

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Tevimbra 100 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 10 mg tislelizumabu.

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

Tislelizumab je variant monoklonovej protilátky humanizovaného imunoglobulínu G4 (IgG4) s upraveným Fc fragmentom, produkovanej v rekombinantných ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 0,069 mmol (alebo 1,6 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát)

Číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až mierne nažltlý roztok.

Roztok má pH približne 6,5 a osmolalitu približne 270 až 330 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Skvamocelulárny karcinóm pažeráka (Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)

Liek Tevimbra v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným, lokálne pokročilým alebo metastatickým skvamocelulárnym karcinómom pažeráka po predchádzajúcej chemoterapii na báze platiny.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Tevimbra musí začať a kontrolovať lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorovej liečby.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Tevimbra je 200 mg podávaná intravenóznou infúziou raz za 3 týždne.

Dĺžka liečby

Pacienti majú byť liečení liekom Tevimbra až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Oneskorenie dávky alebo prerušenie liečby (pozri tiež časť 4.4)

Neodporúča sa žiadne znižovanie dávok lieku Tevimbra v monoterapii. Liečba liekom Tevimbra sa má prerušiť alebo ukončiť, ako je uvedené v tabuľke 1.

Podrobné pokyny k liečbe imunitne podmienených nežiaducich reakcií sú opísané v časti 4.4.

Tabuľka 1 Odporúčané modifikácie liečby liekom Tevimbra

Imunitne podmienená nežiaduca reakcia	Závažnosť¹	Modifikácia liečby liekom Tevimbra
Pneumonitída	Stupeň 2	Prerušte liečbu ^{2,3}
	Rekurentný 2. stupeň; 3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Hepatitída	ALT alebo AST >3 až 8 x ULN alebo celkový bilirubín >1,5 až 3 x ULN	Prerušte liečbu ^{2,3}
	ALT alebo AST >8 x ULN alebo celkový bilirubín >3 x ULN	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Vyrážky	3. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCARs)	Podozrenie na SCARs vrátane SJS alebo TEN	Prerušte liečbu ^{2,3} V prípade podozrenia na SJS alebo TEN nepokračujte v liečbe, kým nebol po konzultácii s odborným lekárom (lekármi) vylúčený SJS/TEN.
	Potvrdené SCARs vrátane SJS alebo TEN	Natrvalo ukončíte liečbu
Kolitída	2. alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	Rekurentný 3. stupeň; 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Myozitída/rabdomyolýza	2. alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	Rekurentný 3. stupeň; 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Hypotyreóza	2., 3. alebo 4. stupeň	Hypotyreózu je možné zvládnuť substitučnou liečbou bez prerušenia liečby.
Hypertyreóza	3. alebo 4. stupeň	Prerušte liečbu ² Pri 3. alebo 4. stupni, ktorý sa zlepšil na ≤2. stupeň a je kontrolovaný liečbou štítnej žľazy; ak je to indikované, je možné zvážiť pokračovanie liečby s liekom Tevimbra, po vysadení kortikosteroidov. V opačnom prípade sa má liečba ukončiť.
Adrenálna insuficiencia	2. stupeň	Zvážte prerušenie liečby, kým nebude kontrolovaná HSL.
	3. alebo 4. stupeň	Prerušte liečbu ³ Pri 3. alebo 4. stupni, ktorý sa zlepšil na ≤2. stupeň a je kontrolovaný HSL; ak je to indikované, je možné zvážiť pokračovanie liečby s liekom Tevimbra po vysadení kortikosteroidov. V opačnom prípade sa má liečba ukončiť. ³

Hypofyzitída	2. stupeň	Zvážte prerušenie liečby, kým nebude kontrolovaná HSL.
	3. alebo 4. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3} Pri 3. alebo 4. stupni, ktorý sa zlepšil na ≤2. stupeň a je kontrolovaný HSL; ak je to indikované, je možné zvážiť pokračovanie liečby s liekom Tevimbra po vysadení kortikosteroidov. V opačnom prípade sa má liečba ukončiť. ³
Diabetes mellitus 1. typu	Diabetes mellitus 1. typu spojený s hyperglykémiou ≥3. stupňa (glukóza >250 mg/dl alebo >13,9 mmol/l) alebo spojený s ketoacidózou	Prerušte liečbu Pri 3. alebo 4. stupni, ktorý sa liečbou inzulínom zlepšil na ≤2. stupeň; ak je to indikované, je možné po dosiahnutí metabolickej kontroly zvážiť pokračovanie liečby s liekom Tevimbra. V opačnom prípade sa má liečba ukončiť.
Nefritída s renálnou dysfunkciou	2. stupeň (kreatinín >1,5 až 3 x východisková hodnota alebo >1,5 až 3 x ULN)	Prerušte liečbu ^{2,3}
	3. stupeň (kreatinín >3 x východisková hodnota alebo >3 až 6 x ULN) alebo 4. stupeň (kreatinín >6 x ULN)	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Myokarditída	2., 3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Neurologické toxicity	2. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Pankreatitída	3. stupeň pankreatitídy alebo 3. alebo 4. stupeň zvýšených hladín sérovej amylázy alebo lipázy (>2 x ULN)	Prerušte liečbu ^{2,3}
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie	3. stupeň	Prerušte liečbu ^{2,3}
	Rekurentný 3. stupeň; 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ³
Iné nežiaduce reakcie na liek		
Reakcie súvisiace s infúziou	1. stupeň	Zvážte premedikáciu na profylaxiu následných reakcií na infúziu. Spomaľte rýchlosť infúzie o 50 %.
	2. stupeň	Prerušte infúziu. Ak sa stav upraví alebo dôjde k zníženiu na 1. stupeň, pokračujte v infúzii a spomaľte rýchlosť infúzie o 50 %.
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu
ALT = alanínaminotransferáza, AST = aspartátaminotransferáza, HSL= hormonálna substitučná liečba, SJS = Stevensov-Johnsonov syndróm, TEN = toxická epidermálna nekrolýza, ULN = horná hranica normálu (upper limit normal)		
¹ Stupne toxicity sú v súlade s National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, verzia 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Stupeň hypofyzitídy je v súlade s NCI-CTCAE v5.0.		
² Obnovte liečbu u pacientov s úplnou alebo čiastočnou úpravou (0. až 1. stupeň) po vysadení kortikosteroidov aspoň na 1 mesiac. Natrvalo ukončíte liečbu, ak nedôjde k úplnému alebo čiastočnému ústupu do 12 týždňov od nasadenia kortikosteroidov alebo ak nie je možné znížiť prednizón na ≤10 mg/deň (alebo ekvivalentne) do 12 týždňov od nasadenia kortikosteroidov.		
³ Odporúča sa začiatková dávka prednizónu 1 až 2 mg/kg/deň alebo ekvivalentná, po ktorej nasleduje zníženie na ≤10 mg/deň (alebo ekvivalentné) aspoň na 1 mesiac, s výnimkou pneumonitídy, keď sa odporúča začiatková dávka 2 až 4 mg/kg/deň.		

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Tevimbra u pacientov vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú veľmi obmedzené na to, aby poskytl odporúčania pre dávkovanie u tejto populácie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sú veľmi obmedzené na to, aby poskytl odporúčania pre dávkovanie u tejto populácie (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Tevimbra je len na intravenózne použitie. Má sa podávať ako infúzia a nesmie sa podávať formou intravenózne pretlakovej alebo jednorázovej bolusovej injekcie. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Prvá infúzia sa má podávať po dobu 60 minút. Ak je prvá infúzia dobre tolerovaná, ďalšie infúzie sa môžu podávať po dobu 30 minút. Infúzia sa má podávať pomocou intravenózne súpravy, ktorá obsahuje sterilný, nepyrogénny filter s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometrov, s nízkou afinitou k bielkovinám alebo prídavný filter.

Iné lieky sa nesmú miešať alebo súčasne podávať tou istou infúznou súpravou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Karta pacienta

Pacienti liečení liekom Tevimbra musia dostať kartu pacienta s informáciami o rizikách imunitne podmienených nežiaducich reakcií počas liečby liekom Tevimbra (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa).

Predpisujúci lekár musí s pacientom prediskutovať riziká imunitne podmienených nežiaducich reakcií počas liečby liekom Tevimbra.

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Počas liečby tislelizumabom boli hlásené imunitne podmienené nežiaduce reakcie, vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). Väčšina týchto príhod sa zlepšila po prerušení liečby tislelizumabom, podávaním kortikosteroidov a/alebo podpornej starostlivosti. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie boli hlásené aj po poslednej dávke tislelizumabu. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie postihujúce viac ako jeden orgánový systém sa môžu vyskytnúť súčasne.

V prípade podozrenia na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má zabezpečiť adekvátne zhodnotenie na potvrdenie etiológie alebo vylúčenie alternatívnych etiológií vrátane infekcie. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má liečba tislelizumabom prerušiť a majú sa podať kortikosteroidy (pozri časť 4.2). Podľa obmedzených údajov z klinických štúdií možno, u pacientov, ktorých imunitne podmienené nežiaduce reakcie nie sú kontrolované použitím kortikosteroidov, zvážiť podávanie iných systémových imunosupresív (pozri časti 4.2 a 4.8). Po zlepšení na ≤ 1 . stupeň sa má začať znižovanie dávky kortikosteroidov a má sa v ňom pokračovať najmenej 1 mesiac.

Imunitne podmienená pneumonitída

U pacientov užívajúcich tislelizumab bola hlásená imunitne podmienená pneumonitída, vrátane fatálnych prípadov. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky pneumonitídy. Pacienti s podozrením na pneumonitídu sa majú vyšetriť röntgenovým zobrazením a má sa vylúčiť etiológia infekcie alebo etiológia súvisiaca s ochorením.

Pacienti s imunitne podmienenou pneumonitídou majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienená hepatitída

U pacientov liečených tislelizumabom bola hlásená imunitne podmienená hepatitída, vrátane fatálnych prípadov. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky hepatitídy a zmeny funkcie pečene. Na začiatku liečby a pravidelne počas liečby sa majú vykonávať funkčné testy pečene.

