

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tevimbra 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg tiszlelizumabot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum oldatos infúzióhoz.

100 mg tiszlelizumabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként (100 mg/10 ml).

A tiszlelizumab rekombináns kínaihörcsög-petefészeksejtekből előállított, Fc-szerkesztett humanizált immunglobulin G4 (IgG4) variáns monoklonális antitest.

Ismert hatású segédanyag

0,069 mmol (vagy 1,6 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum oldatos infúzióhoz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

Tiszta vagy kissé opálos, színtelentől enyhén sárgásig terjedő színű oldat.

Az oldat kémhatása körülbelül 6,5, ozmolalitása körülbelül 270 és 330 mOsm/kg közötti.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Laphámsejtes nyelőcső-carcinoma (oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)

A Tevimbra monoterápiában alkalmazva nem reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló laphámsejtes nyelőcső-carcinomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott korábbi platinaalapú kemoterápiát követően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Tevimbra-kezelést a daganatellenes kezelések alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A Tevimbra javasolt dózisa 200 mg intravénás infúzióban beadva 3 hetenként egyszer.

A kezelés időtartama

A betegek Tevimbra-kezelését a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig kell folytatni.

Az adagolás késleltetése vagy abbahagyása (lásd még 4.4 pont)

A Tevimbra adagját nem javasolt csökkenteni monoterápia esetén. A Tevimbra alkalmazását az 1. táblázatban bemutatottak szerint kell szüneteltetni vagy abbahagyni.

Az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kezelésére vonatkozó részletes útmutatás a 4.4 pontban olvasható.

1. táblázat A Tevimbra-kezelés módosítására vonatkozó ajánlások

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatás	Súlyossági fok¹	A Tevimbra-kezelés módosítása
Pneumonitis	2. fokozatú	Szüneteltetés ^{2,3}
	Recidiváló 2. fokozatú; 3. vagy 4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³
Hepatitis	GPT vagy GOT > 3–8 × ULN vagy összbilirubin > 1,5–3 × ULN	Szüneteltetés ^{2,3}
	GPT vagy GOT > 8 × ULN vagy összbilirubin > 3 × ULN	Végleges abbahagyás ³
Kiütés	3. fokozatú	Szüneteltetés ^{2,3}
	4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³
A bőrt érintő súlyos mellékhatások (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)	SCAR-ok, köztük SJS vagy TEN gyanúja	Szüneteltetés ^{2,3} SJS vagy TEN gyanúja esetén mindaddig nem folytatható az alkalmazás, amíg a megfelelő szakorvossal vagy szakorvosokkal folytatott konzíliumon ki nem zárták az SJS/TEN lehetőségét.
	SCAR-ok, köztük SJS vagy TEN igazolódása	Végleges abbahagyás
Colitis	2. vagy 3. fokozatú	Szüneteltetés ^{2,3}
	Recidiváló 3. fokozatú; 4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³
Myositis/rhabdomyolysis	2. vagy 3. fokozatú	Szüneteltetés ^{2,3}
	Recidiváló 3. fokozatú; 4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³
Hypothyreosis	2., 3. vagy 4. fokozatú	A hypothyreosis pajzsmirigyhormon-pótlással a kezelés szüneteltetése nélkül kezelhető.
Hyperthyreosis	3. vagy 4. fokozatú	Szüneteltetés ² Ha a 3. vagy 4. fokozatú állapot legfeljebb 2. fokozatúra javult és pajzsmirigy-túlműködés elleni kezeléssel kontroll alatt tartható, a javallatnak megfelelő esetben megfontolható a Tevimbra alkalmazásának folytatása a kortikoszteroid fokozatos csökkentését követően. Egyéb esetben abba kell hagyni a kezelést.

Mellékvese-elégtelenség	2. fokozatú	Megfontolandó a kezelés szüneteltetése addig, amíg HRT alkalmazásával nem sikerült kontrollt elérni.
	3. vagy 4. fokozatú	Szüneteltetés ³ Ha a 3. vagy 4. fokozatú állapot legfeljebb 2. fokozatúra javult és HRT-vel kontroll alatt tartható, a javallatnak megfelelő esetben megfontolható a Tevimbra alkalmazásának folytatása a kortikoszteroid fokozatos csökkentését követően. Egyéb esetben abba kell hagyni a kezelést. ³
Hypophysitis	2. fokozatú	Megfontolandó a kezelés szüneteltetése addig, amíg HRT alkalmazásával nem sikerült kontrollt elérni.
	3. vagy 4. fokozatú	Szüneteltetés ^{2,3} Ha a 3. vagy 4. fokozatú állapot legfeljebb 2. fokozatúra javult és HRT-vel kontroll alatt tartható, a javallatnak megfelelő esetben megfontolható a Tevimbra alkalmazásának folytatása a kortikoszteroid fokozatos csökkentését követően. Egyéb esetben abba kell hagyni a kezelést. ³
1-es típusú diabetes mellitus	1-es típusú diabetes mellitus ≥ 3. fokozatú hyperglykaemiával (vércukorszint > 250 mg/dl vagy > 13,9 mmol/l) társulva vagy ketoacidózissal társulva	Szüneteltetés Ha a 3. vagy 4. fokozatú állapot legfeljebb 2. fokozatúra javult inzulinterápiával, a javallatnak megfelelő esetben megfontolható a Tevimbra alkalmazásának folytatása a metabolikus kontroll elérésekor. Egyéb esetben abba kell hagyni a kezelést.
Veseműködési zavarral járó nephritis	2. fokozatú (a kreatinin a kiindulási érték > 1,5–3-szorosa vagy > 1,5–3 × ULN)	Szüneteltetés ^{2,3}
	3. fokozatú (a kreatinin meghaladja a kiindulási érték 3-szorosát vagy > 3–6 × ULN) vagy 4. fokozatú (kreatinin > 6 × ULN)	Végleges abbahagyás ³
Myocarditis	2., 3. vagy 4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³
Neurológiai toxicitások	2. fokozatú	Szüneteltetés ^{2,3}
	3. vagy 4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³
Pancreatitis	3. fokozatú pancreatitis, illetve 3. vagy 4. fokozatú amiláz- vagy lipázsziintemelkedés a szérumban (> 2 × ULN)	Szüneteltetés ^{2,3}
	4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³
Immunrendszerrel összefüggő egyéb mellékhatások	3. fokozatú	Szüneteltetés ^{2,3}
	Recidiváló 3. fokozatú; 4. fokozatú	Végleges abbahagyás ³

Egyéb gyógyszer mellékhatások		
Az infúzióval összefüggő reakciók	1. fokozatú	Megfontolandó premedikáció alkalmazása a későbbi infúziós reakciók megelőzéséhez. 50%-kal csökkenteni kell az infúzió sebességét.
	2. fokozatú	Meg kell szakítani az infúzió beadását. Az infúzió folytatható, ha a reakció elmúlt vagy 1. fokozatúra csökkent, és 50%-kal csökkenteni kell az infúzió sebességét.
	3. vagy 4. fokozatú	Végleges abbahagyás
<p>GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; HRT = hormonpótló terápia (hormone replacement therapy); SJS = Stevens-Johnson-szindróma; TEN = toxikus epidermalis necrolysis; ULN = a normáltartomány felső határa (upper limit of normal)</p> <p>¹ A toxicitás fokozatai a nemkívánatos események Amerikai Rákkutató Intézet szerinti általános terminológiai kritériumai (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) 4.0 verziójának felelnek meg. A hypophysitis fokozata az NCI-CTCAE 5.0 verziójának felel meg.</p> <p>² Folytatható azoknál a betegeknél, akiknek az állapota teljesen vagy részlegesen rendeződött (0–1. fokozatú) a kortikoszteroid legalább 1 hónapig tartó fokozatos csökkentését követően. Végleg abba kell hagyni, ha nem következik be a beteg állapotának teljes vagy részleges rendeződése a kortikoszteroidok megkezdése utáni 12 héten belül, illetve ha nem lehetséges a prednizon adagját napi ≤ 10 mg-ra (vagy azzal egyenértékűre) csökkenteni a kortikoszteroidok megkezdése utáni 12 héten belül.</p> <p>³ Kiinduláskor napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű szer, utána pedig annak legalább 1 hónap alatt napi ≤ 10 mg-ra (vagy azzal egyenértékűre) történő fokozatos csökkentése javasolt, kivéve pneumonitisben, ilyenkor ugyanis napi 2 és 4 mg/ttkg közötti kiindulási dózis javasolt.</p>		

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A Tevimbra biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

A 65 éves és idősebb betegeknél nem szükséges az adag módosítása (lásd 4.8 pont).

Veseelégtelenség

Nem szükséges a dózis módosítása enyhe vagy közepesen súlyos fokú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Súlyos fokú veseelégtelenségben szenvedő betegekről túl kevés adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni erre a betegcsoportra vonatkozóan (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

Nem szükséges a dózis módosítása enyhe vagy közepesen súlyos fokú májelégtelenségben szenvedő betegeknél. Súlyos fokú májelégtelenségben szenvedő betegekről túl kevés adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni erre a betegcsoportra vonatkozóan (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Tevimbra csak intravénásan alkalmazható. Infúzió formájában kell alkalmazni, tilos intravénás lökésterápia vagy egyszeri bólusinjekció formájában beadni. A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az első infúziót 60 perc alatt kell beadni. Ha a beteg jól tolerálja, a további infúziók 30 perc alatt is beadhatók. Az infúzió beadásához steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötésű, 0,2 vagy 0,22 mikronos beépített vagy kiegészítő szűrővel ellátott intravénás szerelvényt kell alkalmazni.

Nem szabad más gyógyszereket hozzákeverni vagy egyidejűleg ugyanazon az intravénás szereléken beadni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Betegkártya

A Tevimbra-kezelésbe részesülő betegeknek át kell adni a betegkártyát, hogy tisztában legyenek a Tevimbra-kezelés során fellépő immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kockázatával (lásd még a betegtájékoztatót).

A gyógyszert felíró szakorvosnak meg kell beszélnie a beteggel a Tevimbra-kezelés során fellépő, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kockázatát.

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások

A tiszlelizumab-kezelés során beszámoltak immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokról, amelyek között végzetes kimenetelű esetek is szerepeltek (lásd 4.8 pont). Az ilyen események többsége javult a tiszlelizumab adagolásának megszakítása, kortikoszteroidok alkalmazása és/vagy támogató kezelés hatására. Immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokról a tiszlelizumab utolsó adagját követően is beszámoltak. Előfordulhatnak egyszerre több szervrendszert érintő, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások.

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások gyanúja esetén megfelelő kivizsgálást kell végezni az ok meghatározására vagy az alternatív kórokok (például a fertőzés) kizárására. A mellékhatás súlyosságától függően átmenetileg fel kell függeszteni a tiszlelizumab alkalmazását és kortikoszteroidokat kell adni (lásd 4.2 pont). Klinikai vizsgálatokból származó korlátozott adatok alapján megfontolható egyéb szisztémás immunszuppresszánsok alkalmazása azoknál a betegeknél, akiknél az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások nem szabályozhatók kortikoszteroid alkalmazásával (lásd 4.2 és 4.8 pont). Ha a mellékhatás ≤ 1 . fokozatúra enyhül, meg kell kezdeni a kortikoszteroid adagjának fokozatos, legalább 1 hónapig tartó csökkentését.

