram SAD-a/EU-a), ECOG PS-u (0 naspram 1) i kemoterapiji po ispitivačevom odabiru (engl. *investigator choice of chemotherapy*, ICC) (paklitaksel naspram docetaksela naspram irinotekana). ICC je odredio ispitivač prije randomizacije.

Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u skupinu koja je primala tislelizumab 200 mg svaka 3 tjedna ili u skupinu koja je primala kemoterapiju po ispitivačevom odabiru (ICC), odabranu među sljedećim, sve primijenjeno intravenski:

- paklitaksel 135 do 175 mg/m² 1. dana, primijenjen svaka 3 tjedna (također u dozama od 80 do 100 mg/m² na tjednom rasporedu prema lokalnim i/ili nacionalnim smjernicama za standardno liječenje), ili
- docetaksel 75 mg/m² 1. dana, primijenjen svaka 3 tjedna, ili
- irinotekan 125 mg/m² 1. i 8. dana, primijenjen svaka 3 tjedna.

Bolesnici su se liječili lijekom Tevimbra ili jednim od ICC-a do progresije bolesti prema procjeni ispitivača sukladno kriterijima RECIST verzija 1.1 ili do neprihvatljive toksičnosti.

Tumor se procjenjivao svakih 6 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci, a nakon toga svakih 9 tjedana.

Mjera primarnog ishoda u pogledu djelotvornosti bila je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT). Mjere sekundarnog ishoda u pogledu djelotvornosti bile su OS u skupu podataka za analizu s pozitivnim PD-L1 (PD-L1 rezultat u vidu vizualno procijenjenog kombiniranog pozitivnog rezultata, sada poznat kao rezultat pozitivnosti tumorske površine (engl. *Tumour Area Positivity* [TAP]) [PD-L1 rezultat] ≥ 10 %), stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), preživljenje bez progresije (engl. *progression-free survival*, PFS) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DoR), koje procjenjuje ispitivač prema kriterijima RECIST v1.1.

Ukupno je 512 bolesnika bilo uključeno i randomizirano na tislelizumab (n = 256) ili ICC (n = 256; paklitaksel [n = 85], docetaksel [n = 53] ili irinotekan [n = 118]). Od 512 bolesnika, 142 (27,7 %) je imalo rezultat za PD-L1 ≥ 10 %, 222 (43,4 %) je imalo rezultat za PD-L1 < 10 %, a 148 (28,9 %) je imalo nepoznati početni PD-L1 status.

Početna obilježja ispitivane populacije bila su sljedeća: medijan dobi 62 godine (raspon: 35 do 86), 37,9 % u dobi od 65 i više godina; 84 % muškarci; 19 % bijelci i 80 % Azijati; 25 % imalo je ECOG PS 0 a 75 % ECOG PS 1. Devedeset i pet posto ispitivane populacije imalo je metastatsku bolest kod uključivanja u ispitivanje. Svi su bolesnici primili barem jednu prethodnu kemoterapiju protiv raka, a radilo se o kombiniranoj kemoterapiji na bazi platine kod 97 % bolesnika.

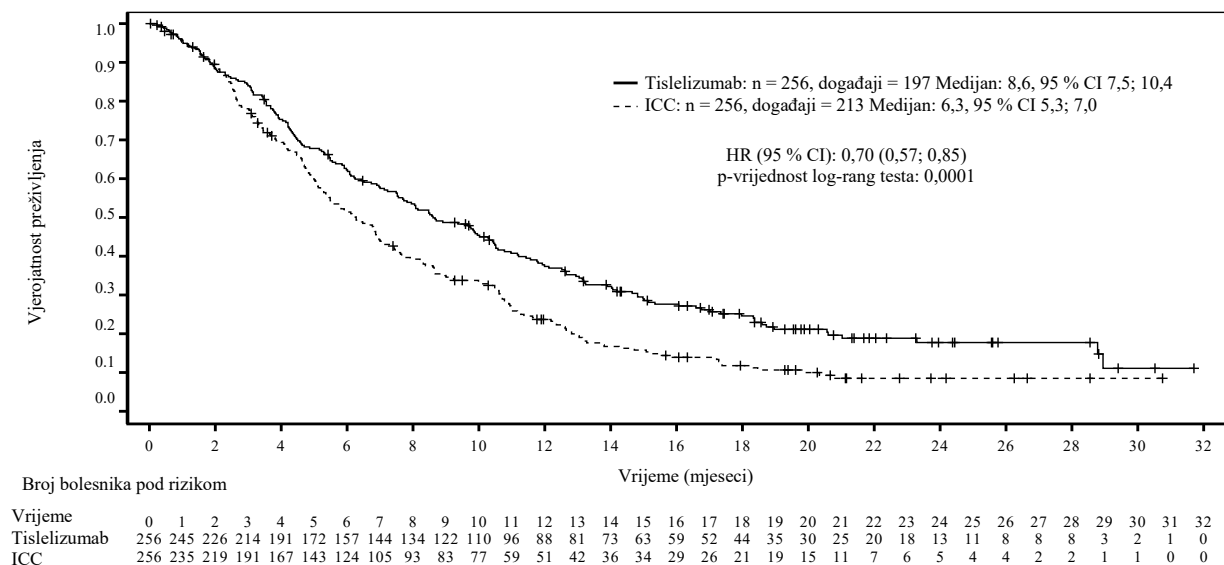
BGB-A317-302 je pokazao statistički značajno poboljšanje OS-a za bolesnike randomizirane u skupinu na tislelizumabu u usporedbi sa skupinom na ICC-u. Medijan vremena praćenja prema obrnutoj Kaplan-Meierovoj metodologiji bio je 20,8 mjeseci u tislelizumab skupini i 21,1 mjesec u ICC skupini.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 3 i na Slici 1.