Pacienti s imunitne podmienenou hepatitídou majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienené kožné reakcie

U pacientov užívajúcich tislelizumab boli hlásené imunitne podmienené kožné vyrážky alebo dermatitída. Pacienti majú byť sledovaní kvôli podozreniu na kožné reakcie a treba vylúčiť iné príčiny. Podľa závažnosti kožných nežiaducich reakcií sa má liečba tislelizumab prerušiť alebo natrvalo ukončiť, ako sa odporúča v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

U pacientov užívajúcich tislelizumab boli hlásené prípady závažných kožných nežiaducich reakcií (SCARs) vrátane multiformného erytému (EM), Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), niektoré s fatálnym výsledkom (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať prejavy alebo príznaky SCARs (napr. prodróm horúčky, príznaky podobné chrípke, lézie na slizniciach alebo progresívna kožná vyrážka) a treba vylúčiť iné príčiny. Pri podozrení na SCAR sa má liečba tislelizumabom prerušiť a pacient má byť poukázaný do špecializovaného centra na vyšetrenie a liečbu. Ak sa potvrdí SCAR, liečba tislelizumabom sa má natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienená kolitída

U pacientov liečených tislelizumabom bola hlásená imunitne podmienená kolitída, často spojená s hnačkou. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky kolitídy. Je potrebné vylúčiť etiológiu infekcie alebo etiológiu súvisiacu s ochorením.

Pacienti s imunitne podmienenou kolitídou majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienené endokrinopatie

U pacientov liečených tislelizumabom boli hlásené imunitne podmienené endokrinopatie, vrátane porúch štítnej žľazy, adrenálnej insuficiencie, hypofyzitídy a diabetu mellitu 1. typu. Tieto môžu vyžadovať podpornú liečbu podľa konkrétnej endokrinnnej poruchy. V prípadoch imunitne podmienených endokrinopatií môže byť potrebná dlhodobá hormonálna substitučná liečba (HSL).

Pacienti s imunitne podmienenými endokrinopatiami majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Poruchy štítnej žľazy

U pacientov liečených tislelizumabom boli hlásené poruchy štítnej žľazy, vrátane tyreoiditídy, hypotyreózy a hypertyreózy. Pacienti majú byť sledovaní (na začiatku liečby, pravidelne počas liečby a podľa indikácií na základe klinického hodnotenia) kvôli funkčným zmenám štítnej žľazy a klinickým prejavom a príznakom porúch štítnej žľazy. Hypotyreózu možno kontrolovať pomocou HSL bez prerušenia liečby a bez kortikosteroidov. Hypertyreóza sa môže liečiť symptomaticky (pozri časť 4.2).

Adrenálna insuficiencia

U pacientov liečených tislelizumabom bola hlásená adrenálna insuficiencia. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky adrenálnej insuficiencie. Treba zvážiť sledovanie funkcie nadobličiek a hladín hormónov. Kortikosteroidy a HSL sa majú podávať podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.2).

Hypofyzitída

U pacientov liečených tislelizumabom bola hlásená hypofyzitída. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky hypofyzitídy/hypopituitarizmu. Treba zvážiť sledovanie funkcie hypofýzy a hladiny hormónov. Kortikosteroidy a HSL sa majú podávať podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.2).

Diabetes mellitus 1. typu

U pacientov liečených tislelizumabom bol hlásený diabetes mellitus 1. typu, vrátane diabetickej ketoacidózy. U pacientov sa má sledovať hyperglykémia a iné prejavy a príznaky diabetu. Pri diabete 1. typu sa má podávať inzulín. U pacientov so závažnou hyperglykémiou alebo ketoacidózou (≥ 3 . stupeň) sa má liečba tislelizumabom prerušiť a má sa podať antihyperglykemická liečba (pozri časť 4.2). V liečbe tislelizumabom sa môže pokračovať po dosiahnutí metabolickej kontroly.

Imunitne podmienená nefritída s renálnou dysfunkciou

U pacientov liečených tislelizumabom bola hlásená imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia. U pacientov treba sledovať zmeny funkcie obličiek (zvýšený sérový kreatinín) a majú sa vylúčiť iné príčiny dysfunkcie obličiek.

Pacienti s imunitne podmienenou nefritídou s renálnou dysfunkciou majú byť liečení podľa modifikácie liečby, ako sa odporúča v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Ďalšie klinicky dôležité imunitne podmienené nežiaduce reakcie boli hlásené pri tislelizumabe: myozitída, myokarditída, artritída, reumatická polymyalgia, perikarditída a Guillainov-Barrého syndróm (pozri časť 4.8).

Pacienti s inými imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami majú byť liečení podľa odporúčaných modifikácií liečby uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Odvrhnutie transplantátu solídneho orgánu

Odvrhnutie transplantátu solídneho orgánu bolo hlásené po uvedení lieku na trh u pacientov liečených inhibítormi PD-1. Liečba tislelizumabom môže zvýšiť riziko odvrhnutia u príjemcov transplantátu solídneho orgánu. U týchto pacientov treba zvážiť prínos liečby tislelizumabom oproti riziku možného odvrhnutia orgánu.

Reakcie súvisiace s infúziou

Závažné reakcie súvisiace s infúziou (3. stupeň alebo vyšší) boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali tislelizumab v monoterapii (pozri časť 4.8). U pacientov treba sledovať prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou.

Reakcie súvisiace s infúziou sa majú liečiť podľa odporúčaní v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Pacienti vylúčení z klinických štúdií

Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti s akýmkoľvek z nasledujúcich stavov: východiskové skóre výkonnosti ECOG vyššie alebo rovné 2; aktívne mozgové alebo leptomeningeálne metastázy; aktívne autoimunitné ochorenie alebo anamnéza autoimunitného ochorenia, ktoré môže relapsovať; akýkoľvek stav vyžadujúci systémovú liečbu buď kortikosteroidmi (>10 mg/deň prednizónu alebo ekvivalentu) alebo inými imunosupresívami počas 14 dní pred podaním skúšanej liečby; aktívna alebo neliečená HIV infekcia; neliečení prenášači hepatitídy B alebo hepatitídy C; intersticiálna choroba pľúc v anamnéze; podanie živej vakcíny počas 14 dní pred podaním skúšanej liečby; infekcia vyžadujúca systémovú liečbu v priebehu 14 dní pred podaním skúšanej liečby; anamnéza závažnej precitlivosti na inú monoklonovú protilátku. Vzhľadom na absenciu údajov sa má tislelizumab v týchto populáciách používať opatrne po dôkladnom zvážení potenciálneho prínosu/rizika na individuálnom základe.

Pacienti na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka

Každý ml tohto lieku obsahuje 0,069 mmol (alebo 1,6 mg) sodíka. Tento liek obsahuje 16 mg sodíka na 10 ml injekčnú liekovku, čo zodpovedá 0,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tislelizumab je humanizovaná monoklonová protilátka, ktorá sa vylučuje z obehu katabolizmom. Formálne farmakokinetické interakčné štúdie sa ako také neuskutočnili. Keďže monoklonové protilátky nie sú metabolizované enzýmami cytochrómu P450 (CYP) alebo inými, lieky metabolizujúcimi enzýmami, nepredpokladá sa, že inhibícia alebo indukcia týchto enzýmov súběžne podávanými liekmi ovplyvní farmakokinetiku tislelizumabu.

Pred začatím liečby tislelizumabom sa nemajú používať systémové kortikosteroidy a iné imunosupresíva s výnimkou fyziologických dávok systémového kortikosteroidu (10 mg/deň prednizónu alebo ekvivalentu), pretože môžu interferovať s farmakodynamickou aktivitou a účinnosťou. Systémové kortikosteroidy a iné imunosupresíva sa však môžu použiť po začatí liečby tislelizumabom na liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepčia

Tislelizumab sa nemá používať u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, pokiaľ si liečbu tislelizumabom nevyžaduje klinický stav ženy. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke tislelizumabu používať účinnú antikoncepciu (metódy, ktorých výsledkom je menej ako 1 % gravidít).

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití tislelizumabu u gravidných žien. Na základe mechanizmu účinku môže tislelizumab spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva gravidnej žene.

Reprodukčné štúdie na zvieratách s tislelizumabom sa neuskutočnili. Na myšiacich modeloch gravidity sa však preukázalo, že blokáda PD-1/PD-L1 signálu narúša toleranciu k plodu a vo zvýšenej miere má za následok potrat plodu.

Je známe, že ľudské IgG4 (imunoglobulíny) prechádzajú placentárnou bariérou. Preto má tislelizumab, ktorý je variantom IgG4, potenciál preniesť sa z matky na vyvíjajúci sa plod. Ženy majú byť poučené o možnom riziku pre plod.

Tislelizumab sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ si liečbu tislelizumabom nevyžaduje klinický stav ženy.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tislelizumab vylučuje do ľudského mlieka. Nie sú známe ani jeho účinky na dojčených novorodencov/dojčatá a na tvorbu mlieka.

Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich reakcií lieku Tevimbra u dojčených novorodencov/dojčiat je potrebné ženy poučiť, aby počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke lieku Tevimbra nedojčili.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o možných účinkoch tislelizumabu na fertilitu. Neuskutočnili sa žiadne štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity s tislelizumabom. Na základe 3-mesačnej štúdie toxicity po opakovanom podávaní sa nezistili žiadne významné účinky na samčie a samičie reprodukčné orgány u opíc makakov, keď sa tislelizumab podával v dávkach 3, 10 alebo 30 mg/kg každé 2 týždne počas 13 týždňov (7 podaní dávok) (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tevimbra má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov bola po podaní tislelizumabu hlásená únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť tislelizumabu v monoterapii je založená na súhrnných údajoch od 1 534 pacientov s viacerými typmi nádorov, ktorí dostávali tislelizumab v dávke 200 mg každé 3 týždne. Najčastejšou nežiaducou reakciou bola anémia (29,2 %). Najčastejšími nežiaducimi reakciami 3./4. stupňa boli anémia (5,0 %) a pneumónia (4,2 %). 1,17 % pacientov malo nežiaduce reakcie s následkom smrti. Nežiaduce reakcie s následkom smrti boli pneumónia (0,78 %), hepatitída (0,13 %), pneumonitída (0,07 %), dyspnoe (0,07 %), znížená chuť do jedla (0,07 %) a trombocytopénia (0,07 %). Spomedzi 1 534 pacientov bolo 40,1 % exponovaných tislelizumabu dlhšie ako 6 mesiacov a 22,2 % bolo exponovaných dlhšie ako 12 mesiacov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené zo súhrnných údajov od pacientov liečených liekom Tevimbra v monoterapii (n = 1 534) sú uvedené v tabuľke 2. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov v MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej frekvencie. Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie s liekom Tevimbra v monoterapii (N = 1 534)

Nežiaduce reakcie	Kategória frekvencie (Všetky stupne)
Infekcie a nákazy	
Pneumónia ¹	Časté*
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Anémia ²	Veľmi časté
Trombocytopenia ³	Časté*
Neutropénia ⁴	Časté
Lymfopénia ⁵	Časté
Poruchy endokrinného systému	
Hypotyreóza ⁶	Veľmi časté
Hypertyreóza ⁷	Časté
Tyreoiditída ⁸	Časté
Adrenálna insuficiencia ⁹	Menej časté
Hypofyzitída ¹⁰	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	
Hyperglykémia ¹¹	Časté
Hyponatriémia ¹²	Časté
Hypokaliémia ¹³	Časté
Diabetes mellitus ¹⁴	Menej časté
Poruchy nervového systému	
Guillainov-Barrého syndróm	Menej časté**
Poruchy oka	
Uveitída ¹⁵	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Myokarditída ¹⁶	Menej časté
Perikarditída	Zriedkavé
Poruchy ciev	
Hypertenzia ¹⁷	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Kašeľ	Veľmi časté
Dyspnoe	Časté*
Pneumonitída ¹⁸	Časté*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Nauzea	Časté
Hnačka ¹⁹	Časté
Stomatitída ²⁰	Časté
Pankreatitída ²¹	Menej časté
Kolitída ²²	Menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Hepatitída ²³	Časté*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Vyrážka ²⁴	Veľmi časté
Pruritus	Veľmi časté
Závažné kožné reakcie ²⁵	Zriedkavé
Stevensov-Johnsonov syndróm ²⁶	Neznáme
Toxická epidermálna nekrolýza ²⁶	Neznáme*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Artralgia	Časté
Myalgia	Časté
Myozitída ²⁷	Menej časté
Artritída ²⁸	Menej časté

Poruchy obličiek a močových ciest	
Nefritída ²⁹	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Únava ³⁰	Veľmi časté
Znížená chuť do jedla	Veľmi časté*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Zvýšená aspartátaminotransferáza	Veľmi časté
Zvýšená alanínaminotransferáza	Veľmi časté
Zvýšený bilirubín v krvi ³¹	Veľmi časté
Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Časté
Zvýšený kreatinín v krvi	Časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Reakcia súvisiaca s infúziou ³²	Menej časté
¹ Pneumónia zahŕňa preferované termíny (PTs): pneumónia, infekcia dolných dýchacích ciest, bakteriálna infekcia dolných dýchacích ciest, bakteriálna pneumónia, mykotická pneumónia a pneumónia spôsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i> . ² Anémia zahŕňa PTs: anémia a znížený hemoglobín. ³ Trombocytopenia zahŕňa PTs: trombocytopenia a znížený počet trombocytov. ⁴ Neutropénia zahŕňa PTs: neutropénia a znížený počet neutrofilov. ⁵ Lymfopénia zahŕňa PTs: lymfopénia, znížený počet lymfocytov a znížený podiel lymfocytov v percentách. ⁶ Hypotyreóza zahŕňa PTs: hypotyreóza, znížený voľný tyroxín, znížený voľný trijódtyronín, znížený trijódtyronín, primárna hypotyreóza a znížený tyroxín. ⁷ Hypertyreóza zahŕňa PTs: hypertyreóza, znížený tyreotropný hormón v krvi, zvýšený voľný trijódtyronín, zvýšený voľný tyroxín, zvýšený tyroxín a zvýšený trijódtyronín. ⁸ Tyreoiditída zahŕňa PTs: tyreoiditída, autoimunitná tyreoiditída a subakútna tyreoiditída. ⁹ Adrenálna insuficiencia zahŕňa PTs: adrenálna insuficiencia a sekundárna adrenokortikálna insuficiencia. ¹⁰ Hypofýzoiditída zahŕňa PTs: hypopituitarizmus. ¹¹ Hyperglykémia zahŕňa PTs: hyperglykémia a zvýšená hladina glukózy v krvi. ¹² Hyponatriémia zahŕňa PTs: hyponatriémia a znížená hladina sodíka v krvi. ¹³ Hypokaliémia zahŕňa PTs: hypokaliémia a znížená hladina draslíka v krvi. ¹⁴ Diabetes mellitus zahŕňa PTs: diabetes mellitus, diabetes mellitus 1. typu a latentný autoimunitný diabetes u dospelých. ¹⁵ Uveitída zahŕňa PTs: uveitída a iritída. ¹⁶ Myokarditída zahŕňa PTs: myokarditída, imunitne podmienená myokarditída a autoimunitná myokarditída. ¹⁷ Hypertenzia zahŕňa PTs: hypertenzia, zvýšený krvný tlak a esenciálna hypertenzia. ¹⁸ Pneumonitída zahŕňa PTs: pneumonitída, imunitne podmienená choroba pľúc, intersticiálne pľúcne procesy a organizujúca pneumónia. ¹⁹ Hnačka zahŕňa PTs: hnačka a časté vyprázdňovanie. ²⁰ Stomatitída zahŕňa PTs: stomatitída, vrede v ústach a afly. ²¹ Pankreatitída zahŕňa PTs: zvýšená amyláza, zvýšená lipáza, pankreatitída a akútna pankreatitída. ²² Kolitída zahŕňa PTs: kolitída a imunitne podmienená enterokolitída. ²³ Hepatitída zahŕňa PTs: hepatitída, abnormálne výsledky funkčných pečenevých testov, imunitne podmienená hepatitída, poškodenie pečene a autoimunitná hepatitída. ²⁴ Vyrážky zahŕňajú PTs: vyrážka, makulopapulózna vyrážka, ekzém, erytematózna vyrážka, dermatitída, alergická dermatitída, papulózna vyrážka, žihľavka, erytém, exfoliácia kože, liekový exantém, makulárna vyrážka, psoriáza, pustulózna vyrážka, akneiformná dermatitída, svrbivá dermatitída, lichenoidná keratóza, dermatitída rúk, imunitne podmienená dermatitída, folikulárna vyrážka, akútna febrilná neutrofilná dermatóza, erythema nodosum a pemfigoid. ²⁵ Závažná kožná reakcia zahŕňa PT: multiformný erytém. ²⁶ Skúsenosti po uvedení lieku na trh. ²⁷ Myozitída zahŕňa PTs: myozitída a imunitne podmienená myozitída. ²⁸ Artritída zahŕňa PTs: artritída a imunitne podmienená artritída. ²⁹ Nefritída zahŕňa PT: nefritída, fokálna segmentálna glomeruloskleróza a imunitne podmienená nefritída. ³⁰ Únava zahŕňa PTs: únava, asténia, malátnosť a letargia. ³¹ Zvýšený bilirubín v krvi zahŕňa PTs: zvýšený bilirubín v krvi, zvýšený konjugovaný bilirubín, zvýšený nekonjugovaný bilirubín v krvi a hyperbilirubinémia. ³² Reakcia súvisiaca s infúziou zahŕňa PTs: reakcia súvisiaca s infúziou a hypersenzitívna reakcia súvisiaca s infúziou.	
*vrátane následkov smrti	
**frekvencia založená na súhrnných údajoch iných ako z monoterapie	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Ďalej uvedené údaje vyjadrujú informácie o významných nežiaducich reakciách pri monoterapii tislelizumabom v klinických štúdiách.

Imunitne podmienená pneumonitída

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená pneumonitída vyskytla u 4,3 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,3 %), 2. stupňa (2,0 %), 3. stupňa (1,5 %), 4. stupňa (0,3 %) a 5. stupňa (0,2 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 3,2 mesiacov (rozmedzie: 1,0 deň až 16,5 mesiacov) a medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 6,1 mesiacov (rozmedzie: 1,0+ deň až 22,8+ mesiacov).+ označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 1,8 % pacientov a prerušená u 1,8 % pacientov. Pneumonitída bola vyliečená u 45,5 % pacientov.

U pacientov, ktorí boli liečení tislelizumabom v monoterapii sa pneumonitída vyskytla častejšie u pacientov s predchádzajúcim ožiarením hrudníka v anamnéze (6,3 %) ako u pacientov, ktorí v minulosti neabsolvovali ožiarenie hrudníka (2,8 %).

Imunitne podmienená hepatitída

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená hepatitída vyskytla u 1,7 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,1 %), 2. stupňa (0,5 %), 3. stupňa (0,9 %), 4. stupňa (0,1 %) a 5. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 31,0 dní (rozmedzie: 8,0 dní až 13,1 mesiacov) a medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 2,0 mesiacov (rozmedzie: 1,0+ deň až 37,9+ mesiacov).+ označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom bola z dôvodu imunitne podmienenej hepatitídy natrvalo ukončená u 0,4 % pacientov a prerušená u 1,0 % pacientov. Hepatitída bola vyliečená u 50,0 % pacientov.