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitisről, köztük végzetes kimenetelű esetekről számoltak be tiszlelizumabot kapó betegeknél. A betegeket monitorozni kell, nem állnak-e fenn pneumonitis jelei és tünetei. A gyaníthatólag pneumonitises betegeket radiológiai képalkotó eljárással kell kivizsgálni. Ki kell zárni annak lehetőségét, hogy a pneumonitis fertőzés vagy valamilyen egyéb betegség miatt lépett volna fel.

Az immunrendszerrel összefüggő pneumonitisben szenvedő betegeket az 1. táblázatban szereplő kezelésmódosításnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő hepatitis

Immunrendszerrel összefüggő hepatitisről, köztük végzetes kimenetelű esetekről számoltak be tiszlelizumabbal kezelt betegeknél. A betegeket monitorozni kell, nem állnak-e fenn hepatitis jelei és tünetei, illetve nem változott-e meg a májfunkciójuk. Májfunkciós vizsgálatokat kell végezni kiinduláskor, majd a kezelés során rendszeres időközönként.

Az immunrendszerrel összefüggő hepatitisben szenvedő betegeket az 1. táblázatban szereplő kezelésmódosításnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő bőrreakciók

Immunrendszerrel összefüggő bőrkiütésről vagy dermatitistről, köztük végzetes kimenetelű esetekről számoltak be tiszlelizumabot kapó betegeknél. A betegeket monitorozni kell bőrreakciók gyanúja esetén és ki kell zárni azok egyéb okait. A bőrt érintő mellékhatások súlyosságától függően átmenetileg fel kell függeszteni vagy végleg abba kell hagyni a tiszlelizumab alkalmazását az 1. táblázatban bemutatott ajánlásoknak megfelelően (lásd 4.2 pont).

A bőrt érintő súlyos mellékhatások (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), köztük erythema multiforme (EM), Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és toxikus epidermalis necrolysis (TEN) eseteiről számoltak be tiszlelizumabot kapó betegeknél, melyek közül egyesek halálos kimenetelűek voltak (lásd 4.8 pont). A betegeket tájékoztatni kell, nem lépnek-e fel náluk SCAR-ok jelei vagy tünetei (például lázas prodroma, az influenzaszerű tünetek, nyálkahártya-léziók vagy progresszív bőrkiütés) és ki kell zárni az egyéb okokat. SCAR gyanúja esetén fel kell függeszteni a tiszlelizumab alkalmazását és a betegek szakellátásba kell utalni, ahol kivizsgálják és kezelésben részesítik. SCAR igazolódása esetén végleg abba kell hagyni a tiszlelizumab alkalmazását (lásd 4.2 pont)

Immunrendszerrel összefüggő vastagbélgyulladás (colitis)

A tiszlelizumabbal kezelt betegeknél beszámoltak immunrendszerrel összefüggő vastagbélgyulladásról, amely gyakran járt hasmenéssel. A betegeket monitorozni kell, nem állnak-e fenn vastagbélgyulladás jelei és tünetei. Ki kell zárni annak lehetőségét, hogy a vastagbélgyulladás fertőzés vagy valamilyen egyéb betegség miatt lépett volna fel.

Az immunrendszerrel összefüggő vastagbélgyulladásban szenvedő betegeket az 1. táblázatban szereplő kezelésmódosításnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő endocrinopathiák

A tiszlelizumabbal kezelt betegeknél beszámoltak immunrendszerrel összefüggő endocrinopathiákról, köztük pajzsmirigyzavarokról, mellékvese-elégtelenségről, hypophysitistről és 1-es típusú diabetes mellitusról. Ezeknél támogató kezelésre lehet szükség az adott endokrin rendellenességtől függően. Immunrendszerrel összefüggő endocrinopathiák eseteiben hosszú távú hormonpótló kezelésre (hormone replacement therapy, HRT) lehet szükség.

Az immunrendszerrel összefüggő endocrinopathiákban szenvedő betegeket az 1. táblázatban szereplő kezelésmódosításnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Pajzsmirigy-rendellenességek

A tiszlelizumabbal kezelt betegeknél beszámoltak pajzsmirigy-rendellenességekről, köztük thyreoiditistről, hypothyreosisról és hyperthyreosisról. A betegeket monitorozni kell (a kezelés megkezdésekor, rendszeres időközönként a kezelés során, valamint a klinikai kivizsgálás alapján indokoltak szerint), nem lépnek-e fel a pajzsmirigyfunkció változásai, valamint pajzsmirigy-rendellenességek klinikai jelei és tünetei. A hypothyreosis HRT alkalmazásával a kezelés szüneteltetése nélkül és kortikoszteroidok nélkül kezelhető. Hyperthyreosis esetében tüneti kezelés alkalmazható (lásd 4.2 pont).

Mellékvesekéreg-elégtelenség

A tiszlelizumabbal kezelt betegeknél mellékvesekéreg-elégtelenségről számoltak be. A betegeket monitorozni kell, nem állnak-e fenn mellékvesekéreg-elégtelenség jelei és tünetei. Meg kell fontolni a mellékvesekéreg-funkció és a hormonszintek monitorozását. Kortikoszteroidokat és HRT-t kell alkalmazni a klinikai javallatnak megfelelően (lásd 4.2 pont).

Hypophysitis

A tiszlelizumabbal kezelt betegeknel hypophysitisről számoltak be. A betegeket monitorozni kell, nem állnak-e fenn hypophysitis/hypopituitarismus jelei és tünetei. Meg kell fontolni az agyalapimirigy-funkció és a hormonszintek monitorozását. Kortikoszteroidokat és HRT-t kell alkalmazni a klinikai javallatnak megfelelően (lásd 4.2 pont).

1-es típusú diabetes mellitus

A tiszlelizumabbal kezelt betegeknel 1-es típusú diabetes mellitusról számoltak be, beleértve a diabeteses ketoacidosis. A betegeket monitorozni kell, nem áll-e fenn hyperglykaemia és a diabetes egyéb jelei és tünetei. Inszulin kell adni 1-es típusú diabetesben. Súlyos (≥ 3 . fokozatú) hyperglykaemiában vagy ketoacidosisban szenvedő betegeknel fel kell függeszteni a tiszlelizumab alkalmazását és antihyperglükémiás kezelésben kell részesíteni őket (lásd 4.2 pont). A tiszlelizumab-kezelés folytatható a metabolikus kontroll elérésekor.

Immunrendszerrel összefüggő, veseműködési zavarral járó nephritis

A tiszlelizumabbal kezelt betegeknel immunrendszerrel összefüggő, veseműködési zavarral járó nephritisről számoltak be. A betegeket monitorozni kell a vesefunkció változásaira irányulóan (emelkedett kreatininszint a szérumban) és ki kell zárni a veseműködési zavar egyéb okait.

Az immunrendszerrel összefüggő, veseműködési zavarral járó nephritisben szenvedő betegeket az 1. táblázatban szereplő kezelésmódosításnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő egyéb mellékhatások

A tiszlelizumab kapcsán az immunrendszerrel összefüggő további, klinikailag jelentős mellékhatásokról is beszámoltak: myositis, myocarditis, arthritis, polymyalgia rheumatica, pericarditis és Guillain-Barré-szindróma (lásd 4.8 pont).

Az immunrendszerrel összefüggő egyéb mellékhatásokkal érintett betegeket az 1. táblázatban szereplő kezelésmódosításnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Transzplantált szerv kilökődése

A PD-1-gátlókkal kezelt betegeknel transzplantált szerv kilökődéséről számoltak be a forgalomba hozatal követően. A tiszlelizumab-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát szervtranszplantáltaknál. Ilyen betegeknel mérlegelni kell a tiszlelizumab-kezelés előnyeit a potenciális szervkilökődés kockázatához viszonyítva.

Az infúzióval összefüggő reakciók

Az infúzióval összefüggő súlyos (3. vagy magasabb fokozatú) reakciókról számoltak be önmagában alkalmazott tiszlelizumabot kapó betegeknel (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell, nem állnak-e fenn infúzióval összefüggő reakciók jelei és tünetei.

Az infúzióval összefüggő reakciókat az 1. táblázatban szereplő kezelésmódosításnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

A klinikai vizsgálatokban nem vehettek részt olyan betegek, akiknél a következő állapotok bármelyike fennállt: legalább 2-es kiindulási ECOG-teljesítménypontszám; aktív agyi vagy leptomeningealis áttétek; aktív autoimmun betegség vagy potenciálisan relabáló autoimmun betegség kórelőzménye; bármely olyan állapot, amely miatt szisztémás kezelést kell alkalmazni vagy kortikoszteroidokkal (napi > 10 ng prednizon vagy azzal egyenértékű), vagy egyéb immunszuppresszánsokkal a vizsgálati kezelés előtti 14 nap során; aktív vagy nem kezelt HIV; nem kezelt hepatitis B- vagy hepatitis C-hordozók; interstitialis tüdőbetegség kórelőzménye; élő vakcinát kaptak a vizsgálati kezelés előtti 14 nap során; szisztémás kezelést igénylő fertőzés a vizsgálati kezelés előtti 14 napban; más monoklonális antitesttel szembeni súlyos túlérzékenység előzménye. Adatok hiányában a tiszlelizumabot elővigyázatossággal, a lehetséges előny-kockázat gondos, egyedi felmérése után kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Sószegény diétán lévő betegek

Ez a gyógyszer 0,069 mmol (vagy 1,6 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, illetve 16 mg nátriumot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,8%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A tiszlelizumab humanizált monoklonális antitest, amely katabolizmus révén távozik a keringésből. Ennélfogva nem végeztek formális farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat. A monoklonális antitesteket nem metabolizálják a citokróm P450 (CYP) enzimek vagy egyéb gyógyszer-metabolizáló enzimek, ezért az ilyen enzimek egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek miatti gátlása vagy indukciója várhatólag nem befolyásolja a tiszlelizumab farmakokinetikáját.

A tiszlelizumab-kezelés megkezdése előtt kerülni kell szisztémás kortikoszteroidok és egyéb immunszuppresszánsok alkalmazását – kivéve szisztémás kortikoszteroid fiziológiás dózist (napi 10 mg prednizon vagy ezzel egyenértékű szer) –, ugyanis potenciálisan megzavarhatják a farmakodinámiai aktivitást és hatásosságot. A tiszlelizumab-kezelés megkezdése után azonban alkalmazhatók szisztémás kortikoszteroidok és egyéb immunszuppresszánsok az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kezelése céljából (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A tiszlelizumab nem alkalmazható hatásos fogamzásgátlást nem alkalmazó nőknél, kivéve, ha a beteg klinikai állapota szükségessé teszi a tiszlelizumab-kezelést. A fogamzóképes nőknek a kezelés során és a tiszlelizumab utolsó dózist követően még legalább 4 hónapig hatásos (1% alatti teherbe esési arányt elérő) fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

A tiszlelizumab terhes nőknél történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ. Hatásmechanizmusa alapján a tiszlelizumab magzati károsodást okozhat terhes nőknél alkalmazva.