Tablica 3 Rezultati djelotvornosti u BGB-A317-302

Mjera ishoda	Tevimbra (N = 256)	Kemoterapija (N = 256)
OS		
Smrti, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Medijan (mjeseci) ^a (95 % CI)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Omjer hazarda (95 % CI) ^b	0,70 (0,57; 0,85)	
p-vrijednost ^c	p = 0,0001	
PFS prema procjeni ispitivača^d		
Progresija bolesti ili smrt, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Medijan (mjeseci) (95 % CI)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,83 (0,67; 1,01)	
ORR uz potvrdu ispitivača^d		
ORR (%) (95 % CI)	15,2 (11,1; 20,2)	6,6 (3,9; 10,4)
CR, n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)
PR, n (%)	34 (13,3)	16 (6,3)
SD, n (%)	81 (31,6)	90 (35,2)
Medijan trajanja odgovora uz ispitivačevu potvrdu (mjeseci) (95 % CI)	10,3 (6,5; 13,2)	6,3 (2,8; 8,5)
OS = ukupno preživljenje; CI = interval pouzdanosti; PFS = preživljenje bez progresije; ORR = stopa objektivnog odgovora; CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor; SD = stabilna bolest		
^a Procijenjeno koristeći Kaplan-Meierovu metodu.		
^b Na temelju Coxovog regresijskog modela uključujući liječenje kao kovarijantu i stratificirano prema početnom ECOG statusu i kemoterapiji po ispitivačevom odabiru.		
^c Na temelju jednostranog log-rang testa stratificirano prema ECOG funkcionalnom stanju i kemoterapiji po ispitivačevom odabiru.		
^d Na temelju ad hoc analize.		

Slika 1 Kaplan-Meierov dijagram OS-a u BGB-A317-302 (ITT skup podataka za analizu)



Djelotvornost i PD-L1 podskupine:

U unaprijed određenoj analizi OS-a u PD-L1 pozitivnoj podskupini (PD-L1 \geq 10 %), stratificirani omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za OS bio je 0,49 (95 % CI: 0,33 do 0,74), uz jednostranu p-vrijednost stratificiranog log-rang testa od 0,0003. Medijan preživljenja je bio 10,0 mjeseci (95 % CI: 8,5 do 15,1 mjesec) za skupinu na tislelizumabu i 5,1 mjesec (95 % CI: 3,8 do 8,2 mjeseca) za skupinu na ICC-u.

U PD-L1 negativnoj podskupini (PD-L1 < 10 %), stratificirani HR za OS bio je 0,83 (95 % CI: 0,62 do 1,12), uz medijan ukupnog preživljenja od 7,5 mjeseci (95 % CI: 5,5 do 8,9 mjeseci) za skupinu na tislelizumabu i 5,8 mjeseci (95 % CI: 4,8 do 6,9 mjeseci) za skupinu na ICC-u.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tislelizumaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju zloćudnih novotvorina (osim središnjeg živčanog sustava, hematopoetskog i limfoidnog tkiva) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika tislelizumaba okarakterizirana je koristeći analizu populacijske farmakokinetike s podacima o koncentraciji od 2596 bolesnika s uznapredovalim zloćudnim bolestima koji su primali doze tislelizumaba od 0,5 do 10 mg/kg svaka 2 tjedna, 2,0 i 5,0 mg/kg svaka 3 tjedna i 200 mg svaka 3 tjedna.

Vrijeme do postizanja 90 %-tne razine stanja dinamičke ravnoteže je otprilike 84 dana (12 tjedana) nakon doza od 200 mg jednom svaka 3 tjedna, a omjer nakupljanja u stanju dinamičke ravnoteže za farmakokinetičku izloženost tislelizumaba je otprilike dvostruki.