Imunitne podmienené nežiaduce kožné reakcie

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienené nežiaduce kožné reakcie vyskytli u 1,8 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,4 %), 2. stupňa (0,8 %), 3. stupňa (0,3 %) a 4. stupňa (0,3 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 2,5 mesiacov (rozmedzie: 7,0 dní až 11,6 mesiacov). Medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 11,4 mesiacov (rozsah: 4,0 dni až 34,0+ mesiacov).+ označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,3 % pacientov a prerušená u 0,5 % pacientov. Nežiaduce kožné reakcie boli vyliečené u 51,9 % pacientov.

Prípady SJS a TEN boli hlásené po uvedení lieku na trh, niektoré s fatálnym výsledkom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Imunitne podmienená kolitída

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená kolitída vyskytla u 0,7 % pacientov, vrátane udalostí 2. stupňa (0,6 %) a 3. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 6,0 mesiacov (rozmedzie: 12,0 dní až 14,4 mesiacov) a medián trvania od nástupu do vyliečenia bol 28,0 dní (rozmedzie: 9,0 dni až 3,6 mesiacov). Liečba tislelizumabom nebola natrvalo ukončená u žiadneho pacienta a prerušená bola u 0,6 % pacientov. Kolitída bola vyliečená u 81,8 % pacientov.

Imunitne podmienená myozitída/rabdomyolýza

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená myozitída/rabdomyolýza vyskytla u 0,9 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,2 %), 2. stupňa (0,3 %), 3. stupňa (0,3 %) a 4. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 1,8 mesiacov (rozmedzie: 15,0 dní až 17,6 mesiacov) a medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 2,1 mesiacov (rozmedzie: 5,0 dní až 11,2+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,2 % pacientov a prerušená u 0,7 % pacientov. Myozitída/rabdomyolýza bola vyliečená u 57,1 % pacientov.

Endokrinopatie súvisiace s imunitou

Poruchy štítnej žľazy

Hypotyreóza:

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa hypotyreóza vyskytla u 7,6 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (1,4 %), 2. stupňa (6,1 %) a 4. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu prípadu bol 3,7 mesiacov (rozmedzie: 0 dní až 16,6 mesiacov) a medián trvania od nástupu do vyliečenia bol 15,2 mesiacov (rozmedzie: 12,0 dní až 28,6+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom nebola natrvalo ukončená u žiadneho pacienta a prerušená bola u 0,4 % pacientov. Hypotyreóza bola vyliečená u 31,9 % pacientov.

Hypertyreóza:

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa hypertyreóza vyskytla u 0,6 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,1 %) a 2. stupňa (0,3 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 31,0 dní (rozmedzie: 19,0 dní až 14,5 mesiacov). Medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 1,4 mesiacov (rozmedzie: 22,0 dní až 4,0+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,1 % pacientov a prerušená nebola u žiadneho pacienta. Hypertyreóza bola vyliečená u 80,0 % pacientov.

Tyreoiditída:

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa tyreoiditída vyskytla u 0,8 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,2 %) a 2. stupňa (0,6 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 2,0 mesiace (rozmedzie: 20,0 dní až 20,6 mesiacov). Medián trvania od začiatku do vyliečenia nebolo možné vyhodnotiť na základe aktuálne dostupných údajov (rozmedzie: 22,0 dní až 23,1+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom nebola natrvalo ukončená u žiadneho pacienta a prerušená bola u 0,1 % pacientov. Tyreoiditída bola vyliečená u 16,7 % pacientov.

Adrenálna insuficiencia

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa adrenálna insuficiencia vyskytla u 0,3 % pacientov, vrátane udalostí 2. stupňa (0,1 %), 3. stupňa (0,1 %) a 4. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 3,1 mesiacov (rozmedzie: 1,3 mesiacov až 11,6 mesiacov). Medián trvania od nástupu do vyliečenia sa nedal vyhodnotiť na základe aktuálne dostupných údajov (rozmedzie: 1,0 mesiac až 6,5+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom nebola natrvalo ukončená u žiadneho pacienta a prerušená bola u 0,2 % pacientov. Adrenálna insuficiencia bola vyliečená u 25,0 % pacientov.

Hypofyzitída

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa hypopituitarizmus (2. stupeň) vyskytol u 0,1 % pacientov.

Diabetes mellitus 1. typu

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa diabetes mellitus 1. typu vyskytol u 0,4 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,1 %) a 3. stupňa (0,3 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 2,5 mesiacov (rozmedzie: 33,0 dní až 13,8 mesiacov). Medián trvania od začiatku do vyliečenia nebolo možné vyhodnotiť na základe aktuálne dostupných údajov (rozmedzie: 4,0 dni až 19,9+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom bola natrvalo prerušená u 0,1 % pacientov a prerušená u 0,1 % pacientov. Diabetes mellitus 1. typu bol vyliečený u 16,7 % pacientov.

Imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia vyskytli u 0,7 % pacientov, vrátane udalostí 2. stupňa (0,3 %), 3. stupňa (0,2 %) 4. stupňa (0,1 %) a 5. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 1,2 mesiacov (rozmedzie: 3,0 dni až 5,8 mesiacov). Medián trvania od začiatku do vyliečenia bol 1,9 mesiacov (rozmedzie: 3,0+ dni až 16,2+ mesiacov). + označuje cenzurované sledovanie udalostí vyskytujúcich sa v čase analýzy. Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,3 % pacientov a prerušená u 0,2 % pacientov. Imunitne podmienená nefritída a renálna dysfunkcia boli vyliečené u 50,0 % pacientov.

Imunitne podmienená myokarditída

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa imunitne podmienená myokarditída vyskytla u 0,5 % pacientov, vrátane udalostí 1. stupňa (0,1 %), 2. stupňa (0,1 %), 3. stupňa (0,2 %) a 4. stupňa (0,1 %).

Medián času od prvej dávky do nástupu udalosti bol 1,6 mesiacov (rozmedzie: 14,0 dní až 6,1 mesiacov) a medián trvania od nástupu do vyliečenia bol 5,1 mesiacov (rozmedzie: 4,0 dni až 7,6 mesiacov). Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,3 % pacientov a prerušená u 0,2 % pacientov. Myokarditída bola vyliečená u 57,1 % pacientov.

Reakcie súvisiace s infúziou

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii sa reakcie súvisiace s infúziou vyskytli u 3,5 % pacientov, vrátane udalostí 3. stupňa (0,3 %). Liečba tislelizumabom bola natrvalo ukončená u 0,1 % pacientov a prerušená u 0,5 % pacientov.

Odchýlky laboratórnych vyšetrení

U pacientov liečených tislelizumabom v monoterapii bol podiel pacientov, u ktorých došlo k posunu z východiskovej hodnoty k laboratórnej abnormalite 3. alebo 4. stupňa nasledovný: 0,1 % z dôvodu zvýšeného hemoglobínu, 4,4 % z dôvodu zníženého hemoglobínu, 0,9 % z dôvodu zníženého počtu leukocytov, 8,5 % z dôvodu zníženého počtu lymfocytov, 1,7 % z dôvodu zníženého počtu neutrofilov, 1,1 % z dôvodu zníženého počtu trombocytov, 2,0 % z dôvodu zvýšenej alanínaminotransferázy, 0,4 % z dôvodu zníženého albumínu, 2,3 % z dôvodu zvýšenej alkalickéj fosfatázy, 3,2 % z dôvodu zvýšenej aspartátaminotransferázy, 2,2 % z dôvodu zvýšeného bilirubínu, 2,0 % z dôvodu zvýšenej kreatínkinázy, 0,9 % z dôvodu zvýšeného kreatinínu, 0,9 % z dôvodu zvýšeného draslíka, 2,2 % z dôvodu zníženého draslíka, 0,1 % z dôvodu zvýšeného sodíka, 5,7 % z dôvodu zníženého sodíka.

Imunogenicita

Z 1 916 pacientov s protilátkami proti liečivu (antidrug antibodies, ADA) liečených odporúčanou dávkou 200 mg raz za 3 týždne, ktorých bolo možné hodnotiť, bolo 18,3 % pacientov pozitívnych na ADA vyvolané liečbou a neutralizujúce protilátky (neutralising antibodies, NAb) boli zistené u 0,9 % pacientov. Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že stav ADA bol štatisticky významnou kovariančnou hodnotou klírensu; zdá sa však, že prítomnosť ADA vyvolaných liečbou proti tislelizumabu nemá žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku alebo účinnosť.

U pacientov hodnotiteľných na ADA sa pri porovnaní ADA pozitívnej populácie s ADA negatívnou populáciou pozoroval nasledujúci výskyt nežiaducich udalostí (NU) v uvedenom poradí: NU \geq 3. stupňa 50,9 % oproti 39,3 %, závažné nežiaduce udalosti (závažné NU) 37,1 % oproti 29,7 %, NU vedúce k ukončeniu liečby 10,8 % oproti 10,2 %. Pacienti, u ktorých sa vyskytli ADA vyvolané liečbou, mali tendenciu mať na začiatku liečby zhoršený celkový zdravotný stav a prejavy ochorenia, čo môže viesť k nesprávnej interpretácii analýzy parametrov bezpečnosti. Dostupné údaje neumožňujú vyvodiť pevné závery o možných vzorcoch nežiaducich účinkov lieku.