A tiszlelizumabbal nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket. Terhesség egérmodelljeiben azonban a PD-1/PD-L1 jelátvitel gátlása igazoltan megzavarta a magzattal szembeni anyai toleranciát és fokozott magzati veszteséget eredményezett.

Ismert, hogy a humán IgG4 (immunglobulinok) átjutnak a placentán. A tiszlelizumab egy IgG4-variáns, ennélfogva átjuthat az anyából a fejlődő magzatba. Fel kell hívni a nők figyelmét a magzatot veszélyeztető lehetséges kockázatra.

A tiszlelizumab nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a beteg klinikai állapota szükségessé teszi a tiszlelizumab-kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tiszlelizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az az anyatejjel táplált újszülött gyermekekre/csecsemőkre és a tejtermelésre kifejtett hatásai sem ismertek.

Az anyatejjel táplált újszülött gyermeket/csecsemőt fenyegető, a Tevimbra alkalmazásából eredő súlyos nemkívánatos gyógyszerreakciók veszélye miatt kell tanácsolni a nőknek, hogy ne szoptassanak a Tevimbra-kezelés során és az utolsó dózist követően még legalább 4 hónapig.

Termékenység

Nincsenek klinikai adatok a tiszlelizumab termékenységre gyakorolt lehetséges hatásait illetően. A tiszlelizumabbal nem végeztek vizsgálatokat a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitás tanulmányozására. Egy 3 hónapos ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban nem jelentkeztek a hím és a nőstény szaporítószerveket érintő észlelhető hatások jávai makakómajmokban tiszlelizumab 13 héten keresztül, 2 hetenként 3, 10 vagy 30 mg/ttkg-os dózisainak alkalmazásakor (7 alkalommal került sor dózis beadására) (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tevimbra kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Néhány betegnél kimerültségről számoltak be tiszlelizumab alkalmazását követően (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A monoterápiában alkalmazott tiszlelizumab biztonságossága 1534, különféle típusú daganatokkal érintett beteg adatainak összesítésén alapszik. Ezek a betegek 200 mg tiszlelizumabot kaptak 3 hetenként. A leggyakoribb mellékhatás az anaemia (29,2%) volt. A leggyakoribb 3/4. fokozatú mellékhatások az anaemia (5,0%) és a pneumonia (4,2%) voltak. A betegek 1,17%-ánál következett be halálhoz vezető mellékhatás. A halálhoz vezető mellékhatások a pneumonia (0,78%), a hepatitis (0,13%), a pneumonitis (0,07%), a dyspnoe (0,07%), az étvágycsökkenés (0,07%) és a thrombocytopenia (0,07%) voltak. Az 1534 beteg 40,1%-a 6 hónapnál tovább, 22,2%-a pedig 12 hónapnál tovább kapott tiszlelizumabot.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Tevimbra monoterápiával kezelt összes beteg (n = 1534) körében jelentett mellékhatásokat a 2. táblázat ismerteti. A mellékhatásokat a MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint tüntettük fel. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint csökkenő sorrendben szerepelnek. Minden egyes mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi definíció szerint kerül megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat Mellékhatások a Tevimbra monoterápiás (n = 1534) alkalmazása során

Mellékhatások	Gyakorisági kategória (Bármely fokozatú)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Pneumonia ¹	Gyakori*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Anaemia ²	Nagyon gyakori
Thrombocytopenia ³	Gyakori*
Neutropenia ⁴	Gyakori
Lymphopenia ⁵	Gyakori
Endokrin betegségek és tünetek	
Hypothyreosis ⁶	Nagyon gyakori
Hyperthyreosis ⁷	Gyakori
Thyreoiditis ⁸	Gyakori
Mellékvesekéreg-elégtelenség ⁹	Nem gyakori
Hypophysitis ¹⁰	Ritka
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Hyperglykaemia ¹¹	Gyakori
Hyponatraemia ¹²	Gyakori
Hypokalaemia ¹³	Gyakori
Diabetes mellitus ¹⁴	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Guillain-Barré-szindróma	Nem gyakori**
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Uveitis ¹⁵	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Myocarditis ¹⁶	Nem gyakori
Pericarditis	Ritka
Érbetegségek és tünetek	
Hypertonia ¹⁷	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Köhögés	Gyakori
Dyspnoe	Gyakori*
Pneumonitis ¹⁸	Gyakori*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Hányinger	Gyakori
Hasmenés ¹⁹	Gyakori
Stomatitis ²⁰	Gyakori
Pancreatitis ²¹	Nem gyakori
Colitis ²²	Nem gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Hepatitis ²³	Gyakori*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Kiütés ²⁴	Nagyon gyakori
Pruritus	Nagyon gyakori
Súlyos bőrreakciók ²⁵	Ritka
Stevens-Johnson szindróma ²⁶	Nem ismert
Toxikus epidermális nekrolízis ²⁶	Nem ismert*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Arthralgia	Gyakori
Myalgia	Gyakori
Myositis ²⁷	Nem gyakori
Arthritis ²⁸	Nem gyakori

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nephritis ²⁹	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Kimerültség ³⁰	Nagyon gyakori
Étvágycsökkenés	Nagyon gyakori*
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz	Nagyon gyakori
Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz	Nagyon gyakori
Emelkedett bilirubinszint a vérben ³¹	Nagyon gyakori
A vér emelkedett alkalikusfoszfataz-szintje	Gyakori
Emelkedett kreatininszint a vérben	Gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Infúzióval összefüggő reakció ³²	Nem gyakori
¹ A pneumonia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: pneumonia, alsó légúti fertőzés, alsó légúti bakteriális fertőzés, bakteriális eredetű pneumonia, gomba eredetű pneumonia és <i>Pneumocystis jirovecii</i> eredetű pneumonia. ² Az anaemia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: anaemia és csökkent hemoglobinszint. ³ A thrombocytopenia alá a következő preferált kifejezések tartoznak: thrombocytopenia és csökkent vérlemezkeszám. ⁴ A neutropenia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: neutropenia és csökkent neutrophilszám. ⁵ A lymphopenia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: lymphopenia, csökkent lymphocytaszám és a lymphocyták százalékos arányának csökkenése. ⁶ A hypothyreosis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hypothyreosis, csökkent szabad tiroxin, csökkent szabad trijód-tironin, csökkent trijód-tironin, primer hypothyreosis és csökkent tiroxin. ⁷ A hyperthyreosis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hyperthyreosis, csökkent thyreoidestimuláló-hormonszint a vérben, emelkedett szabad trijód-tironin, emelkedett szabad tiroxin, emelkedett tiroxin és emelkedett trijód-tironin. ⁸ A thyreoiditis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: thyreoiditis, autoimmun thyreoiditis és subacute thyreoiditis. ⁹ A mellékvesekéreg-elégtelenség alá a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: mellékvesekéreg-elégtelenség és másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenség. ¹⁰ A hypophysitis a következő preferált kifejezést is magában foglalja: hypopituitarismus. ¹¹ A hyperglykaemia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hyperglykaemia és emelkedett vércukorszint. ¹² A hyponatraemia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hyponatraemia és a vér csökkent nátriumszintje. ¹³ A hypokalaemia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hypokalaemia és a vér csökkent káliumszintje. ¹⁴ A diabetes mellitus a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: diabetes mellitus, 1-es típusú diabetes mellitus és látens autoimmun diabetes felnőtteknél. ¹⁵ Az uveitis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: uveitis és iritis. ¹⁶ A myocarditis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: myocarditis, immunmediált myocarditis és autoimmun myocarditis. ¹⁷ A hypertonia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hypertonia, emelkedett vérnyomás és esszenciális hypertonia. ¹⁸ A pneumonitis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: pneumonitis, immunmediált tüdőbetegség, interstitialis tüdőbetegség és organizáló pneumonia. ¹⁹ A hasmenés a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hasmenés és gyakori bélmozgások. ²⁰ A stomatitis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: stomatitis, szájfekély és aphthás fekély. ²¹ A pancreatitis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: emelkedett amiláz, emelkedett lipáz, pancreatitis és akut pancreatitis. ²² A colitis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: colitis és immunmediált enterocolitis. ²³ A hepatitis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: hepatitis, májfunkciós rendellenesség, immunmediált hepatitis, májkárosodás, valamint autoimmun hepatitis. ²⁴ A kiütés a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: kiütés, maculopapulosus kiütés, eczema, erythematosus kiütés, dermatitis, allergiás dermatitis, papularis kiütés, urticaria, erythema, bőrhámlás, gyógyszerkiütés, macularis kiütés, psoriasis, pustulosus kiütés, acneiform dermatitis, pruritusos kiütés, lichenoid keratosis, kézdermatitis, immunmediált dermatitis, follicularis kiütés, akut lázas neutrofil dermatosis, erythema nodosum és pemphigus. ²⁵ A súlyos bőrreakciók a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: erythema multiforme tartozik.	

26	Forgalomba hozatalt követően előforduló tapasztalat.
27	A myositis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: myositis és immunmediált myositis.
28	Az arthritis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: arthritis és immunmediált arthritis.
29	A nephritis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: nephritis, focalis segmentalis glomerulosclerosis és immunmediált nephritis.
30	A kimerültség a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: kimerültség, asthenia, rossz közérzet és levertség.
31	Az emelkedett bilirubinszint a vérben a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: emelkedett bilirubinszint a vérben, emelkedett konjugált bilirubin, emelkedett nem konjugált bilirubin és hyperbilirubinaemia.
32	Az infúzióval összefüggő reakció a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: infúzióval összefüggő reakció és infúzióval összefüggő túlérzékenységi reakció.
	*végzetes kimenetelű eseteket is beleértve
	**a gyakoriság az összevont monoterápiás populáción kívül végzett vizsgálatokon alapszik

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi adatok a klinikai vizsgálatok során monoterápiában alkalmazott tizlelizumab jelentős gyógyszer mellékhatásaira vonatkozó információkat ismertetik.

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis

Tizlelizumab monoterápiával kezelt betegek körében a betegek 4,3%-ánál fordult elő immunrendszerrel összefüggő pneumonitis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,3%), 2. fokozatú (2,0%), 3. fokozatú (1,5%), 4. fokozatú (0,3%) és 5. fokozatú (0,2%) események is.

Az első dózistól az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 3,2 hónap volt (tartomány: 1,0 nap – 16,5 hónap), a fellépéstől az elmúlásig eltelt idő mediánja pedig 6,1 hónap volt (tartomány: 1,0+ nap – 22,8+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tizlelizumab alkalmazását a betegek 1,8%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 1,8%-ánál szakították meg átmenetileg. A pneumonitis a betegek 45,5%-ánál múlt el.

A tizlelizumab monoterápiával kezelt betegek körében gyakrabban lépett fel pneumonitis azoknál a betegeknél, akiknél korábban sor került mellkasi besugárzásra (6,3%), mint azoknál, akik korábban nem részesültek mellkasi besugárzásban (2,8%).

Immunrendszerrel összefüggő hepatitis

Tizlelizumab monoterápiával kezelt betegek körében a betegek 1,7%-ánál fordult elő immunrendszerrel összefüggő hepatitis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,1%), 2. fokozatú (0,5%), 3. fokozatú (0,9%), 4. fokozatú (0,1%) és 5. fokozatú (0,1%) események is.