Apsorpcija

Tislelizumab se primjenjuje intravenski i stoga je odmah i potpuno bioraspoloživ.

Distribucija

Analiza populacijske farmakokinetike ukazuje da je volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže 6,42 l, što je tipično za monoklonska protutijela s ograničenom distribucijom.

Biotransformacija

Očekuje se da će se tislelizumab razgraditi u male peptide i aminokiseline kataboličkim putevima.

Eliminacija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, klirens tislelizumaba iznosio je 0,153 l/dan uz međuindividualnu varijabilnost od 26,3 %, a geometrijska srednja vrijednost terminalnog poluvijeka iznosila je otprilike 23,8 dana uz koeficijent varijacije (CV) od 31 %.

Linearnost/nelinearnost

Uz režime doziranja od 0,5 mg/kg do 10 mg/kg jednom svaka 2 ili 3 tjedna (uključujući 200 mg jednom svaka 3 tjedna), opaženo je da je farmakokinetika tislelizumaba linearna a izloženost je proporcionalna dozi.

Posebne populacije

Učinci raznih kovarijanti na farmakokinetiku tislelizumaba procijenjeni su u analizama populacijske farmakokinetike. Sljedeći čimbenici nisu imali nikakav klinički relevantan učinak na izloženost tislelizumabu: dob (raspon 18 do 90 godina), tjelesna težina (raspon 32 do 130 kg), spol, rasa (bijelci, Azijati i ostali), blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), blago do umjereno oštećenje funkcije jetre (ukupni bilirubin ≤ 3 puta GGN i bilo koji AST) i opterećenje tumorom.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije bilo posebnih ispitivanja tislelizumaba provedenih u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U analizama populacijske farmakokinetike tislelizumaba nisu bile pronađene nikakve klinički relevantne razlike u klirensu tislelizumaba između bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{Cr} 60 do 89 ml/min, n = 1046) ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{Cr} 30 do 59 ml/min, n = 320) i bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, n = 1223). Blago i umjereno oštećenje funkcije bubrega nije imalo učinka na izloženost tislelizumabu (vidjeti dio 4.2). Na temelju ograničenog broja bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (n = 5), ne mogu se donijeti valjani zaključci o učinku teškog oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku tislelizumaba.

Oštećenje funkcije jetre

Nije bilo posebnih ispitivanja tislelizumaba provedenih u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. U analizama populacijske farmakokinetike tislelizumaba nisu bile pronađene nikakve klinički relevantne razlike u klirensu tislelizumaba između bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin \leq GGN i AST $>$ GGN ili bilirubin $> 1,0$ do $1,5$ x GGN i bilo koji AST, n = 396) ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin $> 1,5$ do 3 x GGN i bilo koji AST; n = 12), u usporedbi s bolesnicima s normalnom jetrenom funkcijom (bilirubin \leq GGN i AST = GGN, n = 2182) (vidjeti dio 4.2). Na temelju ograničenog broja bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin > 3 x GGN i bilo koji AST, n = 2), učinak teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku tislelizumaba nije poznat.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u cynomolgus majmuna s intravenskom primjenom u dozama od 3, 10, 30 ili 60 mg/kg svaka 2 tjedna tijekom 13 tjedana (7 primjena doze) nisu bile opažene nikakve jasne toksičnosti povezane s liječenjem ili histopatološke promjene u dozama do 30 mg/kg svaka 2 tjedna, što odgovara 4,3 do 6,6 puta izloženosti u ljudi kod kliničke doze od 200 mg.

Nisu provedena nikakva ispitivanja razvojne ili reproduktivne toksičnosti ili ispitivanja plodnosti u životinja uz tislelizumab.

Nisu provedena nikakva ispitivanja da bi se procijenio kancerogeni ili genotoksični potencijal tislelizumaba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat dihidrat
citratna kiselina hidrat
L-histidinklorid hidrat
L-histidin
trehaloza dihidrat
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Nakon otvaranja

Nakon što se otvori, lijek je potrebno razrijediti i odmah infundirati (vidjeti dio 6.6 za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene).

Nakon pripreme otopine za infuziju

Tevimbra ne sadrži konzervans. Kemijska i fizička stabilnost pri uporabi dokazane su za razdoblje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Tih 24 sata uključuje pohranu razrijeđene otopine u hladnjaku (2 °C do 8 °C) na najviše 20 sati, vrijeme potrebno za povratak na sobnu temperaturu (25 °C ili niže) i vrijeme do dovršenja infuzije u roku od 4 sata.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik mikrobne kontaminacije, lijek se mora odmah upotrijebiti.

Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pri uporabi odgovornost su korisnika. Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml Tevimbra koncentrata isporučuje se u prozirnoj bočici od stakla tipa 1, sa sivim klorobutilnim čepom s FluroTec oblogom i zatvaračem s „flip-off“ kapticom.

Tevimbra je dostupan u jediničnim pakiranjima koja sadrže po 1 bočicu te u višestrukim pakiranjima koja sadrže 2 (2 pakiranja po 1) bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Razrijeđenu otopinu za infuziju treba pripremati zdravstveni radnik koristeći aseptičnu tehniku.

Priprema otopine za infuziju

- Za svaku dozu potrebne su dvije bočice lijeka Tevimbra.
- Izvadite bočice iz hladnjaka, pazite da ih ne tresete.
- Pregledajte vizualno svaku bočicu kako biste provjerili da nema vidljive čestice ili promijenjenu boju prije primjene. Koncentrat je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago žućkasta otopina. Ne upotrebljavajte bočicu ako je otopina zamućena, ili ako opazite vidljive čestice ili promjenu boje.
- Lagano preokrenite bočice pazite da ih ne tresete. Izvucite tekućinu iz dviju bočica (ukupno 200 mg u 20 ml) u štrcaljku i prenesite u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %), da biste pripremili razrijeđenu otopinu s konačnom koncentracijom u rasponu od 2 do 5 mg/ml. Promiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem kako bi se izbjeglo stvaranje pjene ili prekomjerno potresanje otopine.

Primjena

- Primijenite razrijeđenu otopinu lijeka Tevimbra infuzijom kroz intravensku liniju sa sterilnim, nepirogenim, ugrađenim (*in-line*) ili pričvršnim (*add-on*) filtrom male sposobnosti vezanja proteina, veličine 0,2 mikrona ili 0,22 mikrona, s površinom od otprilike 10 cm².
- Prvu infuziju treba primijeniti tijekom 60 minuta. Ako se dobro podnosi, sljedeće se infuzije mogu primijeniti tijekom 30 minuta.
- Drugi se lijekovi ne smiju istodobno primjenjivati kroz istu cijev za infuziju.
- Tevimbra se ne smije primijeniti kao brza intravenska ili jednokratna bolus injekcija.
- Intravenska se linija mora isprati na kraju infuzije.
- Bacite neiskorišteni dio koji je ostao u bočici.
- Bočice lijeka Tevimbra namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1758/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI
ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA
U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Tevimbra u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom sadržaj i oblik Kartice za bolesnika, uključujući i komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Kartica za bolesnika je napravljena s ciljem povećanja svijesti bolesnika o znakovima i simptomima koji su relevantni za rano prepoznavanje/utvrđivanje potencijalnih imunološki posredovanih nuspojava i da ih uputi kada treba zatražiti liječničku pomoć. Također sadrži i prostor za unos podataka za kontakt liječnika i poruku s upozorenjem za druge liječnike da se bolesnik liječi lijekom Tevimbra. Kartica za bolesnika dizajnirana je tako da je bolesnik nosi sa sobom cijelo vrijeme i da je pokaže svakom zdravstvenom radniku koji mu može pomoći.

U svakoj državi članici u kojoj je lijek Tevimbra u prometu, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati lijek Tevimbra imaju pristup Karticama za bolesnika te da bolesnici/njegovatelji koji će ga koristiti dobiju Karticu za bolesnika od strane zdravstvenih radnika.

Kartica za bolesnika treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Opis glavnih znakova ili simptoma imunološki posredovanih nuspojava (pneumonitis, kolitis, hepatitis, endokrinopatije, imunološki posredovane nuspojave na koži, nefritis i druge imunološki posredovane nuspojave) te reakcija povezanih s infuzijom i važnost obavještanja liječnika bez odlaganja ako se pojave simptomi.
- Koliko je važno da ne pokušavaju sami liječiti bilo koji simptom, a da se prethodno nisu posavjetovali sa svojim liječnikom.
- Koliko je važno uvijek sa sobom nositi Karticu za bolesnika i pokazati je prilikom svih medicinskih posjeta zdravstvenim radnicima pored liječnika koji je propisao lijek (npr. zdravstvenim radnicima hitne službe).
- Poruku s upozorenjem koje obavještava zdravstvene radnike koji liječe bolesnika u bilo kojem trenutku, uključujući hitna stanja, da se bolesnik liječi lijekom Tevimbra.
- Podsjetnik da se sve poznate nuspojave ili sumnje na nuspojave također mogu prijaviti lokalnim regulatornim tijelima.
- Kontakt podatke liječnika koji je propisao lijek Tevimbra.

