

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tevimbra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține tislelizumab 10 mg.

Fiecare flacon de 10 ml conține tislelizumab 100 mg (100 mg/10 ml).

Tislelizumab este un anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulină G4 (IgG4), modificat la nivelul segmentului Fc, produs prin tehnologia AND-ului recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține sodiu 0,069 mmol (sau 1,6 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie.

Soluția are un pH de aproximativ 6,5 și o osmolalitate de aproximativ 270 până la 330 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carcinom esofagian cu celule scuamoase (*oesophageal squamous cell carcinoma* - OSCC)

Tevimbra în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom esofagian cu celule scuamoase nerezecabil, în stadiu local avansat sau metastazat, după administrarea prealabilă de chimioterapie pe bază de platină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Tevimbra trebuie să fie inițiat și supravegheat de către medici cu experiență în tratamentul neoplaziilor.

Doze

Doza recomandată de Tevimbra este de 200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă o dată la 3 săptămâni.

Durata tratamentului

Pacienții trebuie tratați cu Tevimbra până la progresia bolii sau până la apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Întârzierea sau întreruperea administrării dozei (vezi și pct. 4.4)

Nu se recomandă scăderi ale dozei de Tevimbra în monoterapie. Administrarea Tevimbra trebuie întreruptă temporar sau definitiv conform descrierii din Tabelul 1.

Instrucțiuni detaliate pentru gestionarea reacțiilor adverse asociate sistemului imunitar sunt descrise la pct. 4.4.

Tabelul 1 Modificări recomandate ale tratamentului pentru Tevimbra

Reacție adversă asociată sistemului imunitar	Gravitate¹	Modificarea tratamentului cu Tevimbra
Pneumonită	Grad 2	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 2 recidivant; grad 3 sau 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Hepatită	ALT sau AST >3 până la 8 x LSN sau bilirubină totală >1,5 până la 3 x LSN	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	ALT sau AST >8 x LSN sau bilirubină totală >3 x LSN	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Erupții cutanate tranzitorii	Grad 3	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Reacții adverse cutanate grave (<i>Severe cutaneous adverse reactions - SCARs</i>)	SCARs suspectate, inclusiv SJS sau TEN	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3} În caz de SJS sau TEN suspectate, nu se reia tratamentul dacă SJS/TEN nu au fost excluse, în consultare cu specialistul (specialiștii) adecvat(ți).
	SCARs confirmate, inclusiv SJS sau TEN	Tratamentul se întrerupe definitiv.
Colită	Grad 2 sau 3	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 3 recidivant; grad 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Miozită/rabdomioliză	Grad 2 sau 3	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 3 recidivant; grad 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Hipotiroidism	Grad 2, 3 sau 4	Hipotiroidismul poate fi gestionat cu terapie de înlocuire, fără întreruperea tratamentului.
Hipertiroidism	Grad 3 sau 4	Se întrerupe temporar tratamentul. ² Pentru grad 3 sau 4 care s-a ameliorat la grad ≤ 2 și este controlat cu terapie antitiroidiană, dacă este indicat, poate fi avută în vedere continuarea administrării Tevimbra după scăderea treptată a dozei de corticosteroid. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

Insuficiență suprarenală	Grad 2	Se are în vedere întreruperea temporară a tratamentului până la controlul prin HRT.
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe temporar tratamentul. ³ Pentru grad 3 sau 4 care s-a ameliorat la grad ≤ 2 și care este controlat cu HRT, dacă este indicat, poate fi avută în vedere continuarea administrării Tevimbra după scăderea treptată a dozei de corticosteroid. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. ³
Hipofizită	Grad 2	Se are în vedere întreruperea temporară a tratamentului până la controlul prin HRT.
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3} Pentru grad 3 sau 4 care s-a ameliorat la grad ≤ 2 și care este controlat cu HRT, dacă este indicat, poate fi avută în vedere continuarea administrării Tevimbra după scăderea treptată a dozei de corticosteroid. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. ³
Diabet zaharat de tip I	Diabet zaharat de tip I, asociat cu hiperglicemie de grad ≥ 3 (glucoză >250 mg/dl sau >13,9 mmol/l) sau cu cetoacidoză	Se întrerupe temporar tratamentul. Pentru grad 3 sau 4 care s-a ameliorat la grad ≤ 2 cu tratament cu insulină, dacă este indicat, poate fi avută în vedere continuarea administrării Tevimbra după ce se obține controlul metabolic. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.
Nefrită cu disfuncție renală	Grad 2 (creatinină >1,5 până la 3 x valoarea inițială sau >1,5 până la 3 x LSN)	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 3 (creatinină >3 x valoarea inițială sau >3 până la 6 x LSN) sau grad 4 (creatinină >6 x LSN)	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Miocardită	Grad 2, 3 sau 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Toxicități neurologice	Grad 2	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 3 sau 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Pancreatită	Pancreatită de grad 3 sau amilazemie de grad 3 sau 4 sau hiperlipazemie (>2 x LSN)	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³
Alte reacții adverse asociate sistemului imunitar	Grad 3	Se întrerupe temporar tratamentul. ^{2,3}
	Grad 3 recidivant; grad 4	Tratamentul se întrerupe definitiv. ³