Az első dózistól az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 31,0 nap volt (tartomány: 8,0 nap – 13,1 hónap), a fellépéstől az elmúlásig eltelt idő mediánja pedig 2,0 hónap volt (tartomány: 1,0+ nap – 37,9+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tizlelizumab alkalmazását a betegek 0,4%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 1,0%-ánál szakították meg átmenetileg immunrendszerrel összefüggő hepatitis miatt. A hepatitis a betegek 50,0%-ánál múlt el.

Immunrendszerrel összefüggő, a bőrt érintő mellékhatások

Tizlelizumab monoterápiával kezelt betegek körében a betegek 1,8%-ánál fordult elő immunrendszerrel összefüggő hepatitis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,4%), 2. fokozatú (0,8%), 3. fokozatú (0,3%) és 4. fokozatú (0,3%) események is.

Az első dózis beadásától az adatok lezárásának időpontjáig eltelt medián időtartam 2,5 hónap volt (tartomány: 7,0 nap – 11,6 hónap). A fellépéstől az elmúlásig eltelt idő mediánja 11,4 hónap volt (tartomány: 4,0 nap – 34,0+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tizlelizumab alkalmazását a betegek 0,3%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 0,5%-ánál szakították meg átmenetileg. A bőrt érintő mellékhatások a betegek 51,9%-ánál múltak el.

SJS és TEN eseteiről számoltak be a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján, melyek közül egyesek halálos kimenetelűek voltak (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Immunrendszerrel összefüggő vastagbélgyulladás

Tizlelizumab monoterápiával kezelték körében a betegek 0,7%-ánál fordult elő immunrendszerrel összefüggő vastagbélgyulladás, amelyek között megtalálhatók voltak 2. fokozatú (0,6%) és 3. fokozatú (0,1%) események is.

Az első dózistól az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 6,0 hónap volt (tartomány: 12,0 nap – 14,4 hónap), a fellépéstől az elmúlásig eltelt idő mediánja pedig 28,0 hónap volt (tartomány: 9,0 nap – 3,6 hónap). A tizlelizumab alkalmazását egyetlen beteg sem hagyta abba véglegesen és a betegek 0,6%-ánál szakították meg átmenetileg. A colitis a betegek 81,8%-ánál múlt el.

Immunrendszerrel összefüggő myositis/rhabdomyolysis

Tizlelizumab monoterápiával kezelték körében a betegek 0,9%-ánál fordult elő immunrendszerrel összefüggő myositis/rhabdomyolysis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,2%), 2. fokozatú (0,3%), 3. fokozatú (0,3%) és 4. fokozatú (0,1%) események is.

Az első dózistól az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 1,8 hónap volt (tartomány: 15,0 nap – 17,6 hónap), a fellépéstől az elmúlásig eltelt idő mediánja pedig 2,1 hónap volt (tartomány: 5,0 nap – 11,2+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tizlelizumab alkalmazását a betegek 0,2%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 0,7%-ánál szakították meg átmenetileg. A myositis/rhabdomyolysis a betegek 57,1%-ánál múlt el.

Immunrendszerrel összefüggő endocrinopathiák

Pajzsmirigy-rendellenességek

Hypothyreosis:

Tizlelizumab monoterápiával kezelték körében a betegek 7,6%-ánál fordult elő hypothyreosis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (1,4%), 2. fokozatú (6,1%) és 4. fokozatú (0,1%) események is.

Az első dózistól az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 3,7 hónap volt (tartomány: 0 nap – 16,6 hónap), a fellépéstől az elmúlásig eltelt idő mediánja pedig 15,2 hónap volt (tartomány: 12,0 nap – 28,6+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tizlelizumab alkalmazását egyetlen betegnél sem hagyták abba véglegesen és a betegek 0,4%-ánál szakították meg átmenetileg. A hypothyreosis a betegek 31,9%-ánál múlt el.

Hyperthyreosis:

Tizlelizumab monoterápiával kezelték körében a betegek 0,6%-ánál fordult elő hyperthyreosis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,1%) és 2. fokozatú (0,3%) események is.

Az első dózis beadásától az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 31,0 nap volt (tartomány: 19,0 nap – 14,5 hónap). A fellépéstől az elmúlásig eltelt idő mediánja 1,4 hónap volt (tartomány: 22,0 nap – 4,0+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyeknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tizlelizumab alkalmazását a betegek 0,1%-ánál hagyták abba véglegesen és egyetlen betegnél sem szakították meg átmenetileg. A hyperthyreosis a betegek 80,0%-ánál múlt el.

Thyreoiditis:

Tiszlelizumab monoterápiával kezelték körében a betegek 0,8%-ánál fordult elő thyreoiditis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,2%) és 2. fokozatú (0,6%) események is.

Az első dózis beadásától az adatok lezárásának időpontjáig eltelt medián időtartam 2,0 hónap volt (tartomány: 20,0 nap – 20,6 hónap). A fellépéstől az elmúlásig eltelt idő mediánja nem volt értékelhető a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján (tartomány: 22,0 nap – 23,1+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tiszlelizumab alkalmazását egyetlen betegnél sem hagyták abba véglegesen és a betegek 0,1%-ánál szakították meg átmenetileg. A thyreoiditis a betegek 16,7%-ánál múlt el.

Mellékvesekéreg-elégtelenség

Tiszlelizumab monoterápiával kezelték körében a betegek 0,3%-ánál fordult elő mellékvesekéreg-elégtelenség, amelyek között megtalálhatók voltak 2. fokozatú (0,1%), 3. fokozatú (0,1%) és 4. fokozatú (0,1%) események is.

Az első dózis beadásától az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 3,1 hónap volt (tartomány: 1,3 hónap – 11,6 hónap). A fellépéstől az elmúlásig eltelt idő mediánja nem volt értékelhető a rendelkezésre álló adatok alapján (tartomány: 1,0 hónap – 6,5+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tiszlelizumab alkalmazását egyetlen betegnél sem hagyták abba véglegesen és a betegek 0,2%-ánál szakították meg átmenetileg. A mellékvese-elégtelenség a betegek 25,0%-ánál múlt el.

Hypophysitis

Tiszlelizumab monoterápiával kezelték körében a betegek 0,1%-ánál fordult elő az agyalapi mirigy csökkent aktivitása (amely 2. fokozatú volt).

1-es típusú diabetes mellitus

Tiszlelizumab monoterápiával kezelték körében a betegek 0,4%-ánál fordult elő 1-es típusú diabetes mellitus, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,1%) és 3. fokozatú (0,3%) események is.

Az első dózis beadásától az adatok lezárásának időpontjáig eltelt medián időtartam 2,5 hónap volt (tartomány: 33,0 nap – 13,8 hónap). A fellépéstől az elmúlásig eltelt idő mediánja nem volt értékelhető a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján (tartomány: 4,0 nap – 19,9+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tiszlelizumab alkalmazását a betegek 0,1%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 0,1%-ánál szakították meg átmenetileg. Az 1-es típusú diabetes mellitus a betegek 16,7%-ánál múlt el.

Immunrendszerrel összefüggő, veseműködési zavarral járó nephritis

Tiszlelizumab monoterápiával kezelték körében a betegek 0,7%-ánál fordult elő immunrendszerrel összefüggő, veseműködési zavarral járó nephritis, amelyek között megtalálhatók voltak 2. fokozatú (0,3%), 3. fokozatú (0,2%), 4. fokozatú (0,1%) és 5. fokozatú (0,1%) események is.

Az első dózistól az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 1,2 hónap volt (tartomány: 3,0 nap – 5,8 hónap). A fellépéstől az elmúlásig eltelt idő mediánja 1,9 hónap volt (tartomány: 3,0+ nap – 16,2+ hónap). A „+” jel cenzorált megfigyelést jelez, amelyknél az elemzés időpontjában még voltak folyamatban levő események. A tiszlelizumab alkalmazását a betegek 0,3%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 0,2%-ánál szakították meg átmenetileg. Az immunrendszerrel összefüggő, veseműködési zavarral járó nephritis a betegek 50,0%-ánál múlt el.

Immunrendszerrel összefüggő myocarditis

Tiszlelizumab monoterápiával kezelték körében a betegek 0,5%-ánál fordult elő immunrendszerrel összefüggő myocarditis, amelyek között megtalálhatók voltak 1. fokozatú (0,1%), 2. fokozatú (0,1%), 3. fokozatú (0,2%) és 4. fokozatú (0,1%) események is.

Az első dózistól az esemény bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 1,6 hónap volt (tartomány: 14,0 nap – 6,1 hónap), a fellépéstől az elmúlásig eltelt idő mediánja pedig 5,1 hónap volt (tartomány: 4,0 nap – 7,6 hónap). A tiszlelizumab alkalmazását a betegek 0,3%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 0,2%-ánál szakították meg átmenetileg. A myocarditis a betegek 57,1%-ánál múlt el.

Az infúzióval összefüggő reakciók

Tiszlelizumab monoterápiával kezelték körében a betegek 3,5%-ánál fordultak elő az infúzióval összefüggő reakciók, amelyek között megtalálhatók voltak 3. fokozatú (0,3%) események is. A tiszlelizumab alkalmazását a betegek 0,1%-ánál hagyták abba véglegesen és a betegek 0,5%-ánál szakították meg átmenetileg.

Laboratóriumi eltérések

Tiszlelizumab monoterápiával kezelték körében a kiinduláshoz képest 3. vagy 4. fokozatúig terjedő laboratóriumi eltérést tapasztaló betegek aránya a következők szerint alakult: emelkedett hemoglobinszint 0,1%-nál, csökkent hemoglobinszint 4,4%-nál, csökkent leukocitaszám 0,9%-nál, csökkent limfocitaszám 8,5%-nál, csökkent neutrofilszám 1,7%-nál, csökkent vérlemezkesszám 1,1%-nál, emelkedett glutamát-piruvat-transzaminázszint 2,0%-nál, csökkent albuminszint 0,4%-nál, emelkedett alkalikusfoszfataz-szint 2,3%-nál, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint 3,2%-nál, emelkedett bilirubinszint 2,2%-nál, emelkedett kreatin-kinázszint 2,0%-nál, emelkedett kreatininszint 0,9%-nál, emelkedett káliumszint 0,9%-nál, csökkent káliumszint 2,2%-nál, emelkedett nátriumszint 0,1%-nál, csökkent nátriumszint 5,7%-nál.

Immunogenitás

A gyógyszer elleni antitestek (anti-drug antibody, ADA) szempontjából értékelhető, az ajánlott 3 hetenként egyszer 200 mg-os dózissal kezelt 1916 beteg 18,3%-ánál adott pozitív eredményt a kezelés során kialakuló ADA-k vizsgálata, neutralizáló antitesteket (neutralising antibody, NAB) pedig a betegek 0,9%-ánál mutattak ki. Populációs farmakokinetikai elemzéssel igazolták, hogy az ADA-státusz statisztikailag szignifikáns együtt járó változóként fejt ki hatást a clearance-re, ugyanakkor úgy tűnik, hogy a kezelés során a tiszlelizumab ellen kialakuló ADA-k jelenléte nem jár klinikailag számottevő hatással a farmakokinetika vagy a hatásosság tekintetében.