Kartica za bolesnika podsjeća bolesnika o ključnim simptomima koji se moraju odmah prijaviti liječniku.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tevimbra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
tislelizumab

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev citrat dihidrat, citratnu kiselinu hidrat, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, trehalozu dihidrat, polisorbit 20, vodu za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica
100 mg/10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1758/001

1 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Tevimbra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
tislelizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev citrat dihidrat, citratnu kiselinu hidrat, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, trehalozu dihidrat, polisorbit 20, vodu za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

Višestruko pakiranje: 2 (2 x 1) bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

Za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) bočice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Tevimbra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
tislelizumab

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev citrat dihidrat, citratnu kiselinu hidrat, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, trehalozu dihidrat, polisorbit 20, vodu za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

Za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) bočice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Tevimbra 100 mg sterilni koncentrat
tislelizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev citrat dihidrat, citratnu kiselinu hidrat, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, trehalozu dihidrat, polisorbit 20, vodu za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

100 mg/10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

i.v. nakon razrjeđivanja
Jednokratna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BeiGene Ireland Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1758/001

1 bočica

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) bočice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tevimbra 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju tislelizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Važno je da nosite sa sobom Karticu za bolesnika dok traje liječenje.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tevimbra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite lijek Tevimbra
3. Kako se daje Tevimbra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Tevimbra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tevimbra i za što se koristi

Tevimbra je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar tislelizumab. To je monoklonsko protutijelo, vrsta proteina koja je razvijena da prepozna i veže se za specifični ciljani protein u tijelu koji se zove receptor programirane stanične smrti 1 (PD-1) te se nalazi na površini T i B stanica (vrste bijelih krvnih stanica koje čine dio imunološkog sustava, prirodne obrane tijela). Kad je PD-1 aktiviran stanicama raka, on može isključiti aktivnost T stanica. Blokiranjem PD-1, lijek Tevimbra sprječava isključivanje Vaših T stanica što pomaže Vašem imunološkom sustavu da se bori protiv raka.

Tevimbra se koristi u odraslih za liječenje:

- vrste raka jednjaka koji se naziva rakom pločastih stanica jednjaka koji se proširio na druge dijelove tijela, već je liječen terapijom protiv raka i ne može se ukloniti kirurški.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako Tevimbra djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se liječniku.

2. Što morate znati prije nego primite lijek Tevimbra

Ne smijete primiti lijek Tevimbra

- ako ste alergični na tislelizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Obratite se liječniku ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite lijek Tevimbra ako imate ili ste imali:

- autoimunu bolest (stanje u kojem vlastiti obrambeni sustav tijela napada normalne stanice)
- upalu jetre (hepatitis) ili druge probleme s jetrom
- upalu bubrega (nefritis)
- upalu pluća (pneumonitis)
- upalu debelog crijeva (kolitis)
- ozbiljan osip

- probleme sa žlijezdama koje proizvode hormone (uključujući nadbubrežne žlijezde, hipofizu i štitnjaču)
- šećernu bolest tipa 1
- presadak solidnog organa
- reakciju povezanu s infuzijom

Ako se bilo što od toga odnosi na Vas ili ako niste sigurni, obratite se liječniku prije nego primite lijek Tevimbra.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave

Tevimbra može imati ozbiljne nuspojave, koje ponekad mogu postati opasne po život i mogu dovesti do smrti. Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava za vrijeme liječenja lijekom Tevimbra:

- upala jetre (hepatitis) ili drugi problemi s jetrom
- upala bubrega (nefritis)
- upala pluća (pneumonitis)
- upala debelog crijeva (kolitis)
- teške kožne reakcije (uključujući Stevens-Johnson sindrom (SJS) ili toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN)): simptomi mogu uključivati vrućicu, simptome nalik gripi, osip, svrbež, mjehure na koži ili čireve u ustima ili na drugim vlažnim površinama
- problemi sa žlijezdama koje proizvode hormone (osobito nadbubrežnim žlijezdama, hipofizom ili štitnjačom): simptomi mogu uključivati ubrzane otkucaje srca, izraziti umor, porast ili gubitak tjelesne težine, omaglicu ili nesvjesticu, gubitak kose, osjećaj hladnoće, zatvor, glavobolje koje ne prolaze ili neuobičajene glavobolje
- šećerna bolest tipa 1
- reakcija povezana s infuzijom
- upala mišića (miozitis)
- upala srčanog mišića (miokarditis)
- upala zglobova (artritis)
- upalni poremećaj koji uzrokuje bol u mišićima i ukočenost, naročito u ramenima i kukovima (reumatska polimialgija): simptomi mogu uključivati bol u ramenima, vratu, nadlakticama, stražnjici, bokovima ili bedrima, ukočenost u zahvaćenim područjima, bol ili ukočenost u ručnim zglobovima, laktovima ili koljenima
- upala membrane oko srca (perikarditis)
- upala živaca: simptomi mogu uključivati bol, slabost i paralizu ekstremiteta (Guillain-Barréov sindrom)

- Za više informacija o simptomima bilo čega od navedenog, pročitajte dio 4 („Moguće nuspojave“). Obratite se liječniku ako imate bilo kakvih pitanja ili zabrinutosti.