Alte reacții adverse		
Reacții asociate perfuzării	Grad 1	Se are în vedere administrarea preliminară a medicației în scopul prevenirii reacțiilor ulterioare asociate perfuzării. Se încetinește rata administrării perfuziei cu 50%.
	Grad 2	Se întrerupe perfuzarea. Se reia perfuzarea dacă reacțiile dispar sau se reduc până la gradul 1 și se încetinește rata administrării perfuziei cu 50%.
	Grad 3 sau 4	Tratamentul se întrerupe definitiv.
<p>ALT = alanin aminotransferază, AST = aspartat aminotransferază, HRT= terapie hormonală de substituție - <i>hormone replacement therapy</i>, SJS = sindrom Stevens-Johnson - <i>Stevens Johnson syndrome</i>, TEN = necroliză epidermică toxică - <i>toxic epidermal necrolysis</i>, LSN = limita superioară a normalului</p> <p>¹ Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile terminologice ale Institutului Național pentru Cancer privind reacțiile adverse Versiunea 4.0 (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI-CTCAE, v4.0</i>). Gradul hipofizitei este conform cu NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Se reia tratamentul la pacienții cu rezolvare completă sau parțială (grad 0 până la 1) după reducerea treptată a dozei corticosteroizilor timp de cel puțin 1 lună. Tratamentul se întrerupe definitiv dacă nu există o rezoluție completă sau parțială în termen de 12 săptămâni de la inițierea corticosteroizilor sau nu se poate reduce doza de prednison la ≤ 10 mg/zi (sau echivalentul) în termen de 12 săptămâni de la inițierea corticosteroizilor.</p> <p>³ Se recomandă doza inițială de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de o scădere treptată până la ≤ 10 mg/zi (sau echivalentul) timp de cel puțin 1 lună, cu excepția pneumonitei, în cazul căreia se recomandă doza inițială de 2 până la 4 mg/kg/zi.</p>		

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tevimbra la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 4.8).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a face recomandări de dozare pentru această populație (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Datele de la pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt prea limitate pentru a face recomandări de dozare pentru această populație (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Tevimbra este indicat numai pentru utilizare intravenoasă. Se administrează sub formă de perfuzie și nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă accelerată sau injecție unică în bolus. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Prima perfuzie trebuie administrată pe o perioadă de 60 minute. Dacă este bine tolerată, perfuziile ulterioare pot fi administrate pe o perioadă de 30 minute. Perfuzia trebuie administrată prin intermediul unei linii intravenoase care conține un filtru încorporat sau adăugat, steril, apirogen, cu un nivel scăzut de legare a proteinelor, de 0,2 sau 0,22 microni.

Nu trebuie amestecate sau administrate concomitent prin aceeași linie de perfuzare alte medicamente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Card pentru pacient

Pacienții tratați cu Tevimbra trebuie să primească Cardul pentru pacient pentru a fi informați cu privire la riscurile apariției reacțiilor adverse mediate imun pe durata terapiei cu Tevimbra (vezi și Prospectul).

Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul riscurile apariției reacțiilor adverse mediate imun pe durata tratamentului cu Tevimbra.

Reacții adverse mediate imun

Au fost raportate reacții adverse mediate imun, inclusiv cazuri letale, pe durata tratamentului cu tislelizumab (vezi pct. 4.8). Cele mai multe dintre aceste evenimente s-au ameliorat odată cu întreruperea administrării tislelizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Au fost raportate reacții adverse mediate imun și după ultima doză de tislelizumab. Pot apărea simultan reacții adverse mediate imun care afectează mai mult de un sistem al corpului.

Pentru reacții adverse mediate imun suspectate, trebuie asigurată o evaluare adecvată pentru confirmarea etiologiei sau excluderea etiologiilor alternative, inclusiv a infecției. În funcție de gravitatea reacției adverse, administrarea tislelizumab trebuie să fie întreruptă și trebuie administrați corticosteroizi (vezi pct. 4.2). Pe baza datelor limitate din studii clinice, la pacienții ale căror reacții adverse mediate imun nu sunt controlate cu utilizarea corticosteroizilor, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice (vezi pct. 4.2 și 4.8). După ameliorarea la grad ≤ 1 , trebuie inițiată reducerea treptată a dozei de corticosteroizi și continuată pe o perioadă de cel puțin 1 lună.

Pneumonită mediată imun

Pneumonita mediată imun, inclusiv cazuri letale, a fost raportată la pacienți cărora li s-a administrat tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale pneumonitei. Pacienții suspecți de pneumonită trebuie evaluați prin imagistică radiografică, iar etiologiile infecțioase sau legate de boală trebuie excluse.

Pacienții cu pneumonită mediată imun trebuie tratați conform modificărilor tratamentului recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Hepatită mediată imun

Hepatita mediată imun, inclusiv cazuri letale, a fost raportată la pacienți cărora li s-a administrat tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale hepatitei și modificărilor funcției hepatice. Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice la momentul inițial și periodic pe durata tratamentului.

Pacienții cu hepatită mediată imun trebuie tratați conform modificărilor tratamentului recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate mediate imun

Erupțiile cutanate tranzitorii sau dermatita au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se detecta apariția reacțiilor cutanate suspectate și trebuie excluse alte cauze. În funcție de gravitatea reacțiilor adverse cutanate, administrarea tislelizumab trebuie întreruptă temporar sau definitiv, conform recomandărilor din Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Cazuri de reacții adverse cutanate grave (*severe cutaneous adverse reactions* - SCARs), inclusiv eritem multiform (EM), sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN), unele dintre ele cu rezultat fatal au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat tislelizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne sau simptome ale SCARs (de exemplu, sindrom prodromal al febrei, simptome similare gripei, leziuni ale mucoaselor sau erupții cutanate tranzitorii progresive) și trebuie excluse alte cauze. Pentru SCARs suspectate) trebuie să fie întreruptă temporar administrarea tislelizumab și pacientul trebuie să fie îndrumat către asistență specializată pentru evaluare și tratament. Dacă SCARs sunt confirmate, administrarea tislelizumab trebuie întreruptă definitiv (vezi pct. 4.2).

Colită mediată imun

Colita mediată imun, frecvent asociată cu diaree, a fost raportată la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale colitei. Trebuie excluse etiologiile infecțioase și legate de boală.

Pacienții cu colită mediată imun trebuie tratați conform modificărilor tratamentului recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Endocrinopatii mediate imun

Endocrinopatiile mediate imun, inclusiv tulburări tiroidiene, insuficiență suprarenală, hipofizită și diabet zaharat de tip I, au fost raportate la pacienți tratați cu tislelizumab. Acestea pot necesita tratament de susținere în funcție de tulburarea endocrină specifică. În cazul endocrinopatiilor mediate imun, poate fi necesară terapie de substituție hormonală pe termen lung (*hormone replacement therapy* - HRT).