Az ADA tekintetében értékelhető betegek körében a következő arányban észleltek nemkívánatos eseményeket (AE) az ADA-pozitív populációban az ADA-negatív populációhoz képest: ≥ 3 . fokozatú AE-k aránya 50,9% ill. 39,3%, a súlyos nemkívánatos események (SAE) aránya 37,1% ill. 29,7%, a kezelés abbahagyásához vezető AE-k aránya 10,8% ill. 10,2%. Azok a betegek, akiknél a kezelés során ADA-k alakultak ki, jellemzően rosszabb általános egészségi állapotban voltak és kedvezőtlenebb betegségjellemzőkkel rendelkeztek kiinduláskor, ami megzavarhatja a biztonságossági elemzés értelmezését. A rendelkezésre álló adatok nem teszik lehetővé, hogy határozott következtetéseket vonjunk le a gyógyszermellékhatások lehetséges mintázatairól.

Idősek

Összességében nem figyeltek meg különbséget a biztonságosság szempontjából tiszlelizumab monoterápia alkalmazásakor a 65 évesnél fiatalabb, illetve a 65 és 74 év közötti életkorú betegeknél. A 75 éves és annál idősebb betegekről túl kevés adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni erre a populációra vonatkozóan.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A tiszlelizumab-túladagolásról nincsenek rendelkezésre álló információk. Túladagolás esetén a betegeknek szoros monitorozást kell végezni a gyógyszer mellékhatások jeleire vagy tüneteire irányulóan, valamint azonnal megfelelő tüneti kezelést kell nyújtani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Monoklonális antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, ATC kód: L01FF09

Hatásmechanizmus

A tiszlelizumab a PD-1 elleni humanizált immunglobulin G4 (IgG4) variáns monoklonális antitest, amely a humán PD-1 extracelluláris doménjéhez kapcsolódik. Kompetitíven megakadályozza a PD-L1 és a PD-L2 kötődését egyaránt, amely által gátolja a PD-1 által mediált negatív jelátvitelt, valamint fokozza a T-sejtek funkcionális aktivitását *in vitro* sejtekkel végzett vizsgálatok során.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Laphámsejtes nyelőcső-carcinoma (OSCC)

BGB-A317-302

A BGB-A317-302 randomizált, kontrollós, nyílt elrendezésű, globális III. fázisú vizsgálat volt a tiszlelizumab és a kemoterápia összehasonlítására nem reszekálható, kiújuló, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló OSCC-ben szenvedő betegeknek, akiknél progresszió következett be korábbi szisztémás kezelés mellett vagy azt követően. A betegek beválasztása során nem volt szempont a daganatuk PD-L1-expressziós szintje. Amennyiben lehetséges volt, visszamenőlegesen megvizsgálták a begyűjtött archív/friss daganatszövet-minták PD-L1-expressziós státuszát. A PD-L1 expresszióját központi laboratóriumban értékelték a Ventana PD-L1 (SP263) próbával, amely a daganatban és a daganattal asszociált immunsejteken is azonosította a PD-L1 festődését.

A vizsgálatban nem vehettek részt olyan betegek, akik korábban anti-PD-1-gátló kezelésben részesültek és akiknek a daganata ráterjedt a nyelőcsővel szomszédos szervekre (például az aortára vagy a légutakra).

A randomizálást földrajzi terület (Ázsia [Japán kivételével] ill. Japán ill. USA/EU), ECOG teljesítményszint (0 ill. 1), valamint a vizsgálóorvos által választott kemoterápia (investigator choice of chemotherapy, ICC) (paklitaxel ill. docetaxel ill. irinotekán) szerint rétegezték. Az ICC-t a vizsgálóorvos határozta meg a randomizálás előtt.

A betegek 1:1 arányú véletlen besorolás szerint vagy 200 mg tiszlelizumabot kaptak 3 hetenként, vagy a vizsgálóorvos által választott kemoterápiát (ICC) a következő lehetőségek közül (mindegyiket intravénásan adták):

- 135–175 mg/m² paklitaxel az 1. napon, majd 3 hetenként (valamint 80–100 mg/m² adagokban heti ütemezésben a szokásos ellátásra vonatkozó helyi és/vagy országos irányelveknek megfelelően), vagy
- 75 mg/m² docetaxel az 1. napon, majd 3 hetenként, vagy
- 125 mg/m² irinotekán az 1. és a 8. napon, majd 3 hetenként.

A betegeket a betegség progressziójáig (amelyet a vizsgálóorvos értékelt a RECIST 1.1-es verziója alapján) vagy elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig kezelték Tevimbra készítménnyel vagy az ICC-k egyikével.

A daganat értékelésére 6 hetenként került sor az első 6 hónap során, a továbbiakban pedig 9 hetenként.

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (overall survival, OS) volt a kezelési szándék szerinti (intent-to-treat, ITT) populációban. Másodlagos hatásossági végpontok voltak a teljes túlélés a PD-L1-pozitív elemzési populációban (a PD-L1-pontszám a vizuálisan becsült kombinált összesített pontszám, jelenlegi elnevezése szerint a tumorterület-pozitivitás [tumour area positivity, TAP] pontszám [PD-L1 pontszám] szerint $\geq 10\%$), az objektív válaszarány (objective response rate, ORR), a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) és a válasz időtartama (duration of response, DoR), amelyeket a vizsgálóorvos határozott meg a RECIST v1.1 alapján.

Összesen 512 beteget választottak be, akik véletlen besorolás szerint tiszlelizumabot (n = 256) vagy ICC-t (n = 256; paklitaxel [n = 85], docetaxel [n = 53] vagy irinotekán [n = 118]) kaptak. Az 512 betegből 142 fő (27,7%) PD-L1-pontszáma volt $\geq 10\%$, 222 fő (43,4%) PD-L1-pontszáma volt $< 10\%$, 148 fő (28,9%) esetében pedig nem volt ismert a kiindulási PD-L1-státusz.

A vizsgálati populáció kiindulási jellemzői a következők voltak: medián életkor 62 év (tartomány: 35–86), 37,9% volt 65 éves vagy idősebb; 84% férfi; 19% fehér bőrű és 80% ázsiai; 25% rendelkezett 0-s, míg 75% 1-es ECOG teljesítménystátusszal. A vizsgálati populáció 95%-ánál állt fenn metasztatizáló betegség a vizsgálatba való belépéskor. Az összes beteg kapott legalább egy rákellenes kemoterápiát korábban, amely a betegek 97%-a esetében platinaalapú kombinációs kemoterápia volt.

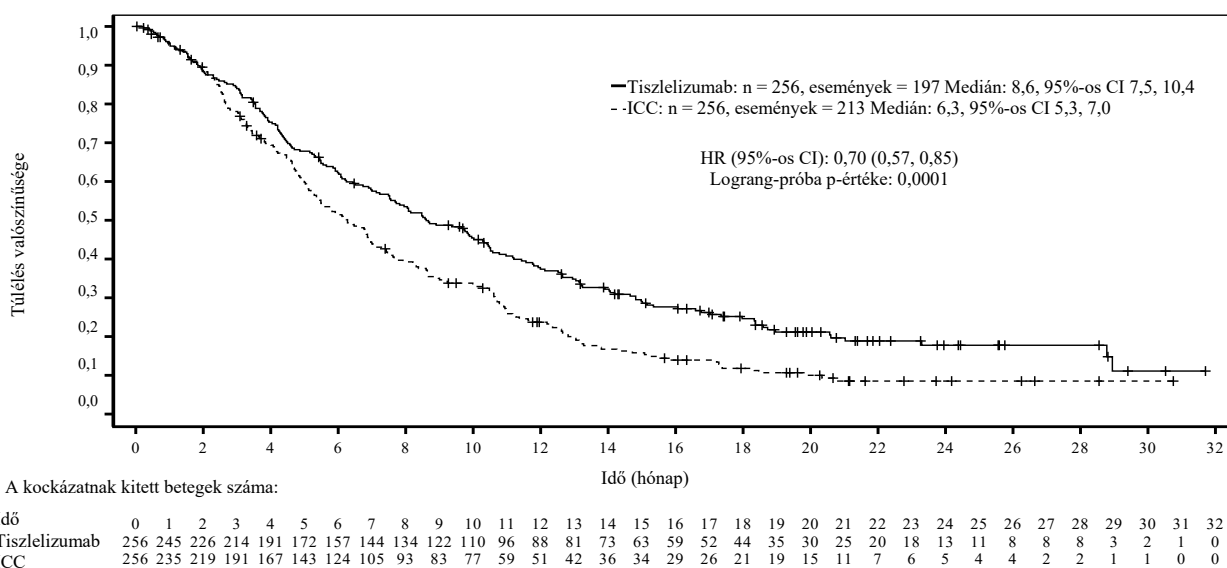
A BGB-A317-302 vizsgálatban a teljes túlélés szignifikáns javulását igazolták a tiszlelizumab vizsgálati karra randomizált betegeknek az ICC vizsgálati kar betegeihez viszonyítva. A fordított Kaplan–Meier-módszertannal meghatározott medián követési idő 20,8 hónap volt a tiszlelizumab vizsgálati karon, míg 21,1 hónap volt az ICC vizsgálati karon.

A hatásossági eredményeket a 3. táblázat és az 1. ábra mutatja be.

3. táblázat Hatásossági eredmények a BGB-A317-302 vizsgálatban

Végpont	Tevimbra (n = 256)	Kemoterápia (n = 256)
OS		
Halálesetek, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Medián (hónap) ^a (95%-os CI)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Relatív hazárd (95%-os CI) ^b	0,70 (0,57; 0,85)	
p-érték ^c	p = 0,0001	
PFS a vizsgáló orvos értékelése szerint^d		
Betegségprogresszió vagy halál, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Medián (hónap) (95%-os CI)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Kockázatarány (95%-os CI)	0,83 (0,67; 1,01)	
ORR a vizsgáló orvos általi megerősítéssel^d		
ORR (%) (95%-os 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)
A válasz időtartamának mediánja a vizsgáló orvos általi megerősítéssel (hónap) (95%-os CI)	10,3 (6,5; 13,2)	6,3 (2,8; 8,5)
OS = teljes túlélés; CI = megbízhatósági tartomány; PFS = progressziómentes túlélés; ORR = objektív válaszarány; CR = teljes válasz; PR = részleges válasz; SD = stabil betegség		
^a Kaplan–Meier-módszertannal végzett becslés.		
^b Cox-féle regressziós modell alapján, amelyben a kezelés szerepelt együtt járó változóként és amelyet a kiindulási ECOG státusz és a vizsgálóorvos által választott kemoterápia szerint rétegeztek.		
^c ECOG teljesítménystátusz és a vizsgálóorvos által választott kemoterápia szerint rétegezték egyoldali lograng-próba alapján.		
^d Ad hoc elemzés alapján.		

1. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a BGB-A317-302 vizsgálatban (ITT elemzési populáció)



Hatásosság és PD-L1 szerinti alcsoportok:

A teljes túlélés előre meghatározott elemzése során a PD-L1-pozitív alcsoportban (PD-L1-pontszám $\geq 10\%$) a teljes túlélés rétegezett kockázataránya (HR) 0,49 volt (95%-os CI: 0,33–0,74), egyoldali rétegezett logrank-próba 0,0003-as p-értéke mellett. A medián túlélés 10,0 hónap (95%-os CI: 8,5–15,1 hónap) volt a tislelizumabot kapó vizsgálati karon, illetve 5,1 hónap (95%-os CI: 3,8–8,2 hónap) az ICC vizsgálati karon.