Starší pacienti

Neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti pri liečbe tislelizumabom v monoterapii medzi pacientmi vo veku <65 rokov a pacientmi vo veku medzi 65 až 74 rokov. Údaje o pacientoch vo veku 75 rokov a starších sú veľmi obmedzené na vyvodenie záverov o tejto populácii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne informácie o predávkovaní tislelizumabom. V prípade predávkovania je potrebné u pacientov pozorne sledovať prejavy alebo príznaky nežiaducich liekových reakcií a okamžite začať vhodnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: monoklonové protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FF09

Mechanizmus účinku

Tislelizumab je variant monoklonovej protilátky humanizovaného imunoglobulínu G4 proti PD-1, viažuci sa na extracelulárnu doménu ľudského PD-1. Kompetitívne blokuje väzbu PD-L1 aj PD-L2, inhibuje negatívny signál sprostredkovaný PD-1 a zvyšuje funkčnú aktivitu v T bunkách v *in vitro* bunkových testoch.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Skvamocelulárny karcinóm pažeráka (OSCC)

BGB-A317-302

BGB-A317-302 bola randomizovaná, kontrolovaná, otvorená, globálna štúdia III. fázy na porovnanie účinnosti tislelizumabu oproti chemoterapii u pacientov s neresekovateľným, rekurentným, lokálne pokročilým alebo metastatickým OSCC, ktorí progredovali počas predchádzajúcej systémovej liečby alebo po nej. Pacienti boli zaradení bez ohľadu na úroveň ich expresie PD-L1 v nádore. Čerstvo odobraté/archívne tkanivové vzorky nádorov, ak boli k dispozícii, boli retrospektívne testované na stav expresie PD-L1. Expresia PD-L1 sa hodnotila v centrálnom laboratóriu testom Ventana PD-L1 (SP263), ktorý identifikoval sfarbenie PD-L1 na nádorových, aj s nádorom asociovaných imunitných bunkách.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s predchádzajúcou liečbou inhibítorom anti-PD-1 alebo s inváziou nádoru do orgánov lokalizovaných v blízkosti miesta ochorenia pažeráka (napr. aorta a dýchacia sústava).

Randomizácia sa stratifikovala podľa geografickej oblasti (Ázia [okrem Japonska] oproti Japonsku oproti USA/EÚ), ECOG PS (0 oproti 1) a výber možnosti chemoterapie skúšajúcim (investigator choice of chemotherapy, ICC) (paklitaxel oproti docetaxelu oproti irinotekanu). Výber ICC určil pred randomizáciou skúšajúci.

Pacienti boli randomizovaní (1:1) na liečbu tislelizumabom 200 mg každé 3 týždne alebo na chemoterapiu podľa výberu skúšajúceho (ICC), vybranú z nasledujúcich, všetkých podávaných intravenózne:

- paklitaxel 135 až 175 mg/m² podávaný v 1. deň každé 3 týždne (tiež v dávkach 80 až 100 mg/m² v týždennej schéme podľa miestnych a/alebo národných smerníc pre štandardnú zdravotnú starostlivosť), alebo
- docetaxel 75 mg/m² podávaný v 1. deň každé 3 týždne, alebo
- irinotekan 125 mg/m² podávaný v 1. a 8. deň, každé 3 týždne.

Pacienti sa liečili liekom Tevimbra alebo jednou z ICC až do progresie ochorenia podľa hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST v1.1 alebo do neprijateľnej toxicity.

Nádory sa hodnotili každých 6 týždňov počas prvých 6 mesiacov a potom každých 9 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS) v populácii s úmyslom liečiť (ITT). Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti bolo OS v PD-L1 pozitívne analyzovanom súbore (skóre PD-L1 vizuálne odhadnutého kombinovaného pozitívneho skóre (Combined Positive Score), teraz známe ako skóre pozitivity oblasti nádoru [Tumour Area Positivity score - TAP] [skóre PD-L1] ≥ 10 %), celková odpoveď (ORR), prežívanie bez progresie (PFS) a trvanie odpovede (DoR), podľa hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST v1.1.

Celkovo bolo zaradených 512 pacientov a randomizovaných na tislelizumab (n = 256) alebo ICC (n = 256; paklitaxel [n = 85], docetaxel [n = 53] alebo irinotekan [n = 118]). Z 512 pacientov malo 142 (27,7 %) skóre PD-L1 ≥ 10 %, 222 (43,4 %) malo skóre PD-L1 < 10 % a 148 (28,9 %) malo neznámy východiskový stav PD-L1.

Charakteristiky študovanej populácie pri zaradení boli: priemerný vek 62 rokov (rozmedzie: 35 až 86), 37,9 % vek 65 rokov alebo starší; 84 % mužov; 19 % belochov a 80 % ázijskej rasy; 25 % s ECOG PS 0 a 75 % s ECOG PS 1. Deväťdesiatpäť percent študovanej populácie malo pri vstupe do štúdie metastatické ochorenie. Všetci pacienti podstúpili aspoň jednu predchádzajúcu protinádorovú chemoterapiu, čo bola u 97 % pacientov kombinovaná chemoterapia na báze platiny.

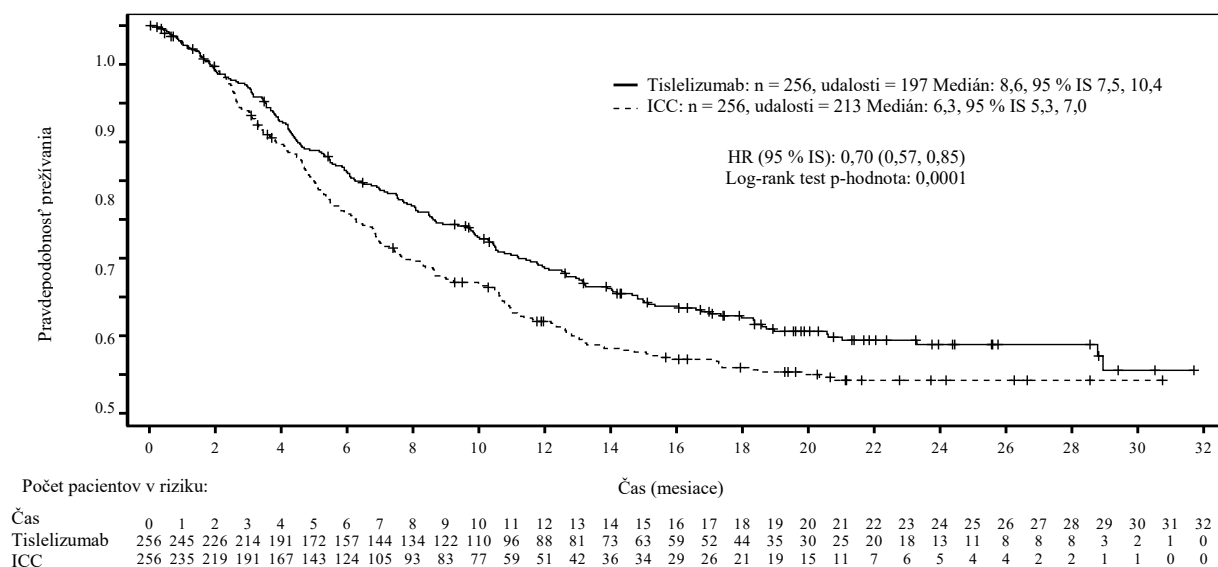
BGB-A317-302 preukázala štatisticky významné zlepšenie v OS u pacientov randomizovaných v skupine s tislelizumabom v porovnaní so skupinou ICC. Medián dĺžky sledovania bol podľa reverznej Kaplanovej-Meierovej metodológie 20,8 mesiacov v skupine s tislelizumabom a 21,1 mesiacov v skupine ICC.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 3 a na obrázku 1.

Tabuľka 3 Výsledky účinnosti v BGB-A317-302

Koncový ukazovateľ	Tevimbra (N = 256)	Chemoterapia (N = 256)
OS		
Úmrtia, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Medián (mesiace) ^a (95 % IS)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Pomer rizík (95 % IS) ^b	0,70 (0,57; 0,85)	
p-hodnota ^c	P = 0,0001	
PFS hodnotené skúšajúcim^d		
Progresia ochorenia alebo úmrtie, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Medián (mesiace) (95 % IS)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Pomer rizík (95 % IS)	0,83 (0,67; 1,01)	
ORR s potvrdením skúšajúceho^d		
ORR (%) (95 % IS)	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)
Medián trvania odpovede s potvrdením skúšajúceho (mesiace) (95 % IS)	10,3 (6,5; 13,2)	6,3 (2,8; 8,5)
OS = celkové prežívanie (overall survival); IS = interval spoľahlivosti; PFS = prežívanie bez progresie (progression-free survival); ORR = celková odpoveď (objective response rate); CR = kompletná odpoveď (complete response); PR = čiastočná odpoveď (partial response); SD = stabilizované ochorenie (stable disease)		
^a Odhadnuté Kaplanovou-Meierovou metódou.		
^b Založené na Coxovom regresnom modeli zahŕňajúcom liečbu ako kovariát a stratifikované podľa východiskového stavu ECOG a chemoterapie podľa výberu skúšajúceho.		
^c Na základe jednostranného log-rank testu stratifikovaného podľa výkonnostného stavu ECOG a chemoterapie podľa výberu skúšajúceho.		
^d Na základe ad hoc analýzy.		

Obrázok 1 Kaplan-Meierov graf OS v BGB-A317-302 (súbor analýz ITT)



Účinnosť a podskupiny PD-L1:

Vo vopred špecifikovanej analýze OS v PD-L1 pozitívnej podskupine (PD-L1 so skóre ≥ 10 %) bol stratifikovaný pomer rizika (HR) pre OS 0,49 (95 % IS: 0,33 až 0,74), s jednostranným stratifikovaným long-rank testom hodnota p 0,0003. Medián prežívania bol 10,0 mesiacov (95 % IS: 8,5 až 15,1 mesiacov) pre tislelizumab a 5,1 mesiacov (95 % IS: 3,8 až 8,2 mesiacov) pre ICC.

V PD-L1 negatívnej podskupine (PD-L1 so skóre < 10 %) bol HR stratifikovaný pre OS 0,83 (95 % IS: 0,62 až 1,12) s mediánom celkového prežívania 7,5 mesiacov pre tislelizumab (95 % IS: 5,5 až 8,9 mesiacov) a 5,8 mesiacov (95 % IS: 4,8 až 6,9 mesiacov) pre ICC.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tislelizumabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe malígnych novotvarov (okrem centrálného nervového systému, hematopoetického a lymfoidného tkaniva) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) tislelizumabu bola charakterizovaná použitím populačnej FK analýzy s údajmi o koncentrácii od 2 596 pacientov s pokročilými malignitami, ktorí dostávali tislelizumab v dávkach 0,5 až 10 mg/kg každé 2 týždne, 2,0 a 5,0 mg/kg každé 3 týždne a 200 mg každé 3 týždne.