Pacienții cu endocrinopatii mediate imun trebuie tratați conform modificărilor tratamentului recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Tulburări tiroidiene

Tulburările tiroidiene, inclusiv tiroidită, hipotiroidism și hipertiroidism, au fost raportate la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați (la începutul tratamentului, periodic pe durata tratamentului și după cum este indicat pe baza evaluării clinice) pentru modificări ale funcției tiroidiene și semne și simptome clinice ale tulburărilor tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi tratat cu HRT, fără întreruperea tratamentului și fără administrare de corticosteroizi. Hipertiroidismul poate fi tratat simptomatic (vezi pct. 4.2).

Insuficiență suprarenală

Insuficiența suprarenală a fost raportată la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale insuficienței suprarenale. Trebuie luată în considerare monitorizarea funcției suprarenale și a nivelurilor hormonale. Corticosteroizii și HRT trebuie administrați conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2).

Hipofizită

Hipofizita a fost raportată la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale hipofizitei/hipopituitarismului. Trebuie luată în considerare monitorizarea funcției hipofizei și a nivelurilor hormonale. Trebuie administrați corticosteroizi și HRT conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2).

Diabet zaharat de tip I

Diabetul zaharat de tip I, inclusiv cetoacidoza diabetică, a fost raportat la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru hiperglicemie și alte semne și simptome ale diabetului. Pentru diabet de tip I trebuie administrată insulină. La pacienții cu hiperglicemie severă sau cetoacidoză (grad ≥ 3), administrarea tislelizumab trebuie întreruptă temporar și trebuie administrat tratament antihiperglicemic (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu tislelizumab poate fi reluat atunci când se obține controlul metabolic.

Nefrită mediată imun asociată cu disfuncție renală

Nefrita mediată imun asociată cu disfuncție renală a fost raportată la pacienți tratați cu tislelizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru modificări ale funcției renale (creșterea creatininemiei plasmatic) și trebuie excluse alte cauze ale disfuncției renale.

Pacienții cu nefrită mediată imun asociată cu disfuncție renală trebuie tratați conform modificărilor tratamentului recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Alte reacții adverse mediate imun

Au fost raportate și alte reacții adverse mediate imun semnificative clinic, asociate cu administrarea tislelizumab: miozită, miocardită, artrită, polimialgie reumatică, pericardită și sindrom Guillain-Barré (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu alte reacții adverse mediate imun trebuie tratați conform modificărilor de tratament recomandate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Rejetul transplantului de organ solid

După punerea pe piață, la pacienți tratați cu inhibitori PD-1, a fost raportat rejetul transplantului de organ solid. Tratamentul cu tislelizumab poate crește riscul de rejet la pacienții cu transplant de organ solid. La acești pacienți trebuie evaluat beneficiul tratamentului cu tislelizumab față de riscul unui posibil rejet de organ.

Reacții legate de perfuzare

Reacții grave legate de perfuzare (grad 3 sau mai înalt) au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat tislelizumab în monoterapie (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale reacțiilor legate de perfuzare.

Reacțiile legate de perfuzare trebuie tratate conform recomandărilor din Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Pacienți excluși din studii clinice

Pacienții cu oricare dintre următoarele afecțiuni au fost excluși din studii clinice: scor inițial de performanță ECOG mai mare sau egal cu 2; metastaze cerebrale sau leptomeningeale active; boală autoimună activă sau antecedente de boală autoimună, care poate recidiva; orice afecțiune care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi (>10 mg/zi prednison sau echivalent) sau cu alte imunosupresoare în decursul celor 14 zile anterioare administrării tratamentului din cadrul studiului; infecție HIV activă sau netratată; purtători netratați ai virusului hepatitei B sau hepatitei C; antecedente de boală pulmonară interstițială; administrarea de vaccinuri vii în decursul celor 14 zile anterioare administrării tratamentului din cadrul studiului; infecție care necesită terapie sistemică în decursul celor 14 zile anterioare administrării tratamentului din cadrul studiului; antecedente de hipersensibilitate gravă la un alt anticorp monoclonal. În absența datelor, tislelizumab trebuie utilizat cu prudență la aceste populații, după o evaluare atentă a potențialului beneficiu/risc, în funcție de pacient.

Pacienți cu regim hiposodat

Fiecare ml din acest medicament conține 0,069 mmol (sau 1,6 mg) sodiu. Acest medicament conține 16 mg sodiu per flacon de 10 ml, echivalent cu 0,8% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tislelizumab este un anticorp monoclonal umanizat, eliminat din circulație prin catabolism. Drept urmare, nu au fost efectuate studii formale de interacțiune farmacocinetică. Deoarece anticorpii monoclonali nu sunt metabolizați de enzimele citocromului P450 (CYP) sau de alte enzime care metabolizează medicamentele, nu se anticipează că inhibarea sau inducerea acestor enzime de către medicamente administrate concomitent va afecta farmacocinetica tislelizumab.

Utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor imunosupresoare la momentul inițial, înainte de începerea administrării tislelizumab, cu excepția dozelor fiziologice de corticosteroizi sistemici (10 mg/zi prednison sau echivalent), trebuie evitată din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea. Cu toate acestea, corticosteroizii sistemici și alte imunosupresoare pot fi utilizați după începerea administrării tislelizumab pentru a trata reacțiile adverse mediate imun (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Tislelizumab nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu tislelizumab. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente (metode care au ca rezultat rate de sarcină mai mici de 1%) pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de tislelizumab.

Sarcina

Nu există date disponibile privind utilizarea tislelizumab la femeile gravide. Pe baza mecanismului său de acțiune, tislelizumab poate dăuna fătului atunci când este administrat la femei însărcinate.