A PD-L1-negatív alcsoportban (PD-L1-pontszám $< 10\%$) a teljes túlélés rétegezett kockázataránya 0,83 volt (95%-os CI: 0,62–1,12), a medián túlélés pedig 7,5 hónap (95%-os CI: 5,5–8,9 hónap) volt a tislelizumabot kapó vizsgálati karon, illetve 5,8 hónap (95%-os CI: 4,8–6,9 hónap) az ICC vizsgálati karon.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a tislelizumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a malignus neoplasiák (kivéve a központi idegrendszeri, haemopoeticus és nyirokszöveti neoplasiákat) kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tislelizumab farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai elemzés felhasználásával jellemezték 2596 olyan előrehaladott malignitásban szenvedő beteg koncentrációs adataival, akik 2 hetenként 0,5–10 mg/ttkg dózisban, 3 hetenként 2,0 és 5,0 mg/ttk dózisban, valamint 3 hetenként 200 mg dózisban kaptak tislelizumabot.

A 90%-os dinamikus egyensúlyi szint eléréséhez szükséges idő körülbelül 84 nap (12 hét) 200 mg-os adagok 3 hetenkénti alkalmazását követően, a tislelizumab PK-expozíció dinamikus egyensúlyi akkumulációs aránya pedig hozzávetőlegesen 2-szeres.

Felszívódás

A tislelizumabot intravénásan alkalmazzák, ennél fogva azonnal és biológiailag teljes mértékben hasznosul.

Eloszlás

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a dinamikus egyensúlyi eloszlási térfogat 6,42 l, amely a korlátozott eloszlású monoklonális antitestekre jellemző érték.

Biotranszformáció

A tiszlelizumab várhatólag kis peptidekre és aminosavakra bomlik katabolikus útvonalakon.

Elimináció

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a tiszlelizumab clearance-e 0,153 l/nap volt 26,3%-os egyének közti variabilitás mellett, a terminális felezési idő mértani átlaga pedig hozzávetőlegesen 23,8 nap volt 31%-os variációs együttható (coefficient variation, CV) mellett.

Linearitás/nonlinearitás

A 2 vagy 3 hetenként 0,5 mg/ttg – 10 mg/ttkg adagolási rendek mellett (beleértve a 3 hetenként egyszer 200 mg-os adagolást) a tiszlelizumab megfigyelt farmakokinetikája lineáris, az expozíció pedig a dózissal arányos volt.

Különleges betegcsoportok

A különféle együttjáró változók által a tiszlelizumab farmakokinetikájára kifejtett hatást populációs farmakokinetikai elemzésekben határozták meg. A következő tényezők nem fejtettek ki klinikailag számottevő hatást a tiszlelizumab farmakokinetikájára: életkor (tartomány: 18–90 év), testtömeg (tartomány: 32 és 130 kg között), nem, rassz (fehér bőrű, ázsiai vagy egyéb), enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás (kreatinin clearance [CrCl] \geq 30 ml/perc), enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás (összbilirubin \leq 3 \times ULN és tetszőleges GOT), valamint a tumorterhelés.

Vesekárosodás

Nem végeztek vizsgálatokat a tiszlelizumabbal kifejezetten a károsodott veseműködésű betegek körében. A tiszlelizumab populációs farmakokinetikai elemzése során nem mutatkozott klinikailag jelentős számottevő különbség a tiszlelizumab clearance-ét illetően az enyhe vesekárosodással érintett (CrCl 60–89 ml/perc, n = 1046) vagy a közepesen súlyos fokú vesekárosodással érintett (CrCl 30–59 ml/perc, n = 320) betegek, illetve a normál vesefunkciójú betegek (CrCl \geq 90 ml/perc, n = 1223) között. Az enyhe és a közepesen súlyos fokú vesekárosodás nem befolyásolta a tiszlelizumab expozícióját (lásd 4.2 pont). A súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek korlátozott száma (n = 5) miatt nem lehet egyértelműen meghatározni, milyen hatással van a súlyos vesekárosodás a tiszlelizumab farmakokinetikájára.

Májkárosodás

Nem végeztek vizsgálatokat a tiszlelizumabbal kifejezetten a károsodott májműködésű betegek körében. A tiszlelizumab populációs farmakokinetikai elemzése során nem mutatkozott klinikailag jelentős különbség a tiszlelizumab clearance-ét illetően az enyhe májkárosodással érintett (bilirubin \leq ULN és GOT $>$ ULN vagy bilirubin $>$ 1,0–1,5 \times ULN és tetszőleges GOT, n = 396) vagy a közepesen súlyos fokú májkárosodással érintett (bilirubin $>$ 1,5–3 \times ULN és tetszőleges GOT; n = 12) betegek, illetve a normál májfunkciójú betegek között (bilirubin \leq ULN és GOT = ULN, n = 2182) (lásd 4.2 pont). A súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek (bilirubin $>$ 3 \times ULN és tetszőleges GOT, n = 2) korlátozott száma miatt nem ismert, hogy milyen hatással van a súlyos májkárosodás a tiszlelizumab farmakokinetikájára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Jávai makákómajmokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban 2 hetenként 3, 10, 30 vagy 60 mg/ttkg dózisokat alkalmazó intravénás adagolás (7 beadott dózis) mellett nem észleltek nyilvánvalóan a kezeléssel összefüggő toxicitást vagy kórszövettani elváltozásokat 2 hetenként alkalmazott, 30 mg/ttkg-ig terjedő dózisok esetén, amely a 200 mg-os humán klinikai expozíció 4,3–6,6-szorosának felel meg.

A tiszlelizumabbal nem végeztek vizsgálatokat a fejlődésre és a reprodukcióra kifejtett toxicitás tanulmányozására, illetve nem került sor a termékenységet vizsgáló állatkísérletekre.

Nem végeztek vizsgálatokat a tiszlelizumab karcinogenitási vagy genotoxicitási potenciáljának meghatározására.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-citrát-dihidrát
citromsav-monohidrát
L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát
L-hisztidin
trehalóz-dihidrát
poliszorbát 20
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Felbontás után

Felbontás után azonnal hígítani kell és be kell adni a gyógyszert (a gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban).

Az oldatos infúzió elkészítése után

A Tevimbra nem tartalmaz tartósítószert. Az alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitást 24 óra leforgása alatt 2 °C–8 °C hőmérsékleten igazolták. A 24 órába beletartozik a hígított oldat legfeljebb 20 órán át tartó hűtött (2 °C–8 °C) tárolása, a szobahőmérsékletre (25 °C és alacsonyabb) melegedéshez szükséges idő és az infúzió 4 órán belüli beadásához szükséges időtartam.

Mikrobiológiai szempontok miatt a gyógyszert azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígításhoz alkalmazott módszer kizárja a mikrobiológiai kontamináció kockázatát.

Amennyiben mégsem használják fel azonnal, akkor a felhasználó felelőssége, hogy a felbontott gyógyszert mennyi ideig és milyen körülmények között tárolja. A hígított oldatot nem szabad lefagyasztani.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml Tevimbra koncentrátum áttetsző üvegből készült I-es típusú injekciós üvegben kerül forgalomba, amely FluroTec bevonattal ellátott szürke klórbutil dugóval és lepattintható kupakkal van lezárva.

A Tevimbra 1 db injekciós üveget tartalmazó egységcsomagolásban, valamint 2 db injekciós üveget tartalmazó (2, egyenként 1-1 injekciós üveget tartalmazó csomagból álló) gyűjtőcsomagolásban kapható.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A hígított oldatos infúziót egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aseptikus technika alkalmazásával.

Az oldatos infúzió elkészítése

- Kettő Tevimbra injekciós üveg szükséges egy-egy dózishoz.
- Rázás nélkül vegye ki az injekciós üvegeket a hűtőszekrényből.
- Szemrevételezéssel ellenőrizze az összes injekciós üveget, hogy beadás előtt ne legyenek benne részecskék, illetve elszíneződés. A koncentrátum tiszta vagy kissé opálos, színtelentől enyhén sárgásig terjedő színű oldat. Ne használja fel az injekciós üveget, ha az oldat homályos, illetve ha látható szemcséket tartalmaz vagy ha elszíneződött.
- Óvatosan, rázás nélkül fordítsa fejjel lefelé az injekciós üvegeket. Szívja föl az oldatot fecskendőbe a két injekciós üvegből (összesen 200 mg 20 ml-ben) és nyomja bele 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó intravénás infúziós zsákba. Ezzel elkészíti a hígított oldatot, amelynek végleges koncentrációja 2–5 mg/ml. Óvatos forgatással elegyítse a hígított oldatot, elkerülve a habosodást vagy kicsapódást.

Beadás

- A hígított Tevimbra oldatot infúzió formájában, steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötésű 0,2 mikronos vagy 0,22 mikronos beépített vagy kiegészítő, körülbelül 10 cm² felszíni felületű szűrővel ellátott intravénás infúziós szereléken keresztül adja be.
- Az első infúziót 60 perc alatt kell beadni. Ha a beteg jól tolerálja, a további infúziók 30 perc alatt is beadhatók.
- Nem szabad más gyógyszereket egyidejűleg ugyanazon az intravénás szereléken beadni.
- A Tevimbra-t tilos intravénás lökésterápia vagy egyszeri bólus injekció formájában beadni.

- Az infúzió végén át kell öblíteni az intravénás szerelékét.
- Semmisítse meg az esetlegesen az injekciós üvegben maradó, fel nem használt mennyiséget.
- A Tevimbra injekciós üvegek kizárólag egyszer használhatók fel.

Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/23/1758/001-002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciapontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
 - ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Tevimbra első forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal a Betegkártya tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs csatornát, a terjesztés módját vagy a program bármely egyéb aspektusát.

A Betegkártya célja felhívni a betegek figyelmét az immunrendszerrel összefüggő potenciális mellékhatások korai felismerése/azonosítása szempontjából releváns jelekre és tünetekre, valamint tájékoztatni őket arról, mikor kell orvoshoz fordulni. Arra is felhívja a figyelmet, hogy fel kell tüntetni a kezelőorvos elérhetőségeit, valamint az egyéb orvosokat is tájékoztatni szükséges arról, hogy a beteg Tevimbra-kezelést kap. A Betegkártyát úgy tervezték, hogy azt a beteg rendeltetészerűen mindig magánál tarthassa és bemutathassa az őt ellátó egészségügyi szakembereknek.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden egyes tagállamban, ahol a Tevimbra forgalomba kerül, az összes egészségügyi szakembernek és betegnek/gondozónak, aki várhatóan felírja, illetve használja a Tevimbra-t, hozzáférjen az egészségügyi szakemberek révén terjesztett Betegkártyához vagy megkapja azt.