Kartica za bolesnika

Ključne informacije iz ove upute pronaći ćete i u Kartici za bolesnika koju Vam je dao liječnik. Važno je da uvijek nosite sa sobom Karticu za bolesnika i pokažete je zdravstvenom radniku u slučaju znakova i simptoma koji bi mogli ukazivati na imunološki povezane nuspojave (navedene iznad pod „Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave“), radi brzog dijagnosticiranja i prikladnog liječenja.

Praćenje tijekom liječenja lijekom Tevimbra

Liječnik će Vam raditi redovite pretrage (testove jetrene funkcije, testove bubrežne funkcije, radiografska snimanja) prije i tijekom liječenja.

Liječnik će Vam redovito raditi i krvne pretrage prije i tijekom liječenja lijekom Tevimbra radi praćenja šećera u krvi i razine hormona u Vašem tijelu. Razlog tomu je što Tevimbra može utjecati na šećer u krvi i razinu hormona.

Djeca i adolescenti

Tevimbra se ne smije koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Tevimbra

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje biljne lijekove i lijekove dobivene bez recepta.

Osobito obavijestite liječnika ako uzimate bilo koje lijekove koji potiskuju imunološki sustav, uključujući kortikosteroide (kao što je prednizon), budući da bi ti lijekovi mogli ometati učinak lijeka Tevimbra. Međutim, nakon što započnete liječenje lijekom Tevimbra, liječnik će Vam možda dati kortikosteroide radi smanjivanja nuspojava koje bi se mogle razviti.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ne smijete primiti lijek Tevimbra ako ste trudni, osim ako Vam ga liječnik izričito ne propiše. Učinci lijeka Tevimbra u trudnica nisu poznati, ali moguće je da bi djelatna tvar, tislelizumab, mogla naškoditi nerođenom djetetu.

- Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok se liječite lijekom Tevimbra i najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Tevimbra.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se liječniku.

Nije poznato prelazi li Tevimbra u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Ako dojite, obavijestite svog liječnika. Ne smijete dojiti tijekom liječenja lijekom Tevimbra i najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Tevimbra.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tevimbra malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Osjećaj umora ili slabosti moguće su nuspojave lijeka Tevimbra. Nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima ako ste primili lijek Tevimbra osim ako niste sigurni da se dobro osjećate.

Tevimbra sadrži natrij

Obavijestite svog liječnika ako ste na prehrani s niskim udjelom natrija (soli) prije nego što primite lijek Tevimbra. Ovaj lijek sadrži 1,6 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednom ml koncentrata. Jedna infuzija lijeka Tevimbra sadrži 32 mg natrija u dvije bočice od 10 ml. To odgovara 1,6 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako se daje Tevimbra

Lijek Tevimbra ćete primiti u bolnici ili klinici pod nadzorom iskusnog liječnika.

- Uobičajena doza lijeka Tevimbra je 200 mg, koja se primjenjuje kao intravenska infuzija (drip u venu) svaka 3 tjedna.
- Prva doza lijeka Tevimbra primijenit će se infuzijom tijekom razdoblja od 60 minuta. Ako dobro podnesete prvu dozu, sljedeća se infuzija može dati tijekom razdoblja od 30 minuta.
- Liječnik će odlučiti koliko Vam je liječenja potrebno.

Ako propustite dozu lijeka Tevimbra

- Odmah nazovite liječnika da dogovorite drugi termin.
- Vrlo je važno da ne propustite dozu ovog lijeka.

Ako prestanete liječenje lijekom Tevimbra

Prestanak liječenja može zaustaviti djelovanje lijeka. Nemojte prekidati liječenje lijekom Tevimbra, osim ako niste o tome razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja o liječenju ili u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave lijeka Tevimbra mogu biti ozbiljne (pogledajte popis pod „Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave“ u dijelu 2 ove upute). Ako primijetite bilo koju od tih ozbiljnih nuspojava, **odmah se obratite svom liječniku.**

Sljedeće nuspojave su prijavljene kad se lijek Tevimbra daje sam:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Nedovoljno aktivna štitna žlijezda, što može uzrokovati umor, porast tjelesne težine, promjene na koži i kosi (hipotireoza)
- Kašalj
- Osip
- Svrbež (pruritus)
- Umor
- Smanjeni apetit
- Slabost, spontano krvarenje ili nastanak modrica i česte infekcije, vrućica, zimica i grlobolja (anemija)
- Visoka razina bilirubina u krvi, proizvoda razgradnje crvenih krvnih stanica, koje mogu uzrokovati žutilo kože i očiju, upućujući na probleme s jetrom
- Povišena razina jetrenog enzima aspartat aminotransferaze u krvi
- Povišena razina jetrenog enzima alanin aminotransferaze u krvi