Nu au fost efectuate studii privind reproducerea la animale cu tislelizumab. Cu toate acestea, în cazul modelelor murine de sarcină, blocarea semnalizării PD-1/PD-L1 s-a dovedit a perturba toleranța la făt și a conduce la rate crescute ale pierderii sarcinilor.

Se cunoaște că IgG4 (imunoglobulinele) umane traversează bariera placentară. Prin urmare, fiind o variantă a IgG4, tislelizumab are potențialul de a fi transmis de la mamă la fătul în creștere. Femeile trebuie să fie informate cu privire la riscul potențial pentru un făt.

Tislelizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu tislelizumab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tislelizumab se excretă în laptele uman. De asemenea, sunt necunoscute efectele sale asupra nou-născuților/sugarilor alăptați și asupra secreției de lapte.

Dat fiind potențialul apariției reacțiilor adverse grave la Tevimbra la nou-născuți/sugari alăptați, femeilor trebuie să li se recomande să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la administrarea ultimei doze de Tevimbra.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la efectele posibile ale tislelizumab asupra fertilității. Nu au fost efectuate studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării cu tislelizumab. Pe baza unui studiu privind toxicitatea la doze repetate, cu durata de 3 luni, nu au existat efecte notabile asupra organelor reproducătoare masculine și feminine la maimuța cynomolgus, atunci când tislelizumab a fost administrat în doze de 3, 10 sau 30 mg/kg la interval de 2 săptămâni, timp de 13 săptămâni (7 administrări de doze) (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tevimbra are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La unii pacienți a fost raportată fatigabilitate după administrarea tislelizumab (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța tislelizumab în monoterapie se bazează pe date cumulate de la 1 534 pacienți, cu mai multe tipuri de tumori, cărora li s-a administrat tislelizumab 200 mg la fiecare 3 săptămâni. Cea mai frecventă reacție adversă a fost anemia (29,2%). Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3/4 au fost anemia (5,0%) și pneumonia (4,2%). 1,17% dintre pacienți au prezentat reacții adverse care au dus la deces. Reacțiile adverse care au dus la deces au fost pneumonia (0,78%), hepatita (0,13%), pneumonita (0,07%), dispneea (0,07%), apetitul alimentar scăzut (0,07%) și trombocitopenia (0,07%). Dintre cei 1 534 pacienți, 40,1% au fost expuși la tislelizumab mai mult de 6 luni, iar 22,2% au fost expuși mai mult de 12 luni.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în setul de date centralizat pentru pacienții tratați cu Tevimbra în monoterapie (n = 1 534) sunt prezentate în Tabelul 2. Reacțiile adverse sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă este definită ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse la administrarea Tevimbra în monoterapie (N = 1 534)

Reacții adverse	Categoria de frecvență (Toate gradele)
Infecții și infestări	
Pneumonie ¹	Frecvente*
Tulburări hematologice și limfatice	
Anemie ²	Foarte frecvente
Trombocitopenie ³	Frecvente*
Neutropenie ⁴	Frecvente
Limfopenie ⁵	Frecvente
Tulburări endocrine	
Hipotiroidism ⁶	Foarte frecvente
Hipertiroidism ⁷	Frecvente
Tiroidită ⁸	Frecvente
Insuficiență suprarenală ⁹	Mai puțin frecvente
Hipofizită ¹⁰	Rare

Tulburări metabolice și de nutriție	
Hiperglicemie ¹¹	Frecvente
Hiponatremie ¹²	Frecvente
Hipokalemie ¹³	Frecvente
Diabet zaharat ¹⁴	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	
Sindrom Guillain-Barré	Mai puțin frecvente**
Tulburări oculare	
Uveită ¹⁵	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	
Miocardită ¹⁶	Mai puțin frecvente
Pericardită	Rare
Tulburări vasculare	
Hipertensiune ¹⁷	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Tuse	Foarte frecvente
Dispnee	Frecvente*
Pneumonită ¹⁸	Frecvente*
Tulburări gastro-intestinale	
Greață	Frecvente
Diaree ¹⁹	Frecvente
Stomatită ²⁰	Frecvente
Pancreatită ²¹	Mai puțin frecvente
Colită ²²	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	
Hepatită ²³	Frecvente*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Erupții cutanate tranzitorii ²⁴	Foarte frecvente
Prurit	Foarte frecvente
Reacții cutanate severe ²⁵	Rare
Sindromul Stevens-Johnson ²⁶	Necunoscute
Necroliză epidermică toxică ²⁶	Necunoscute*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Artralgie	Frecvente
Mialgie	Frecvente
Miozită ²⁷	Mai puțin frecvente
Artrită ²⁸	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Nefrită ²⁹	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Fatigabilitate ³⁰	Foarte frecvente
Apetit alimentar scăzut	Foarte frecvente*
Investigații diagnostice	
Valori crescute ale aspartat aminotransferazei	Foarte frecvente
Valori crescute ale alanin aminotransferazei	Foarte frecvente
Valori crescute ale bilirubinemiei ³¹	Foarte frecvente
Valori crescute ale forfatazei alcaline în sânge	Frecvente
Valori crescute ale creatininei în sânge	Frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Reacție asociată perfuzării ³²	Mai puțin frecvente
¹ Pneumonia include termenii agreeți (<i>preferred terms</i> - PTs) de pneumonie, infecție a tractului respirator inferior, infecție bacteriană a tractului respirator inferior, pneumonie bacteriană, pneumonie fungică și pneumonie cu <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	