A Betegkártya a következő kulcselemeket tartalmazza:

- Az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások (pneumonitis, colitis, hepatitis, endokrin rendellenességek, a bőrt érintő immunmediált mellékhatások, nephritis és az immunrendszerrel összefüggő egyéb mellékhatások) és az infúzióval összefüggő reakciók legfontosabb jeleinek vagy tüneteinek ismertetése, valamint annak jelentősége, hogy tünetek jelentkezésekor azonnal értesíteni kell a kezelőorvost.
- Annak jelentősége, hogy tünetek esetén ne próbálkozzanak öngyógyítással anélkül, hogy előbb megbeszélnék azt az egészségügyi szakemberrel.
- Annak jelentősége, hogy a Betegkártyát mindig maguknál kell tartaniuk és be kell mutatniuk, ha a gyógyszert felíró orvostól eltérő egészségügyi szakember látja el őket (például sürgősségi ellátás esetén).
- Figyelmeztető üzenet, amely tájékoztatja a beteget bármikor (akár sürgősségi esetben is) kezelő orvosokat arról, hogy a beteg Tevimbra-kezelésben részesül.
- Emlékeztető arra vonatkozóan, hogy minden ismert vagy feltételezett gyógyszer mellékhatást (adverse drug reaction, ADR) a helyi engedélyező hatóságoknak is be lehet jelenteni.
- A Tevimbra-t a beteg számára felíró orvos elérhetőségei.

A Betegkártya emlékeztetőként felsorolja azokat a kulcsfontosságú tüneteket, amelyeket haladéktalanul jelenteni kell az orvosnak.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tevimbra 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
tiszlelizumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

100 mg tiszlelizumabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként (100 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: nátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg
100 mg/10 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás utáni intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/23/1758/001

1 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tevimbra 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
tiszlelizumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

100 mg tiszlelizumabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként (100 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: nátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

Gyűjtőcsomagolás: 2 db (2×1) injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás utáni intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozukban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/23/1758/002

2 db (2×1) injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁSOK KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tevimbra 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
tiszlelizumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

100 mg tiszlelizumabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként (100 mg/10 ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: nátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg. Gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás utáni intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/23/1758/002

2 db (2×1) injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tevimbra 100 mg steril koncentrátum
tiszlelizumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

100 mg tiszlelizumabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként (100 mg/10 ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: nátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-hisztidin, trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

100 mg/10 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás utáni iv. alkalmazásra
Egyszeri alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

BeiGene Ireland Limited

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1758/001

EU/1/23/1758/002

1 injekciós üveg

2 db (2 × 1) injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tevimbra 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz tiszlelizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Fontos, hogy a kezelés során tartsa magánál a betegkártyát.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tevimbra és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tevimbra beadása előtt
3. Hogyan kell beadni a Tevimbra-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tevimbra-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tevimbra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tevimbra daganatellenes gyógyszer, amelynek hatóanyaga a tiszlelizumab. Ez egy monoklonális antitest, vagyis olyan fehérje, amelyet úgy terveztek meg, hogy felismerjen egy meghatározott célpontot a szervezetben, majd hozzákapcsolódjon. Ez a célpont az úgynevezett programozottsejthalál-1-receptor (PD-1), amely a T- és B-sejtek felszínén található meg (ezek a szervezet természetes védelmét ellátó immunrendszert alkotó fehérvérsejtek fajtái). A daganatsejtek által aktivált PD-1 képes megszüntetni a T-sejtek működését. A PD-1 gátlása révén a Tevimbra megakadályozza, hogy a PD-1 kikapcsolhassa azokat a T-sejteket, amelyek segítik az immunrendszert a daganat elleni küzdelemben.

A Tevimbra-t felnőtteknél alkalmazzák a következők kezelésére:

- a nyelőcsődaganat egyik fajtája – úgynevezett laphámsejtes nyelőcsőrák –, amely átterjedt a szervezet más részeire is, már kezelték kemoterápiával és műtétilag nem lehet eltávolítani.

Ha bármilyen további kérdése van a Tevimbra működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert rendelték Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a Tevimbra beadása előtt

Nem kaphat Tevimbra-t

- ha allergiás a tiszlelizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Amennyiben bizonytalan, kérdezze meg kezelőorvosát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tevimbra beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha fennáll vagy fennállt Önnél:

- autoimmun betegség (olyan állapot, amelyben a szervezet saját védekező rendszere az egészséges sejtekre támad)
- májgyulladás (hepatitisz) vagy egyéb májproblémák
- vesegyulladás (nefritisz)
- tüdőgyulladás (pneumónia vagy pneumónitisz)
- vastagbélgyulladás (kólitisz)
- súlyos bőrkiütés
- a hormontermelő mirigyekkel (köztük a mellékvesével, az agyalapi miriggyel és a pajzsmiriggyel) kapcsolatos problémák
- 1-es típusú cukorbetegség
- szervátültetés
- infúzióval összefüggő reakció

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre vagy nem biztos benne, akkor beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Tevimbra-t adnának be Önnek.

Figyeljen oda a súlyos mellékhatásokra

A Tevimbra-kezelés súlyos mellékhatásokkal járhat, amelyek életet veszélyeztetővé válhatnak és halált okozhatnak. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a felsorolt súlyos mellékhatások bármelyike kialakul Önnél a Tevimbra-kezelés során:

- májgyulladás (hepatitisz) vagy egyéb májproblémák
- vesegyulladás (nefritisz)
- tüdőgyulladás (pneumónitisz)
- vastagbélgyulladás (kólitisz)
- súlyos bőrreakciók (köztük Stevens–Johnson-szindróma [SJS] vagy toxikus epidermális nekrolízis [TEN]): tünetei lehetnek a láz, influenzaszerű tünetek, kiütés, viszketés, a bőr felhólyagosodása, illetve fekélyek a szájbán vagy más nyálkahártyákon
- a hormontermelő mirigyekkel kapcsolatos problémák (különös tekintettel a mellékvesére, az agyalapi mirigyre vagy a pajzsmirigyre): tünetei lehetnek a szapora szívverés, a rendkívüli fáradtság, a hízás vagy fogyás, a szédülés vagy eszméletvesztés, a hajhullás, a hidegérzet, a székrekedés, a nem múló vagy szokatlan fejfájás
- 1-es típusú cukorbetegség
- infúzióval összefüggő reakció
- izomgyulladás (miozitisz)
- szívizomgyulladás (miokarditisz)
- ízületi gyulladás (arthritisz)
- elsősorban a vállban és a csípőnél fellépő fájdalmat vagy merevséget előidéző, gyulladásos betegség (polimialgia reumatika): tünetei lehetnek a váll-, nyak-, felkar-, fenék-, csípő- vagy combfájdalom, az érintett területek merevsége, csukló-, könyök- vagy térdfájdalom és -merevség
- a szívét borító hártya gyulladása (szívburokgyulladás)
- ideggyulladás: tünetei lehetnek a fájdalom, a gyengeség és a végtagbénulás (Guillain–Barré-szindróma)

- A fent felsoroltak tüneteiről a 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) olvashat bővebben. Szóljon kezelőorvosának, ha bármilyen kérdése vagy aggálya van.

Betegkártya

Az ebben a betegtájékoztatóban foglalt legfontosabb információkat a Betegkártyán is megtalálja, amelyeket kezelőorvosa adott át Önnek. Fontos, hogy mindig tartsa magánál a Betegkártyát és mutassa meg egészségügyi szakembernek, ha olyan jeleket és tüneteket tapasztal, amelyek immunrendszerrel összefüggő mellékhatásra utalhatnak (felsorolásukat lásd fentebb, a „Figyeljen oda a súlyos mellékhatásokra” c. részben). Ezzel biztosíthatja a gyors diagnosztizálást és a megfelelő kezelést.

Az Ön Tevimbra-kezelésének figyelemmel kísérése

Kezelőorvosa rendszeres vizsgálatokat (májfunkciós vizsgálatokat, vesefunkciós vizsgálatokat, képalkotó vizsgálatokat) végez a kezelés előtt és alatt.

Kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat is fog végezni a Tevimbra-kezelés előtt és alatt, hogy ellenőrizze az Ön szervezetének vércukor- és hormonszintjét. Ennek oka, hogy a Tevimbra befolyásolhatja a vércukorszintet és a hormonszinteket.

Gyermekek és serdülők

A Tevimbra nem alkalmazható gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Tevimbra

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a növényi gyógyszerekre és a vény nélkül kapható gyógyszerekre is vonatkozik.

Különösen fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával, ha olyan gyógyszert szed, amely elnyomja az immunrendszert – ilyenek a kortikoszteroidok, például a prednizon –, mert ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a Tevimbra hatását. A Tevimbra-kezelés megkezdése után azonban kezelőorvosa adhat Önnek kortikoszteroidokat az esetleges mellékhatások csillapítására.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nem szabad beadni Önnek a Tevimbra-t, ha terhes, kivéve, ha kezelőorvosa egyértelműen ezt írja elő Önnek. A Tevimbra terhes nőknél kifejtett hatásai nem ismertek, mindazonáltal lehetséges, hogy a hatóanyag (a tiszlelizumab) ártalmas a magzatra.

- Ha Ön fogamzóképes nő, hatásos fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Tevimbra-kezelés ideje alatt, valamint a Tevimbra utolsó adagja után még legalább 4 hónapig.
- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, mondja el kezelőorvosának.

Nem ismert, hogy a Tevimbra átjut-e az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Mondja el kezelőorvosának, ha szoptat. Ne szoptasson a Tevimbra-kezelés során, valamint a Tevimbra utolsó adagja után még legalább 4 hónapig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tevimbra kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Tevimbra mellékhatásaként fáradtság vagy gyengeség jelentkezhet. A Tevimbra beadása után kizárólag akkor vezessen vagy kezeljen gépeket, ha biztos benne, hogy jól érzi magát.

A Tevimbra nátriumot tartalmaz

Mielőtt Tevimbra-t kap, mondja el kezelőorvosának, ha sószegény (alacsony nátriumtartalmú) diétát tart. Ez a gyógyszerkoncentrátum milliliterenként 1,6 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz. A Tevimbra infúzióként 32 mg nátriumot tartalmaz kettő darab 10 ml-es injekciós üvegben. Ez megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,6%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell beadni a Tevimbra-t?

A Tevimbra-t kórházban vagy szakrendelőben adják be Önnek tapasztalt orvos felügyelete mellett.

- A Tevimbra szokásos adagja 200 mg, amelyet intravénás infúzióban (vénába csepegtetve) adnak be 3 hetenként.

- A Tevimbra első adagját infúzió formájában adják be Önnek 60 perc alatt. Ha a szervezete megfelelően tolerálja az első adagot, a következő infúziót 30 perc alatt is be lehet adni Önnek.
- Kezelőorvosa dönti el, hány kezelésre van szüksége.

Ha kimarad a Tevimbra egy adagja

- Azonnal hívja fel kezelőorvosát és kérjen új időpontot.
- Nagyon fontos, hogy a gyógyszer egyetlen adagját se hagyja ki.