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Upala pluća
- Proljev
- Mučnina
- Spontano krvarenje ili nastanak modrica (trombocitopenija)
- Česte infekcije, vrućica, zimica, grlobolja ili čirevi u ustima uslijed infekcija (neutropenija ili limfopenija)
- Mučnina, povraćanje, gubitak apetita, bol na desnoj strani trbuha, žutilo kože ili bjeloočnica, pospanost, tamna boja mokraće, krvarenje ili nastanak modrica lakše nego inače – mogući simptomi problema s jetrom (hepatitis)
- Bol u zglobovima (artralgija)
- Bol u mišićima (mialgija)
- Nedostatak zraka, kašalj ili bolovi u prsnoj koži – mogući znakovi problema s plućima (pneumonitis)
- Umor, oticanje na donjem dijelu vrata, bol u prednjem dijelu grla – mogući simptomi problema sa štitnjačom (tireoiditis)
- Povišena razina šećera u krvi, žeđ, suha usta, potreba za učestalijim mokrenjem, umor, pojačani apetit uz gubitak tjelesne težine, smetenost, mučnina, povraćanje, zadržavanje mirisa, otežano disanje i suhoća ili crvenilo kože – mogući simptomi hiperglikemije
- Umor, zbunjenost, trzanje mišića, konvulzije (hiponatrijemija)
- Slabost mišića, grčevi mišića, poremećeni srčani ritam (hipokalijemija)
- Prekomjerno aktivna štitna žlijezda, što može uzrokovati hiperaktivnost, znojenje, gubitak tjelesne težine i žeđ (hipertireoza)
- Otežano disanje (dispneja)
- Povišeni krvni tlak (hipertenzija)
- Rane ili čirevi u ustima s upalom desni (stomatitis)
- Povišena razina jetrenog enzima alkalne fosfataze u krvi
- Visoka razina enzima kreatin kinaze u krvi
- Visoka razina kreatinina u krvi

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Promjene u količini ili boji mokraće, bol pri mokrenju, bol u području bubrega – mogući simptomi problema s bubrezima (nefritis)
- Proljev ili češće pražnjenje crijeva nego inače, crna katranasta, ljepljiva stolica, krv ili sluz u stolici, teška bol ili osjetljivost trbuha – mogući simptomi problema s crijevima (kolitis)
- Jaka bol u gornjem dijelu trbuha, mučnina, povraćanje, vrućica, osjetljivi trbuh – mogući simptomi problema s gušteračom (pankreatitis)
- Visoki šećer u krvi, veći osjećaj gladi ili žeđi nego inače, češće mokrenje nego inače – mogući simptomi šećerne bolesti
- Bol u mišićima, ukočenost, slabost, bolovi u prsnom košu ili teški umor – mogući simptomi problema s mišićima (miozitis)
- Bolovi u prsnom košu, ubrzani ili poremećeni otkucaji srca, nedostatak zraka u mirovanju ili tijekom aktivnosti, nakupljanje tekućine uz oticanje nogu, gležnjeva i stopala, umor – mogući simptomi problema sa srčanim mišićem (miokarditis)
- Bolovi, ukočenost, oticanje ili crvenilo zglobova, smanjeni raspon pokreta u zglobovima – mogući simptomi problema sa zglobovima (artritis)
- Crvenilo oka, bol u oku i oticanje – mogući simptomi problema koji zahvaćaju uveu, sloj ispod bjeloočnice (uveitis)
- Adrenalna insuficijencija (poremećaj u kojem nadbubrežne žlijezde ne proizvode dovoljno određenih hormona)
- Upala živaca: simptomi mogu uključivati bol, slabost i paralizu ekstremiteta (Guillain-Barréov sindrom)
- Zimica ili tresavica, svrbež ili osip, navale crvenila, nedostatak zraka ili piskanje, omaglica ili vrućica koji se mogu pojaviti tijekom infuzije ili do 24 sata nakon infuzije – mogući simptomi reakcije povezane s infuzijom
- Niska razina leukocita u krvi
- Visoke razine hemoglobina, kalija i natrija u krvi
- Niska razina albumina u krvi

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Bolovi u prsnom košu, vrućica, kašalj, osjećaj lupanja srca – mogući simptomi problema koji zahvaćaju membranu oko srca (perikarditis)
- Učestale glavobolje, promjene vida (ili slabiji vid ili dvoslike), umor i/ili slabost, smetenost, sniženi krvni tlak, omaglica – mogući simptomi problema s hipofizom (hipofizitis)
- Svrbež ili ljuštenje kože, ranice na koži – mogući simptomi teških kožnih reakcija