Čas na dosiahnutie 90 % úrovne rovnovážneho stavu je približne 84 dní (12 týždňov) po dávkach 200 mg raz za každé 3 týždne a pomer akumulácie tislelizumabu v rovnovážnom stave po FK expozícii je približne 2-násobný.

Absorpcia

Tislelizumab sa podáva intravenózne, a preto je okamžite a úplne biologicky dostupný.

Distribúcia

Populačná farmakokinetická analýza indikuje, že distribučný objem v rovnovážnom stave je 6,42 l, čo je typické pre monoklonové protilátky s obmedzenou distribúciou.

Biotransformácia

Predpokladá sa, že tislelizumab bude degradovaný katabolickými cestami na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminácia

Na základe populačnej FK analýzy bol klírens tislelizumabu 0,153 l/deň s interindividuálnou variabilitou 26,3 % a geometrický priemer terminálneho polčasu bol približne 23,8 dňa s variáciou koeficientu (CV) 31 %.

Linearita/nelinearita

Pri dávkovacích režimoch od 0,5 mg/kg do 10 mg/kg raz za 2 alebo 3 týždne (vrátane 200 mg raz za 3 týždne) sa pozorovalo, že FK tislelizumabu je lineárna a expozícia bola úmerná dávke.

Osobitné populácie

Účinky rôznych kovariát na FK tislelizumabu sa hodnotili v populačných FK analýzach. Nasledujúce faktory nemali klinicky významný vplyv na expozíciu tislelizumabu: vek (rozmedzie 18 až 90 rokov), telesná hmotnosť (rozmedzie 32 až 130 kg), pohlavie, rasa (belosi, ázijci a iní), mierne až stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu $[CL_{Cr}] \geq 30$ ml/min), mierna až stredne závažná porucha funkcie pečene (celkový bilirubín ≤ 3 -násobok ULN a akákoľvek AST) a nádorová záťaž.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili žiadne špecializované štúdie s tislelizumabom. V populačných FK analýzach tislelizumabu sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v klírense tislelizumabu medzi pacientmi s miernou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} 60 až 89 ml/min, $n = 1\ 046$) alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} 30 až 59 ml/min, $n = 320$) a pacienti s normálnou funkciou obličiek ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1\ 223$). Mierne a stredne závažné poškodenie funkcie obličiek nemalo žiadny vplyv na expozíciu tislelizumabu (pozri časť 4.2). Na základe obmedzeného počtu pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($n = 5$) nie je vplyv závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku tislelizumabu možné hodnotiť.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne špecializované štúdie s tislelizumabom. V populačných FK analýzach tislelizumabu sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v klírense tislelizumabu medzi pacientmi s miernou poruchou funkcie pečene (bilirubín \leq ULN a AST $>$ ULN alebo bilirubín $> 1,0$ až $1,5 \times$ ULN a akákoľvek AST, $n = 396$) alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (bilirubín $> 1,5$ až $3 \times$ ULN a akákoľvek AST; $n = 12$) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (bilirubín \leq ULN a AST = ULN, $n = 2\ 182$) (pozri časť 4.2). Na základe obmedzeného počtu pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (bilirubín $> 3 \times$ ULN a akákoľvek AST, $n = 2$) nie je známy vplyv závažnej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku tislelizumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiach po opakovaných dávkach u opíc makakov s intravenóznym podávaním v dávkach 3, 10, 30 alebo 60 mg/kg podávaných každé 2 týždne počas 13 týždňov (7 podaných dávok) sa nepozorovala žiadna zjavná toxicita súvisiaca s liečbou alebo histologicko-patologické zmeny pri dávkach vyšších ako 30 mg/kg podávaných každé 2 týždne, čo zodpovedá 4,3 až 6,6-násobku expozície u ľudí pri klinickej dávke 200 mg.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie vývojovej a reprodukčnej toxicity alebo štúdie fertility na zvieratách s tislelizumabom.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na posúdenie potenciálu tislelizumabu na karcinogenitu alebo genotoxicitu,

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát citrónanu sodného
monohydrát kyseliny citrónovej
monohydrát L-histidínium-chloridu
L-histidín
dihydrát trehalózy
polysorbát 20
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Po otvorení

Po otvorení sa má liek ihneď zriediť a podať infúziou (pozri časť 6.6 pre pokyny na riedenie lieku pred podaním).

Po príprave infúzneho roztoku

Tevimbra neobsahuje konzervačné látky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Doba 24 hodín zahŕňa uchovávanie zriedeného roztoku v chladničke (2 °C až 8 °C) najviac 20 hodín, čas potrebný na dosiahnutie izbovej teploty (25 °C alebo menej) a čas na dokončenie podania infúzie do 4 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite.

Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania je zodpovedný používateľ. Zriedený roztok sa nesmie zmraziť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale (škatuli) na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml koncentráту lieku Tevimbra sa dodáva v priehľadnej sklenenej injekčnej liekovke typu 1 so sivou chlórbutylovou zátkou s vrstvou FluroTec a uzáverom s vyklápacím viečkom.

Liek Tevimbra je dostupný v jednotkových baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a vo viacnásobných baleniach obsahujúcich 2 (2 balenia po 1) injekčné liekovky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zriedený infúzny roztok má pripraviť zdravotnícky pracovník použitím aseptickkej techniky.

Príprava infúzneho roztoku

- Pre každú dávku sú potrebné dve injekčné liekovky lieku Tevimbra.
- Vyberte injekčné liekovky z chladničky, dávajte pozor, aby ste s nimi netriasli.
- Pred podaním vizuálne skontrolujte každú injekčnú liekovku, či neobsahuje častice alebo či nedošlo ku zmene sfarbenia. Koncentrát je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až mierne nažltlý roztok. Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak je roztok zakalený alebo ak spozorujete viditeľné častice alebo zmenu farby.
- Injekčné liekovky jemne prevracajte, netraste. Natiahnite roztok z dvoch injekčných liekoviek (spolu 200 mg v 20 ml) do injekčnej striekačky a preneste ho do intravenózneho infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), tak pripravíte zriedený roztok s výslednou koncentráciou v rozmedzí od 2 až 5 mg/ml. Zriedený roztok premiešajte jemným prevracaním, aby ste predišli speneniu alebo výraznej zmene viskozity roztoku.

Podávanie

- Zriedený roztok lieku Tevimbra podávajte infúziou pomocou intravenózneho súpravy so sterilným, nepyrogénym filtrom s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometrov, s nízkou afinitou k bielkovinám alebo prídavným filtrom s povrchom približne 10 cm².
- Prvá infúzia sa má podávať po dobu 60 minút. Ak je dobre tolerovaná, ďalšie infúzie sa môžu podávať po dobu 30 minút.
- Iné lieky sa nesmú miešať alebo súčasne podávať tou istou infúznou súpravou.
- Tevimbra sa nesmie podávať ako intravenózna pretlaková alebo jednorazová bolusová injekcia.
- Intravenózna hadička sa musí na konci infúzie prepláchnuť.
- Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke.
- Injekčné liekovky lieku Tevimbra sú len na jednorazové použitie.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/23/1758/001-002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Tevimbra v každom členskom štáte sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku dohodnúť na obsahu a formáte karty pacienta vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu s príslušným národným orgánom.

Karta pacienta je zameraná na zvýšenie povedomia pacientov o prejavoch a príznakoch dôležitých pre včasné rozpoznanie/identifikáciu potenciálnych imunitne podmienených nežiaducich reakcií a upozorniť ich, kedy majú vyhľadať lekársku pomoc. Obsahuje tiež výzvy na zadanie kontaktných údajov lekára a upozornenie pre ostatných lekárov, že pacient je liečený liekom Tevimbra. Karta pacienta je navrhnutá tak, aby ju mal pacient stále pri sebe a aby ju predložil každému zdravotníckemu pracovníkovi, ktorý mu môže pomôcť.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa Tevimbra uvádza na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať a používať liek Tevimbra mali prístup ku karte pacienta, ktorá bude distribuovaná prostredníctvom zdravotníckych pracovníkov.

Karta pacienta obsahuje tieto najdôležitejšie informácie:

- Popis hlavných prejavov alebo príznakov imunitne podmienených nežiaducich reakcií (pneumonitída, kolitída, hepatitída, endokrinopatie, imunitne podmienené nežiaduce kožné reakcie, nefritída a iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie) a dôležitosť okamžitého informovania ošetrojúceho lekára, v prípade výskytu príznakov.
- Upozornenie, aby sa pacient nepokúšal o samoliečbu bez predchádzajúcej konzultácie s ošetrojúcim lekárom.
- Upozornenie, že je dôležité mať vždy pri sebe kartu pacienta a ukázať ju pri všetkých lekárskejších návštevách zdravotníckym pracovníkom iným ako lekárom predpisujúcimi liek (napr. zdravotníckym pracovníkom na pohotovosti).
- Varovné hlásenie informujúce zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacienta kedykoľvek, vrátane núdzových stavov, že pacient je liečený liekom Tevimbra.
- Pripomenutie, že všetky známe alebo suspektné nežiaduce liekové reakcie (ADR) možno hlásiť aj miestnym regulačným orgánom.
- Kontaktné údaje na predpisujúceho lekára lieku Tevimbra.