2	Anemia include termenii agreeți de anemie și scăderea valorii hemoglobinei.
3	Trombocitopenia include termenii agreeți de trombocitopenie și scăderea numărului de plachete sanguine.
4	Neutropenia include termenii agreeți de neutropenie și scăderea numărului de neutrofile.
5	Limfopenia include termenii agreeți de limfopenie, scăderea numărului de limfocite și scăderea procentului de limfocite.
6	Hipotiroidismul include termenii agreeți de hipotiroidism, scăderea valorii tiroxinei libere, scăderea valorii tri-iodotironinei libere, scăderea valorii tri-iodotironinei, hipotiroidism primar și scăderea valorii tiroxinei.
7	Hipertiroidismul include termenii agreeți de hipertiroidism, scăderea valorii hormonului de stimulare a tiroidei, creșterea valorii tri-iodotironinei libere, creșterea valorii tiroxinei libere, creșterea valorii tiroxinei și creșterea valorii tri-iodotironinei.
8	Tiroidita include termenii agreeți de tiroidită, tiroidită autoimună și tiroidită subacută.
9	Insuficiența suprarenală include termenii agreeți de insuficiență suprarenală și insuficiență adrenocorticală secundară.
10	Hipofizita include termenul agreeț de hipopituitarism.
11	Hiperglicemia include termenii agreeți de hiperglicemie și creșterea valorilor glucozei din sânge.
12	Hiponatremia include termenii agreeți de hiponatremie și scăderea valorilor sodiului din sânge.
13	Hipokalemia include termenii agreeți de hipokalemie și scăderea valorilor potasiului din sânge.
14	Diabetul zaharat include termenii agreeți de diabet zaharat, diabet zaharat de tip I și diabet autoimun latent la adulți.
15	Uveita include termenii agreeți de uveită și irită.
16	Miocardita include termenii agreeți de miocardită, miocardită mediată imun și miocardită autoimună.
17	Hipertensiunea include termenii agreeți de hipertensiune, creșterea tensiunii arteriale și hipertensiune esențială.
18	Pneumonita include termenii agreeți de pneumonită, boală pulmonară mediată imun, boală pulmonară interstițială și pneumonită organizantă.
19	Diareea include termenii agreeți de diaree și scaune frecvente.
20	Stomatita include termenii agreeți de stomatită, ulceratii la nivelul gurii și ulcer aftos.
21	Pancreatita include termenii agreeți de amilazemie crescută, lipazemie crescută, pancreatită și pancreatită acută.
22	Colita include termenii agreeți de colită și enterocolită mediată imun.
23	Hepatita include termenii agreeți de hepatită, funcție hepatică anormală, hepatită mediată imun, leziuni hepatice și hepatită autoimună.
24	Erupțiile cutanate tranzitorii includ termenii agreeți de erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate tranzitorii maculopapulare, eczeme, erupții cutanate tranzitorii eritematoase, dermatită, dermatită alergică, erupții cutanate tranzitorii papulare, urticarie, eritem, exfolierea pielii, erupții asociate administrării de medicamente, erupții cutanate tranzitorii maculare, psoriazis, erupții cutanate tranzitorii pustulare, dermatită acneiformă, erupții cutanate tranzitorii pruritice, keratoză lichenoidă, dermatita mâinii, dermatită mediată imun, erupții cutanate tranzitorii foliculare, dermatoză neutrofilă febrilă acută, eritem nodos și pemfigoid.
25	Reacția cutanată severă include termenul agreeț de eritem multiform.
26	Experiența ulterioară punerii pe piață.
27	Miozita include termenii agreeți de miozită și miozită mediată imun.
28	Artrita include termenii agreeți de artrită și artrită mediată imun.
29	Nefrita include termenii agreeți de nefrită, glomeruloscleroză segmentară focală și nefrită mediată imun.
30	Fatigabilitatea include termenii agreeți de fatigabilitate, astenie, stare de rău și letargie.
31	Valorile crescute ale bilirubinemiei includ termenii agreeți de valori crescute ale bilirubinemiei, valori crescute ale bilirubinemiei conjugate, valori crescute ale bilirubinei neconjugate și hiperbilirubinemia.
32	Reacția asociată perfuzării include termenii agreeți de reacție asociată perfuzării și reacție de hipersensibilitate asociată perfuzării.
	*inclusiv rezultate letale
	**frecvență pe baza studiilor din afara setului de date centralizat pentru pacienții tratați cu monoterapie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele de mai jos reflectă informațiile privind reacțiile adverse semnificative la medicament pentru tislelizumab în monoterapie, administrat în cadrul studiilor clinice.

Pneumonită mediată imun

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, pneumonita mediată imun a apărut la 4,3% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,3%), grad 2 (2,0%), grad 3 (1,5%), grad 4 (0,3%) și grad 5 (0,2%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 3,2 luni (interval: 1,0 zi până la 16,5 luni), iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 6,1 luni (interval: 1,0+ zi până la 22,8+ luni). + denotă o observație cenzurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 1,8% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 1,8% dintre pacienți. Pneumonita s-a rezolvat la 45,5% dintre pacienți.

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, pneumonita a apărut mai frecvent la pacienții cu un istoric de administrare anterioară a radioterapiei la nivel toracic (6,3%) decât la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior radioterapie la nivel toracic (2,8%).

Hepatită mediată imun

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, hepatita mediată imun a apărut la 1,7% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,1%), grad 2 (0,5%), grad 3 (0,9%), grad 4 (0,1%) și grad 5 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 31,0 zile (interval: 8,0 zile până la 13,1 luni), iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 2,0 luni (interval: 1,0 zi până la 37,9+ luni). + denotă o observație cenzurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,4% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 1,0% dintre pacienți pentru hepatită mediată imun. Hepatita s-a rezolvat la 50,0% dintre pacienți.

Reacții adverse cutanate mediate imun

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, reacțiile adverse cutanate mediate imun au apărut la 1,8% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,4%), grad 2 (0,8%), grad 3 (0,3%) și grad 4 (0,3%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 2,5 luni (interval: 7,0 zile până la 11,6 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 11,4 luni (interval: 4,0 zile până la 34,0+ luni). + denotă o observație cenzurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,3% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,5% dintre pacienți. Reacțiile adverse cutanate s-au rezolvat la 51,9% dintre pacienți.