Treba prestati uzimati Tevimbru i odmah potražiti liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:**Nepoznato** (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- Crvenkaste neizdignute mrlje na trupu, u obliku mete ili okrugle, često sa mjehurićima u središtu, ljuštenje kože, čirevi u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi slični gripu (SJS ili TEN)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Tevimbra

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra su odgovorni za čuvanje ovog lijeka i ispravno odlaganje neiskorištenog lijeka. Sljedeće informacije su namijenjene zdravstvenim radnicima.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tevimbra ne sadrži konzervans. Kemijska i fizička stabilnost pri uporabi dokazane su za razdoblje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Tih 24 sata uključuje pohranu razrijeđene otopine u hladnjaku (2 °C do 8 °C) na najviše 20 sati, vrijeme potrebno za povratak na sobnu temperaturu (25 °C ili niže) i vrijeme do dovršenja infuzije u roku od 4 sata.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik mikrobne kontaminacije, lijek se mora odmah upotrijebiti.

Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pri uporabi odgovornost su korisnika. Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati.

Nemojte čuvati neiskorišteni dio otopine za infuziju za ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tevimbra sadrži

- Djelatna tvar je tislelizumab. Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg tislelizumaba.
- Jedna bočica sadrži 100 mg tislelizumaba u 10 ml koncentrata.

Drugi sastojci su natrijev citrat dihidrat (pogledajte dio 2, „Tevimbra sadrži natrij“), citratna kiselina hidrat, L-histidinklorid hidrat, L-histidin, trehaloza dihidrat, polisorbit 20 i voda za injekcije.

Kako Tevimbra izgleda i sadržaj pakiranja

Tevimbra koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) bistra je do blago opalescentna, bezbojna do blago žućkasta otopina.

Tevimbra je dostupan u pakiranjima koja sadrže po 1 bočicu i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 2 (2 pakiranja po 1) bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irska

Tel. +353 1 566 7660

E-pošta: bg.ireland@beigene.com

Proizvođač

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Španjolska

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Tevimbra bočice namijenjene su samo za jednokratnu uporabu. Jedna bočica sadrži 100 mg tislelizumaba.

Razrijeđenu otopinu za infuziju treba pripremati zdravstveni radnik koristeći aseptičnu tehniku.

Priprema otopine za infuziju

- Za svaku dozu potrebne su dvije bočice lijeka Tevimbra.
- Izvadite bočice iz hladnjaka, pazite da ih ne tresete.
- Pregledajte vizualno svaku bočicu kako biste provjerili da nema vidljive čestice ili promijenjenu boju prije primjene. Koncentrat je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago žućkasta otopina. Ne upotrebljavajte bočicu ako je otopina zamućena, ili ako opazite vidljive čestice ili promjenu boje.
- Lagano preokrenite bočice pazite da ih ne tresete. Izvucite tekućinu iz dviju bočica (ukupno 200 mg u 20 ml) u štrcaljku i prenesite u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %), da biste pripremili razrijeđenu otopinu s konačnom koncentracijom u rasponu od 2 do 5 mg/ml. Promiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem kako bi se izbjeglo stvaranje pjene ili prekomjerno potresanje otopine.

Primjena

- Primijenite razrijeđenu otopinu lijeka Tevimbra infuzijom kroz intravensku liniju koja sadrži sterilni, nepirogeni, ugrađeni (*in-line*) ili pričvršni (*add-on*) filter male sposobnosti vezanja proteina, veličine 0,2 mikrona ili 0,22 mikrona, s površinom od otprilike 10 cm².
- Prvu infuziju treba primijeniti tijekom 60 minuta. Ako se dobro podnosi, sljedeće se infuzije mogu primijeniti tijekom 30 minuta.
- Drugi se lijekovi ne smiju istodobno primjenjivati kroz istu cijev za infuziju.
- Tevimbra se ne smije primijeniti kao brza intravenska ili jednokratna bolus injekcija.
- Tevimbra ne sadrži konzervans. Kemijska i fizička stabilnost pri uporabi dokazane su za razdoblje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Tih 24 sata uključuje pohranu razrijeđene otopine u hladnjaku (2 °C do 8 °C) na najviše 20 sati, vrijeme potrebno za povratak na sobnu temperaturu (25 °C ili niže) i vrijeme do dovršenja infuzije u roku od 4 sata. S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik mikrobne kontaminacije, lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pri uporabi odgovornost su korisnika.
- Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati.
- Bacite neiskorišteni dio koji je ostao u bočici.
- Intravensku liniju je potrebno isprati na kraju infuzije.
- Bočice lijeka Tevimbra namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.