Karta pacienta pripomína pacientom najdôležitejšie príznaky, ktoré je potrebné okamžite nahlásiť lekárovi.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Tevimbra 100 mg koncentrát na infúzny roztok
tislelizumab

2. LIEČIVO

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: dihydrát citrónanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát L-histidínium-chloridu, L-histidín, dihydrát trehalózy, polysorbát 20, vodu na injekcie. **Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka
100 mg/10 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie po zriedení.
Jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1758/001

1 injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA VIACNÁSOBNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Tevimbra 100 mg koncentrát na infúzny roztok
tislelizumab

2. LIEČIVO

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: dihydrát citrónanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát L-histidínium-chloridu, L-histidín, dihydrát trehalózy, polysorbát 20, vodu na injekcie. **Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

Viacnásobné balenie: 2 (2 x 1) injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie po zriedení.

Jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) injekčné liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČIAROVÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným kódom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČIAROVÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA VIACNÁSOBNÉHO BALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Tevimbra 100 mg koncentrát na infúzny roztok
tislelizumab

2. LIEČIVO

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: dihydrát citrónanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát L-histidínium-chloridu, L-histidín, dihydrát trehalózy, polysorbát 20, vodu na injekcie. **Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka. Súčasť viacnásobného balenia. Nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie po zriedení.

Jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) injekčné liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

Tevimbra 100 mg sterilný koncentrát
tislelizumab

2. LIEČIVO

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: dihydrát citrónanu sodného, monohdrát kyseliny citrónovej, monohdrát L-histidínium-chloridu, L-histidín, dihydrát trehalózy, polysorbát 20, vodu na injekcie. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

100 mg/10 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

i.v. po zriedení

Jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BeiGene Ireland Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1758/001

1 injekčná liekovka

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) injekčné liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tevimbra 100 mg koncentrát na infúzny roztok tislelizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Je dôležité, aby ste počas liečby nosili pri sebe kartu pacienta
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tevimbra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Tevimbra
3. Ako vám bude podaný liek Tevimbra
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Tevimbra
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tevimbra a na čo sa používa

Tevimbra je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo tislelizumab. Je to monoklonová protilátka, typ bielkoviny, ktorý je navrhnutý tak, aby rozpoznal a naviazal sa na špecifické miesto v tele, nazývané receptor programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1), ktorý sa nachádza na povrchu T a B buniek (druh bielych krviniek, ktoré sú súčasťou imunitného systému, prirodzenej obranyschopnosti tela). Keď je PD-1 aktivovaný rakovinovými bunkami, môže zastaviť aktivitu T buniek. Blokovaním PD-1, Tevimbra zabráňuje zastaveniu aktivity vašich T buniek, a tým pomáha vášmu imunitnému systému bojovať proti rakovine.

Tevimbra sa používa u dospelých pacientov na liečbu:

- typ rakoviny pažeráka nazývaný skvamocelulárny karcinóm pažeráka, ktorý sa rozšíril do iných častí tela, bol už liečený protinádorovou liečbou a nedá sa odstrániť chirurgicky.

Ak máte akékoľvek otázky ohľadom účinku lieku Tevimbra alebo prečo vám bol predpísaný tento liek, opýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Tevimbra

Liek Tevimbra vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický na tislelizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste istý, poraďte sa s lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný liek Tevimbra, porozprávajte sa so svojim lekárom, ak máte alebo ste mali:

- autoimunitné ochorenie (stav, pri ktorom váš obranný systém tela napáda svoje vlastné bunky)
- zápal pečene (hepatitídu) alebo iné problémy s pečeňou
- zápal obličiek (nefritídu)

- zápal pľúc (pneumóniu) alebo zápal pľúcneho tkaniva (pneumonitídu)
- zápal hrubého čreva (kolitídu)
- závažnú vyrážku
- problémy so žľazami produkujúcimi hormóny (vrátane nadobličiek, hypofýzy a štítnej žľazy)
- diabetes mellitus 1. typu
- transplantovaný solídny orgán
- reakciu súvisiacu s infúziou

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka alebo si nie ste istý, porozprávajte sa so svojim lekárom predtým, ako vám podajú liek Tevimbra.

Pozor na závažné vedľajšie účinky

Tevimbra môže mať závažné vedľajšie účinky, ktoré niekedy môžu byť život ohrozujúce a môžu mať za následok smrť. Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás počas liečby liekom Tevimbra vyskytne niektorý z týchto závažných vedľajších účinkov:

- zápal pečene (hepatitída) alebo iné problémy s pečeňou
- zápal obličiek (nefritída)
- zápal pľúcneho tkaniva (pneumonitída)
- zápal hrubého čreva (kolitída)
- závažné kožné reakcie: (vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) alebo toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN)): príznaky môžu zahŕňať horúčku, príznaky podobné chrípke, vyrážku, svrbenie, pľuzgiere na koži alebo vredy v ústach alebo na iných vlhkých plochách
- problémy so žľazami produkujúcimi hormóny (najmä s nadobličkami, hypofýzou alebo štítnou žľazou): príznaky môžu zahŕňať rýchlu srdcovú frekvenciu, extrémnu únavu, zvýšenie telesnej hmotnosti alebo zníženie telesnej hmotnosti, závraty alebo mdloby, vypadávanie vlasov, pocit chladu, zápchu, pretrvávajúce bolesti hlavy alebo neobvyklé bolesti hlavy
- diabetes mellitus 1. typu
- reakcia súvisiaca s infúziou
- zápal svalu (myozitída)
- zápal srdcového svalu (myokarditída)
- zápal kĺbov (artritída)
- zápalové ochorenie spôsobujúce bolesť a stuhnutosť svalov, hlavne v oblasti ramien a bokov (reumatická polymyalgia): príznaky môžu zahŕňať bolesť v ramenách, krku, nadlaktí, zadku, bedrách alebo stehnách, stuhnutosť v postihnutých oblastiach, bolesť alebo stuhnutosť zápästí, laktí alebo kolien
- zápal osrdcovníka (perikarditída)
- zápal nervov: príznaky môžu zahŕňať bolesť, slabosť a znehybnenie (paralýzu) končatín (Guillainov-Barrého syndróm)

- Ďalšie informácie o príznakoch ktoréhokoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov nájdete v časti 4 („Možné vedľajšie účinky“). Ak máte akékoľvek otázky alebo obavy, obráťte sa na svojho lekára.

Karta pacienta

Najdôležitejšie informácie z tejto písomnej informácie nájdete aj v príručke pre pacienta/opatrovateľa a karte pacienta, ktoré vám dal váš lekár. Je dôležité, aby ste kartu pacienta nosili počas liečby vždy pri sebe a ukázali ju zdravotníckemu pracovníkovi, ak máte prejavy a príznaky, ktoré môžu naznačovať imunitne podmienené nežiaduce reakcie (uvedené vyššie v časti „Pozor na závažné vedľajšie účinky“), aby bolo možná rýchla diagnostika a vhodná liečba.

Sledovanie počas liečby liekom Tevimbra

Váš lekár bude pred liečbou a počas nej vykonávať pravidelné vyšetrenia (funkčné testy pečene, funkčné testy obličiek, rádiografické zobrazovacie vyšetrenia).

Váš lekár bude pred liečbou a pravidelne počas liečby liekom Tevimbra vykonávať aj vyšetrenia krvi, aby sledoval hladinu cukru a hormónov v krvi vo vašom tele. Liek Tevimbra totiž môže ovplyvniť hladinu cukru a hormónov v krvi.

Deti a dospievajúci

Tevimbra sa nemá používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Tevimbra

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Týka sa to aj rastlinných liekov a liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.

Informujte svojho lekára najmä, ak užívate akékoľvek lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém, vrátane kortikosteroidov (ako je prednizón), pretože tieto lieky môžu ovplyvňovať účinok lieku Tevimbra. Keď však začnete liečbu liekom Tevimbra, váš lekár vám môže podať kortikosteroidy na zníženie výskytu akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré môžete mať.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek.

Liek Tevimbra vám nesmie byť podaný, ak ste tehotná, pokiaľ vám to výslovne nepredpísal váš lekár. Účinky lieku Tevimbra u tehotných žien nie sú známe, ale je pravdepodobné, že liečivo tislelizumab by mohlo poškodiť nenarodené dieťa.

- Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, musíte počas liečby liekom Tevimbra a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke lieku Tevimbra používať účinnú antikoncepciu.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi.

Nie je známe, či liek Tevimbra prechádza do materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť. Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi. Počas liečby liekom Tevimbra a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke lieku Tevimbra by ste nemali dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tevimbra má malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pocit únavy alebo slabosti sú možné vedľajšie účinky lieku Tevimbra. Po podaní lieku Tevimbra nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje, pokiaľ si nie ste istý, že sa cítite dobre.

Tevimbra obsahuje sodík

Informujte svojho lekára, ak dodržiavate diétu s nízkym obsahom sodíka (s nízkym obsahom soli) predtým, ako vám bude podaný liek Tevimbra. Tento liek obsahuje 1,6 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každom ml koncentrátu. Jedna infúzia lieku Tevimbra obsahuje 32 mg sodíka v dvoch 10 ml injekčných liekovkách. To sa rovná 1,6 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako vám bude podaný liek Tevimbra

Liek Tevimbra vám bude podaný v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom skúseného lekára.

- Zvyčajná dávka lieku Tevimbra je 200 mg, ktorá vám bude podaná ako intravenózna infúzia každé 3 týždne.
- Prvá dávka lieku Tevimbra vám bude podaná infúziou počas 60 minút. Ak budete dobre znášať prvú dávku, ďalšiu infúziu vám môžu podať v trvaní 30 minút.
- Váš lekár rozhodne, koľko infúzií budete potrebovať.

Ak vynecháte dávku lieku Tevimbra

- Okamžite zavolajte svojmu lekárovi, aby vás objednal na ďalší termín.
- Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku tohto lieku.