Ha idő előtt abbahagyja a Tevimbra-kezelést

A kezelés abbahagyása következtében megszűnhet a gyógyszer hatása. Ne hagyja abba a Tevimbra-kezelést anélkül, hogy megbeszélte volna kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a kezelésével vagy a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Tevimbra egyes mellékhatásai súlyosak lehetnek (felsorolásukat lásd a tájékoztató 2. pontjában, a „Figyeljen oda a súlyos mellékhatásokra” c. részben). Ha a felsorolt súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja, **azonnal szóljon kezelőorvosának.**

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a Tevimbra önmagában történő alkalmazása esetén:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- A pajzsmirigy alulműködése, amely fáradtságot, hízást, a bőr és a szövet elváltozását idézheti elő (hipotireózis)
- Köhögés
- Bőrkiütés
- Viszketés
- Fáradtság (kimerültség)
- Étvágycsökkenés
- Gyengeség, magától kialakuló vérzés vagy vérömleny és gyakori fertőzések, láz, hideglelés és torokfájás (vérszegénység)
- Magas bilirubinszint a vérben (a bilirubin a vörösvértestek bomlásterméke, amely sárgára színezhetszi a bőrt és a szemgolyót; ez májproblémákat jelez)
- A glutamát-oxalacetát-transzamináz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben
- A glutamát-piruvát-transzamináz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben

Gyakori (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Tüdőgyulladás
- Hasmenés
- Hányinger
- Magától kialakuló vérzés vagy vérömleny (trombocitopénia)
- Gyakori fertőzések, láz, hideglelés, torokfájás vagy szájfekély fertőzések következtében (neutropénia vagy limfopénia)
- Rosszullét (hányinger), hányás, étvágytalanság, fájdalom a gyomortájon jobb oldalt, a bőr vagy a szem fehéjének besárgulása, álmoság, sötét színű vizelet, a szokásosnál könnyebben kialakuló vérzés vagy vérömleny – ezek májproblémák (májgyulladás) tünetei lehetnek
- Ízületi fájdalom (artralgia)
- Izomfájdalom (mialgia)
- Légszomj, köhögés vagy mellkasi fájdalom – ezek tüdőproblémák (tüdőgyulladás) tünetei lehetnek

- Kimerültség, duzzanat a nyak alsó részén, fájdalom a torok elülső részén – ezek pajzsmirigyproblémák (pajzsmirigygyulladás) tünetei lehetnek
- Emelkedett vércukorszint, szomjúság, szájszárazság, gyakoribb vizeletürítési inger, fáradtság, fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás, zavartság, hányinger, hányás, acetonos lehellet, nehézlégzés és száraz vagy kipirult bőr – ezek emelkedett vércukorszint tünetei lehetnek
- Fáradtság, zavartság, izomrángás, görcsrohamok (hiponatrémia)
- Izomgyengeség, izomgörcsök, rendellenes szívritmus (hipokalémia)
- A pajzsmirigy túlműködése, amely hiperaktivitást, izzadást, fogyást és szomjúságot okozhat (hipertireózis)
- Nehézlégzés (diszpnoe)
- Emelkedett vérnyomás (hipertenzió)
- Ínygyulladással járó afták vagy szájüregi fekélyek (szájnyálkahártya-gyulladás)
- Az alkalikus foszfátáz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben
- A kreatin-kináz nevű enzim magas vérszintje
- Magas kreatininszint a vérben

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A vizelet mennyiségének vagy színének megváltozása, fájdalom vizeletürítés közben, vesetáji fájdalom – ezek veseproblémák (vesegyulladás) tünetei lehetnek
- Hasmenés vagy a szokásosnál gyakoribb székletürítés, sötét, szurokszerű, ragadós széklet, véres vagy nyákos széklet, súlyos fájdalom vagy érzékenység a gyomorban – ezek bélproblémák (vastagbélgyulladás) tünetei lehetnek
- Erős gyomortáji fájdalom, hányinger, hányás, láz, hasi érzékenység – ezek hasnyálmirigy-problémák (hasnyálmirigygyulladás) tünetei lehetnek
- Magas vércukorszint, a szokásosnál erősebb éhség vagy szomjúságérzet, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés – ezek cukorbetegség tünetei lehetnek
- Izomfájdalom, merevség, gyengeség, mellkasi fájdalom vagy súlyos fáradtság – ezek izomproblémák (izomgyulladás) tünetei lehetnek
- Mellkasi fájdalom, szapora vagy rendellenes szívverés, légszomj nyugalmi állapotban vagy tevékenység végzése során, folyadék felhalmozódása a láb, a boka és a lábfej duzzanatával, fáradtság – ezek szívizomproblémák (szívizomgyulladás) tünetei lehetnek
- Ízületi fájdalom, merevség, duzzanat vagy bőrpír, az ízületek mozgástartományának beszűkülése – ezek ízületi problémák (ízületi gyulladás) tünetei lehetnek
- A szem kivörösödése, szemfájdalom és -duzzanat – ezek az érhártyát, vagyis a szemgolyó fehér része alatt húzódó réteget érintő problémák (érhártyagyulladás) tünetei lehetnek
- Mellékvesekéreg-elégtelenség (olyan rendellenesség, amelyben a mellékvese mirigyei nem termelnek elegendő mennyiséget egyes hormonokból)
- Ideggyulladás: tünetei lehetnek a fájdalom, a gyengeség és a végtagokon jelentkező bénulás (Guillain-Barré-szindróma)
- Remegés, viszketés vagy kiütés, kipirulás, légszomj vagy sípoló légzés, szédülés vagy láz az infúzió beadása közben vagy legfeljebb 24 órával az infúzió után – ezek infúzióval összefüggő reakció tünetei lehetnek
- Alacsony leukocitaszint a vérben
- Magas hemoglobin-, kálium- és nátriumszint a vérben
- Alacsony albuminszint a vérben

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Mellkasi fájdalom, láz, köhögés, szívdobogásérzés – ezek a szívet borító hártóréteget érintő problémák (szívburokgyulladás) tünetei lehetnek
- Gyakori fejfájás, a látás megváltozása (rossz látás vagy kettős látás), kimerültség és/vagy gyengeség, zavartság, csökkent vérnyomás, szédülés – ezek az agyalapi mirigy problémáinak (hipofízisgyulladás) tünetei lehetnek
- Viszketés vagy hámló bőr, bőrfekélyek – ezek súlyos bőrreakciók tünetei lehetnek

A Tevimbra alkalmazását abba kell hagyni, és azonnal orvoshoz kell fordulni, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Vöröses, nem kiemelkedett, céltáblaszerű vagy kör alakú foltok a törzsön, gyakran központi hólyagokkal, bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken és a szemben. Ezeket a súlyos bőrkiütéseket láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (SJN vagy TEN)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tevimbra-t tárolni?

A gyógyszer tárolásáért és a fel nem használt készítmény helyes módon történő ártalmatlanításáért kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember felelős. Az alábbi információk egészségügyi szakembereknek szólnak.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A Tevimbra nem tartalmaz tartósítószert. Az alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitást 24 óra leforgása alatt 2 °C–8 °C hőmérsékleten igazolták. A 24 órába beletartozik a hígított oldat legfeljebb 20 órán át tartó hűtött (2 °C–8 °C) tárolása, a szobahőmérsékletre (25 °C vagy alacsonyabb) melegedéshez szükséges idő és az infúzió 4 órán belüli beadásához szükséges időtartam.

Mikrobiológiai szempontok miatt a gyógyszert azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígításhoz alkalmazott módszer kizárja a mikrobiológiai kontamináció kockázatát.

Amennyiben mégsem használják fel azonnal, akkor a felhasználó felelőssége, hogy a felbontott gyógyszert mennyi ideig és milyen körülmények között tárolja. A hígított oldatot nem szabad lefagyasztani.

Ne tegye félre az oldatos infúzió maradékát későbbi felhasználásra. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tevimbra?

- A készítmény hatóanyaga a tizlelizumab. 10 mg tizlelizumabot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum oldatos infúzióhoz.
- Minden injekciós üveg 100 mg tizlelizumabot tartalmaz 10 ml koncentrátumban.

Egyéb összetevők a nátrium-citrát-dihidrát (lásd 2. pont: „A Tevimbra nátriumot tartalmaz”), a citromsav-monohidrát, az L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, az L-hisztidin, a trehalóz-dihidrát, a poliszorbát 20 és az injekcióhoz való víz.

Milyen a Tevimbra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tevimbra koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) tiszta vagy kissé opálos, színtelentől enyhén sárgásig terjedő színű oldat.

A Tevimbra 1 db injekciós üveget tartalmazó csomagolásban, valamint 2 db injekciós üveget tartalmazó (2, egyenként 1-1 injekciós üveget tartalmazó csomagból álló) gyűjtőcsomagolásban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Tevimbra injekciós üvegek kizárólag egyszer használhatók fel. Minden injekciós üveg 100 mg tiszlelizumabot tartalmaz.

A hígított oldatos infúziót egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aszeptikus technika alkalmazásával.

Az oldatos infúzió elkészítése

- Kettő Tevimbra injekciós üveg szükséges egy-egy dózishoz.
- Rázás nélkül vegye ki az injekciós üvegeket a hűtőszekrényből.
- Szemrevételezéssel ellenőrizze az összes injekciós üveget, hogy beadás előtt ne legyenek benne részecskék, illetve elszíneződés. A koncentrátum tiszta vagy kissé opálos, színtelentől enyhén sárgásig terjedő színű oldat. Ne használja fel az injekciós üveget, ha az oldat homályos, illetve, ha látható szemcséket tartalmaz vagy ha elszíneződött.
- Óvatosan, rázás nélkül fordítsa fejjel lefelé az injekciós üvegeket. Szívja föl az oldatot a két injekciós üvegből (összesen 200 mg 20 ml-ben) egy fecskendőbe és nyomja bele 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot tartalmazó intravénás infúziós zsákba. Ezzel elkészíti a hígított oldatot, amelynek végleges koncentrációja 2–5 mg/ml. Óvatos forgatással elegyítse a hígított oldatot, elkerülve a habosodást vagy kicsapódást.

Beadás

- A hígított Tevimbra oldatot infúzió formájában, steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötésű 0,2 mikronos vagy 0,22 mikronos beépített vagy kiegészítő, körülbelül 10 cm² felszíni felületű szűrővel ellátott intravénás infúziós szereléken keresztül adja be.
- Az első infúziót 60 perc alatt kell beadni. Ha a beteg jól tolerálja, a további infúziók 30 perc alatt is beadhatók.
- Nem szabad más gyógyszereket egyidejűleg ugyanazon az intravénás szereléken beadni.
- A Tevimbra-t tilos intravénás lökésterápia vagy egyszeri bólus injekció formájában beadni.
- A Tevimbra nem tartalmaz tartósítószert. Az alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitást 24 óra leforgása alatt 2 °C–8 °C hőmérsékleten igazolták. A 24 órába beletartozik a hígított oldat legfeljebb 20 órán át tartó hűtött (2 °C–8 °C) tárolása, a szobahőmérsékletre (25 °C és alacsonyabb) melegedéshez szükséges idő és az infúzió 4 órán belüli beadásához szükséges időtartam. Mikrobiológiai szempontok miatt a gyógyszert azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígításhoz alkalmazott módszer kizárja a mikrobiológiai kontamináció kockázatát. Amennyiben mégsem használják fel azonnal, akkor a felhasználó felelőssége, hogy a felbontott gyógyszert mennyi ideig és milyen körülmények között tárolja.
- A hígított oldatot nem szabad lefagyasztani.
- Az injekciós üvegben maradó fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.
- Az infúzió végén át kell öblíteni az intravénás szerelékét.
- A Tevimbra injekciós üvegek kizárólag egyszer használhatók fel.