Cazuri de SJS și TEN au fost raportate din experiența ulterioară punerii pe piață, unele cu rezultat fatal (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Colită mediată imun

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, colita mediată imun a apărut la 0,7% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 2 (0,6%) și grad 3 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 6,0 luni (interval: 12,0 zile până la 14,4 luni), iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 28,0 zile (interval: 9,0 zile până la 3,6 luni). Tislelizumab nu a fost întrerupt definitiv la niciun pacient iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,6% dintre pacienți. Colita s-a rezolvat la 81,8% dintre pacienți.

Miozită mediată imun/rabdomioliză

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, miozita mediată imun/rabdomioliza a apărut la 0,9% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,2%), grad 2 (0,3%), grad 3 (0,3%) și grad 4 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 1,8 luni (interval: 15,0 zile până la 17,6 luni), iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 2,1 luni (interval: 5,0 zile până la 11,2+ luni). + denotă o observație censurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,2% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,7% dintre pacienți. Miozita/rabdomioliza s-a rezolvat la 57,1% dintre pacienți.

Endocrinopatii mediate imun

Tulburări tiroidiene

Hipotiroidism:

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, hipotiroidismul a apărut la 7,6% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (1,4%), grad 2 (6,1%) și grad 4 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 3,7 luni (interval: 0 zile până la 16,6 luni) iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 15,2 luni (interval: 12,0 zile până la 28,6+ luni). + denotă o observație censurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab nu a fost întrerupt definitiv la niciun pacient iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,4% dintre pacienți. Hipotiroidismul s-a rezolvat la 31,9% dintre pacienți.

Hipertiroidism:

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, hipertiroidismul a apărut la 0,6% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,1%) și grad 2 (0,3%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 31,0 zile (interval: 19,0 zile până la 14,5 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 1,4 luni (interval: 22,0 zile până la 4,0+ luni). + denotă o observație censurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,1% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab nu a fost întrerupt temporar la niciun pacient. Hipertiroidismul s-a rezolvat la 80,0% dintre pacienți.

Tiroidită:

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, tiroidita a apărut la 0,8% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,2%) și grad 2 (0,6%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 2,0 luni (interval: 20,0 zile până la 20,6 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare nu a putut fi evaluată pe baza datelor disponibile în prezent (interval: 22,0 zile până la 23,1+ luni). + denotă o observație censurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab nu a fost întrerupt definitiv la niciun pacient iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,1% dintre pacienți. Tiroidita s-a rezolvat la 16,7% dintre pacienți.

Insuficiență suprarenală

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, insuficiența suprarenală a apărut la 0,3% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 2 (0,1%), grad 3 (0,1%) și grad 4 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 3,1 luni (interval: 1,3 luni până la 11,6 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare nu a putut fi evaluată pe baza datelor disponibile în prezent (interval: 1,0 lună până la 6,5+ luni). + denotă o observație censurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab nu a fost întrerupt definitiv la niciun pacient iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,2% dintre pacienți. Insuficiența suprarenală s-a rezolvat la 25,0% dintre pacienți.

Hipofizită

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, hipopituitarismul (grad 2) a apărut la 0,1% dintre pacienți.

Diabet zaharat de tip 1

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, diabetul zaharat de tip 1 a apărut la 0,4% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,1%) și grad 3 (0,3%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 2,5 luni (interval: 33,0 zile până la 13,8 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare nu a putut fi evaluată pe baza datelor disponibile în prezent (interval: 4,0 zile până la 19,9+ luni). + denotă o observație cenzurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,1% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,1% dintre pacienți. Diabetul zaharat de tip 1 s-a rezolvat la 16,7% dintre pacienți.

Nefrită mediată imun și disfuncție renală

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, nefrita mediată imun și disfuncția renală au apărut la 0,7% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 2 (0,3%), grad 3 (0,2%), grad 4 (0,1%) și grad 5 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 1,2 luni (interval: 3,0 zile până la 5,8 luni). Durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 1,9 luni (interval: 3,0+ zile până la 16,2+ luni). + denotă o observație cenzurată, cu evenimente în curs de desfășurare la momentul analizei. Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,3% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,2% dintre pacienți. Nefrita mediată imun și disfuncția renală s-au rezolvat la 50,0% dintre pacienți.

Miocardită mediată imun

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, miocardita mediată imun a apărut la 0,5% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 1 (0,1%), grad 2 (0,1%), grad 3 (0,2%) și grad 4 (0,1%).

Durata mediană de la prima doză până la debutul evenimentului a fost de 1,6 luni (interval: 14,0 zile până la 6,1 luni), iar durata mediană de la debut până la rezolvare a fost de 5,1 luni (interval: 4,0 zile până la 7,6 luni). Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,3% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,2% dintre pacienți. Miocardita s-a rezolvat la 57,1% dintre pacienți.

Reacții legate de perfuzare

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, reacțiile legate de perfuzare au apărut la 3,5% dintre pacienți, inclusiv evenimente de grad 3 (0,3%). Tislelizumab a fost întrerupt definitiv la 0,1% dintre pacienți iar tratamentul cu tislelizumab a fost întrerupt temporar la 0,5% dintre pacienți.

Anomalii de laborator

La pacienții tratați cu tislelizumab în monoterapie, proporțiile pacienților care au prezentat modificări de la valorile inițiale la valori anormale de grad 3 sau 4 ale analizelor de laborator au fost după cum urmează: 0,1% pentru creșterea valorii hemoglobinei, 4,4% pentru scăderea valorii hemoglobinei, 0,9% pentru scăderea numărului de leucocite, 8,5% pentru scăderea numărului de limfocite, 1,7% pentru scăderea numărului de neutrofile, 1,1% pentru scăderea numărului de trombocite, 2,0% pentru valori crescute ale alanin aminotransferazei, 0,4% pentru scăderea valorilor albuminei, 2,3% pentru valori crescute ale fosfatazei alcaline, 3,2% pentru creșterea aspartat aminotransferazei, 2,2% pentru creșterea valorii bilirubinei, 2,0% pentru creșterea valorii creatinkinazei, 0,9% pentru valori crescute ale creatininei, 0,9% pentru valori crescute ale potasiului, 2,2% pentru valori scăzute ale potasiului, 0,1% pentru valori crescute ale sodiului, 5,7% pentru valori scăzute ale sodiului.