Ak ukončíte liečbu liekom Tevimbra

Ukončením liečby môžete ukončiť pôsobenie lieku. Neukončujte liečbu liekom Tevimbra, kým ste sa o tom neporozprávali so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa vašej liečby alebo použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky lieku Tevimbra môžu byť závažné (pozri zoznam v časti „Pozor na závažné vedľajšie účinky“ v časti 2 tejto písomnej informácie). Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto závažných vedľajších účinkov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené len pri lieku Tevimbra:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- znížená činnosť štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť únavu, zvýšenie telesnej hmotnosti, zmeny na koži a vlasoch (hypotyreóza)
- kašeľ
- vyrážka
- svrbenie (pruritus)
- únava (vyčerpanosť)
- znížená chuť do jedla
- slabosť, spontánne krvácanie alebo tvorba modrín a časté infekcie, horúčka, zimnica a bolesť hrdla (anémia)
- vysoké hladiny bilirubínu v krvi, produktu rozpadu červených krviniek, ktorý môže spôsobiť zožltnutie kože a očí, čo naznačuje problémy s pečeňou
- zvýšená hladina pečeňového enzýmu aspartátaminotransferáza v krvi
- zvýšená hladina pečeňového enzýmu alanínaminotransferáza v krvi

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- pneumónia
- hnačka
- nevoľnosť
- spontánne krvácanie alebo tvorba modrín (trombocytopenia)
- časté infekcie, horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vredy v ústach spôsobené infekciami (neutropénia alebo lymfopénia)
- pocit nevoľnosti (nauzea), vracanie, strata chuti do jedla, bolesť na pravej strane žalúdka, zožltnutie kože alebo očných bielok, malátnosť, tmavo sfarbený moč, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako obvyčajne – možné príznaky problémov s pečeňou (hepatitída)
- bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť svalov (myalgia)
- dýchavica, kašeľ alebo bolesť na hrudníku – možné príznaky problémov s pľúcami (pneumonitída)
- únava, opuch v spodnej časti krku, bolesť v prednej časti hrdla – možné príznaky problémov so štítnou žľazou (tyreoiditída)
- zvýšená hladina cukru v krvi, smäd, sucho v ústach, potreba častejšieho močenia, únava, zvýšená chuť do jedla s úbytkom telesnej hmotnosti, zmätenosť, nevoľnosť, vracanie, ovocný dych, ťažkosti s dýchaním a suchá alebo začervenaná koža – možné príznaky hyperglykémie
- únava, zmätenosť, svalové zášklby, kŕče (hyponatriémia)
- svalová slabosť, svalové kŕče, abnormálny srdcový rytmus (hypokaliémia)
- nadmerná činnosť štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť hyperaktivitu, potenie, chudnutie a smäd (hypertyreóza)
- sťažené dýchanie (dyspnoe)

- zvýšený krvný tlak (hypertenzia)
- bolestivé miesta alebo vredy v ústach so zápalom ďasien (stomatitída)
- zvýšená hladina pečeneového enzýmu alkalickéj fosfatázy v krvi
- vysoká hladina enzýmu kreatínkinázy v krvi
- vysoká hladina kreatinínu v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zmeny v množstve alebo farbe moču, bolesť pri močení, bolesť v oblasti obličiek – možné príznaky problémov s obličkami (nefritída)
- hnačka alebo častejšie vyprázdňovanie, ako je obvyklé, čierna dechtovitá, lepkavá stolica, krv alebo hlien v stolici, silná bolesť alebo citlivosť žalúdka – možné príznaky črevných problémov (kolitída)
- silná bolesť v hornej časti žalúdka, nevoľnosť, vracanie, horúčka, na pohmat citlivé brucho – možné príznaky problémov s pankreasom (pankreatitída)
- vysoká hladina cukru v krvi, pocit väčšieho hladu alebo smädu ako zvyčajne, častejšie močenie ako obvykle – možné príznaky diabetes mellitus
- bolesť svalov, stuhnutosť, slabosť, bolesť na hrudníku alebo ťažká únava – možné príznaky svalových problémov (myozitída)
- bolesť na hrudníku, rýchly alebo abnormálny srdcový tep, dýchavica v pokoji alebo počas aktivity, hromadenie tekutín s opuchom nôh, členkov a chodidiel, únava – možné príznaky problémov so srdcovým svalom (myokarditída).
- bolesť kĺbov, stuhnutosť, opuch alebo začervenanie, znížený rozsah pohybu v kĺboch – možné príznaky kĺbových problémov (artritída)
- sčervenanie oka, bolesť a opuch oka – možné príznaky problémov postihujúcich uveu, vrstvu pod bielkom oka (uveitída)
- nedostatočnosť nadobličiek (porucha, pri ktorej nadobličky nevytvárajú dostatok niektorých hormónov)
- zápal nervov: príznaky môžu zahŕňať bolesť, slabosť a znehybnenie končatín (Guillainov-Barrého syndróm)
- zimnica alebo triaška, svrbenie alebo vyrážka, sčervenanie, dýchavica alebo sipot, závraty alebo horúčka, ktoré sa môžu vyskytnúť počas infúzie alebo do 24 hodín po infúzii – možné príznaky reakcie súvisiacej s infúziou
- nízke hladiny leukocytov v krvi
- vysoké hladiny hemoglobínu, draslíka a sodíka v krvi
- nízka hladina albumínu v krvi

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- bolesť na hrudníku, horúčka, kašeľ, búšenie srdca - možné príznaky problémov postihujúcich osrdcovník (perikarditída)
- časté bolesti hlavy, zmeny videnia (buď slabozrakosť alebo dvojité videnie), únava a/alebo slabosť, zmätenosť, znížený krvný tlak, závraty – možné príznaky problémov s hypofýzou (hypofyzitída)
- svrbenie alebo olupovanie kože, vredy na koži – možné príznaky závažných kožných reakcií

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, používanie lieku Tevimbra sa má zastaviť a má sa ihneď vyhľadať lekárska pomoc:

Neznáme (z dostupných údajov)

- červenkasté nevystupujúce, terčíkovité alebo okrúhle škvrny na trupe, často s pľuzgiermi v strede, olupovanie kože, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a v očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (SJS alebo TEN).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Tevimbra

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra sú zodpovední za uchovávanie tohto lieku a správnu likvidáciu nepoužitého lieku. Nasledujúce informácie sú určené pre zdravotníckych pracovníkov.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C)

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale (škatuli) na ochranu pred svetlom.

Tevimbra neobsahuje konzervačné látky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Doba 24 hodín zahŕňa uchovávanie zriedeného roztoku v chladničke (2 °C až 8 °C) najviac 20 hodín, čas potrebný na dosiahnutie izbovej teploty (25 °C alebo menej) a čas na dokončenie podania infúzie do 4 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite.

Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania je zodpovedný používateľ. Zriedený roztok sa nesmie zmraziť.

Neuchovávajte žiadnu nepoužitú časť infúzneho roztoku na opätovné použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tevimbra obsahuje

- Liečivo je tislelizumab. Každý ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 10 mg tislelizumabu.
- Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu v 10 ml koncentráту.

Ďalšie zložky sú dihydrát citrónanu sodného (pozri časť 2, "Tevimbra obsahuje sodík"), monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát L-histidínium-chloridu, L-histidín, dihydrát trehalózy, polysorbát 20, voda na injekcie.

Ako vyzerá Tevimbra a obsah balenia

Tevimbra 100 mg koncentrát na infúzny roztok je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až mierne nažltlý roztok.

Liek Tevimbra je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a vo viacnásobných baleniach obsahujúcich 2 (2 balenia po 1) injekčné liekovky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Írsko

Tel. +353 1 566 7660

E-mail: bg.ireland@beigene.com

Výrobca

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Španielsko

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Norimberg

Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Injekčné liekovky Tevimbra sú len na jednorazové použitie. Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg tislelizumabu.

Zriedený infúzny roztok má pripraviť zdravotnícky pracovník použitím aseptické techniky.

Príprava infúzneho roztoku

- Pre každú dávku sú potrebné dve injekčné liekovky lieku Tevimbra.
- Vyberte injekčné liekovky z chladničky, dávajte pozor, aby ste s nimi netriasli.
- Pred podaním vizuálne skontrolujte každú injekčnú liekovku, či neobsahuje častice alebo či nedošlo ku zmene sfarbenia. Koncentrát je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až mierne nažltlý roztok. Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak je roztok zakalený alebo ak spozorujete viditeľné častice alebo zmenu farby.
- Injekčné liekovky jemne prevracajte, netraste. Natiahnite roztok z dvoch injekčných liekoviek (spolu 200 mg v 20 ml) do injekčnej striekačky a preneste ho do intravenózneho infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), tak pripravíte zriedený roztok s výslednou koncentráciou v rozmedzí od 2 až 5 mg/ml. Zriedený roztok premiešajte jemným prevracaním, aby ste predišli speneniu alebo výraznej zmene viskozity roztoku.

Podávanie

- Zriedený roztok lieku Tevimbra podávajte infúziou pomocou intravenózneho súpravy so sterilným, nepyrogénnym filtrom s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometrov, s nízkou afinitou k bielkovinám alebo prídavným filtrom s povrchom približne 10 cm².
- Prvá infúzia sa má podávať po dobu 60 minút. Ak je dobre tolerovaná, ďalšie infúzie sa môžu podávať po dobu 30 minút.
- Iné lieky sa nesmú miešať alebo súčasne podávať tou istou infúznou súpravou.
- Tevimbra sa nesmie podávať ako intravenózna pretlaková alebo jednorazová bolusová injekcia.
- Tevimbra neobsahuje konzervačné látky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Doba 24 hodín zahŕňa uchovávanie zriedeného roztoku v chladničke (2 °C až 8 °C) najviac 20 hodín, čas potrebný na dosiahnutie izbovej teploty (25 °C alebo menej) a čas na dokončenie podania infúzie do 4 hodín. Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob riedenia nevytvoruje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania je zodpovedný používateľ.
- Zriedený roztok sa nesmie zmraziť.
- Zlikvidujte akékoľvek nepoužité množstvo lieku, ktoré zostalo v injekčnej liekovke.
- Intravenózna hadička sa musí na konci infúzie prepláchnuť.
- Injekčné liekovky lieku Tevimbra sú len na jednorazové použitie.