Imunogenitate

Dintre cei 1 916 pacienți evaluabili cu anticorpi antimedament (*antidrug antibodies* - ADA), tratați cu doza recomandată de 200 mg o dată la fiecare 3 săptămâni, 18,3% dintre pacienți au fost testați pozitiv pentru ADA rezultați în urma tratamentului și au fost detectați anticorpi neutralizanți (*neutralising antibodies* - NAbs) la 0,9% dintre pacienți. Analiza farmacocinetică la nivelul populației a arătat că statusul ADA a fost o covariată semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește clearance-ul; cu toate acestea, prezența ADA împotriva tislelizumab rezultați în urma tratamentului pare să nu aibă niciun impact semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii sau eficacității.

În rândul pacienților evaluabili cu anticorpi antimedament, au fost observate următoarele rate de apariție a evenimentelor adverse (*adverse events* – AEs) la populația cu anticorpi antimedament comparativ cu populația fără anticorpi antimedament, respectiv: 50,9% comparativ cu 39,3% evenimente adverse de grad ≥ 3 , 37,1% comparativ cu 29,7% evenimente adverse grave (*serious adverse events* – SAEs), 10,8% comparativ cu 10,2% evenimente adverse care au condus la întreruperea temporară a tratamentului. La pacienții care au dezvoltat anticorpi antimedament ca urmare a tratamentului s-a observat că aveau inițial o stare generală de sănătate mai precară și caracteristici ale bolii care pot conduce la confuzie în interpretarea analizei privind siguranța. Datele disponibile nu permit tragerea unor concluzii ferme cu privire la tipare posibile ale apariției reacțiilor adverse la medicament.

Vârșnici

La administrarea de tislelizumab în monoterapie nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește siguranța între pacienții cu vârsta <65 ani și pacienții cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 ani. Datele pentru pacienții cu vârsta de 75 ani și peste această vârstă sunt prea limitate pentru a trage concluzii cu privire la această populație.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există informații despre supradozajul cu tislelizumab. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați atent pentru semne sau simptome ale reacțiilor adverse la medicament și trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Anticorpi monoclonali și conjugați anticorp-medicament, codul ATC: L01FF09

Mecanism de acțiune

Tislelizumab este o variantă de anticorp monoclonal umanizat împotriva PD-1 de tip imunoglobulină G4 (IgG4), care se leagă de domeniul extracelular al PD-1 uman. Acesta blochează competitiv legarea atât a PD-L1, cât și a PD-L2, inhibând semnalizarea negativă mediată de PD-1 și îmbunătățind activitatea funcțională la nivelul celulelor T în analizele celulare *in vitro*.

Eficacitate și siguranță clinică

Carcinom esofagian cu celule scuamoase (OSCC)

BGB-A317-302

BGB-A317-302 a fost un studiu randomizat, controlat, deschis, global, de fază 3, desfășurat pentru a compara eficacitatea tislelizumab comparativ cu eficacitatea chimioterapiei la pacienții cu OSCC nerezecabil recidivant, în stadiu local avansat sau metastazat, care a progresat pe parcursul administrării prealabile de tratament sistemic sau după aceasta. Pacienții au fost înrolați indiferent de nivelul de expresie tumorală a PD-L1. În situațiile în care au fost disponibile, specișenele de țesut tumoral existent sau recent prelevat au fost testate retrospectiv pentru a se identifica statusul expresiei PD-L1. Expresia PD-L1 a fost evaluată într-un laborator central, folosind testul Ventana PD-L1 (SP263), care a identificat colorarea PD-L1 atât la nivelul celulelor tumorale, cât și la nivelul celulelor imune asociate tumorii.

Studiul a exclus pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament cu inhibitori anti-PD-1 și care au prezentat invazie tumorală la nivelul organelor adiacente locului de prezentare a bolii la nivel esofagian (de exemplu, aorta sau tractul respirator).

Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică (Asia [exclusiv Japonia] comparativ cu Japonia comparativ cu SUA/UE), ECOG PS (0 comparativ cu 1) și alegerea opțiunii de chimioterapie de către investigator (*investigator choice of chemotherapy* - ICC) (paclitaxel comparativ cu docetaxel comparativ cu irinotecan). Alegerea ICC a fost efectuată de investigator înainte de randomizare.

Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra tislelizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni sau chimioterapia aleasă de investigator (ICC), selectată dintre următoarele, toate administrate intravenos:

- paclitaxel 135 până la 175 mg/m² în ziua 1, administrat la interval de 3 săptămâni (și la doze de 80 până la 100 mg/m² într-un regim săptămânal, conform recomandărilor locale și/sau naționale privind asistența standard), sau
- docetaxel 75 mg/m² în ziua 1, administrat la interval de 3 săptămâni, sau
- irinotecan 125 mg/m² în zilele 1 și 8, administrat la interval de 3 săptămâni.

Pacienții au fost tratați cu Tevimbra sau cu una dintre ICC până la progresia bolii, conform evaluării de către investigator și conform RECIST versiunea 1.1 sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Evaluările tumorale au fost efectuate la intervale de 6 săptămâni în primele 6 luni, apoi la intervale de 9 săptămâni.

Obiectivul final principal privind eficacitatea a fost supraviețuirea generală (SG) la populația cu intenție de tratare (*intent to treat* - ITT). Obiectivele finale secundare privind eficacitatea au fost SG în setul de analize cu PD-L1 pozitiv (scor PD-L1 conform Scorului pozitiv combinat estimat vizual, cunoscut acum sub denumirea de scor TAP [*Tumour Area Positivity score*] [scor PD-L1] $\geq 10\%$), rata de răspuns obiectiv (RRO), supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și durata răspunsului (DR), conform evaluării de către investigator și conform RECIST v1.1.

Un total de 512 pacienți au fost înrolați și randomizați pentru li se administra tislelizumab (n = 256) sau ICC (n = 256; paclitaxel [n = 85], docetaxel [n = 53] sau irinotecan [n = 118]). Dintre cei 512 pacienți, 142 (27,7%) au prezentat un scor PD-L1 $\geq 10\%$, 222 (43,4%) au prezentat un scor PD-L1 $< 10\%$ și 148 (28,9%) au prezentat un status inițial PD-L1 necunoscut.

Caracteristicile de bază ale populației studiate au fost: vârsta mediană de 62 ani (interval: 35 până la 86), 37,9% vârsta de 65 ani sau peste această vârstă; 84% bărbați; 19% caucazieni și 80% asiatici; 25% cu ECOG PS de 0 și 75% cu ECOG PS de 1. Nouăzeci și cinci de procente din populația studiată au prezentat boală în stadiu metastazat la intrarea în studiu. Tuturor pacienților li s-a administrat anterior minimum o schemă de tratament cu chimioterapie antineoplazică, pentru 97% dintre pacienți aceasta reprezentând o schemă dublă de chimioterapie pe bază de platină.

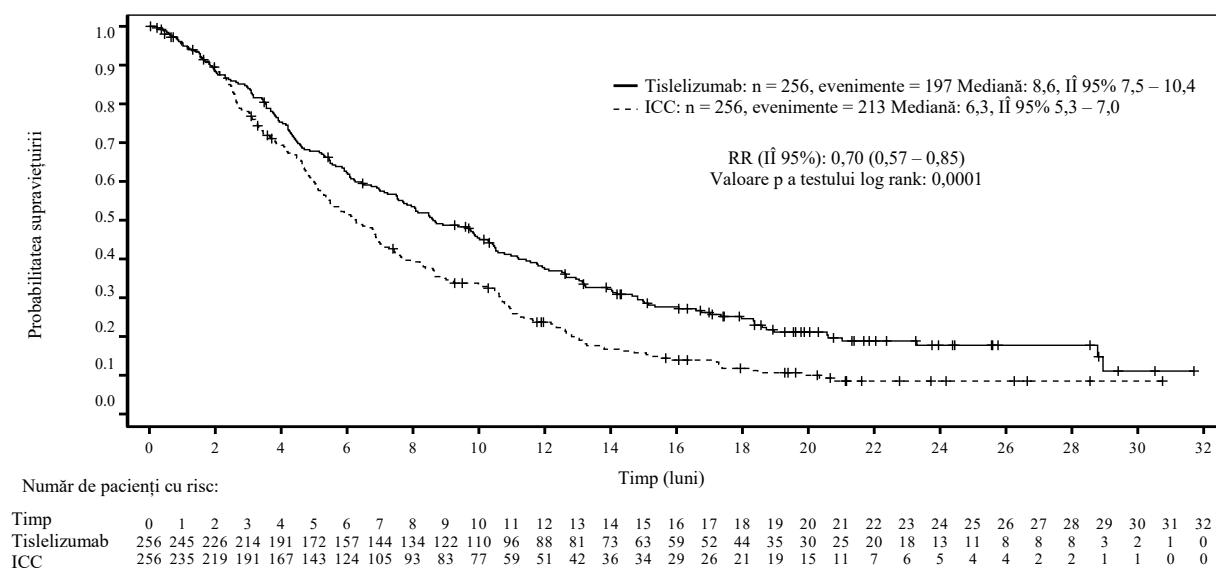
BGB-A317-302 a evidențiat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG în rândul pacienților randomizați în brațul de tratament în care s-a administrat tislelizumab comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat ICC. Timpii mediani de urmărire conform metodologiei inverse Kaplan-Meier au fost de 20,8 luni în brațul de tratament în care s-a administrat tislelizumab și de 21,1 luni în brațul de tratament în care s-a administrat ICC.

Rezultatele privind eficacitatea sunt evidențiate în Tabelul 3 și Figura 1.

Tabelul 3 Rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului BGB-A317-302

Obiectiv final	Tevimbra (N = 256)	Chimioterapie (N = 256)
SG		
Decese, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Mediană (luni) ^a (ÎI 95%)	8,6 (7,5, 10,4)	6,3 (5,3, 7,0)
Risc relativ (ÎI 95%) ^b	0,70 (0,57, 0,85)	
valoare p ^c	P = 0,0001	
SFP evaluată de investigator^d		
Progresia bolii sau deces, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Mediană (luni) (ÎI 95%)	1,6 (1,4, 2,7)	2,1 (1,5, 2,7)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,83 (0,67, 1,01)	
RRO cu confirmare de către investigator^d		
RRO (%) (ÎI 95%)	15,2 (11,1, 20,2)	6,6 (3,9, 10,4)
RC, n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)
RP, n (%)	34 (13,3)	16 (6,3)
BS, n (%)	81 (31,6)	90 (35,2)
Durata mediană a răspunsului cu confirmarea de către investigator (luni) (ÎI 95%)	10,3 (6,5, 13,2)	6,3 (2,8, 8,5)
SG = supraviețuire generală; ÎI = interval de încredere; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RRO = rata răspunsului obiectiv; RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial; BS = boală stabilă ^a Estimat conform metodei Kaplan-Meier. ^b Pe baza modelului de regresie Cox, incluzând tratamentul ca o covariată și stratificat după statusul ECOG inițial și alegerea de către investigator a chimioterapiei. ^c Pe baza unui test log-rank unilateral stratificat după statusul de performanță ECOG și alegerea de către investigator a chimioterapiei. ^d Pe baza analizei ad-hoc.		

Figura 1 Grafic Kaplan-Meier privind SG în cadrul studiului BGB-A317-302 (set de analiză ITT)



Eficacitate și subgrupuri PD-L1:

Într-o analiză prespecificată privind SG în subgrupul pozitiv pentru PD-L1 (scor PD-L1 $\geq 10\%$), riscul relativ (RR) stratificat pentru SG a fost 0,49 (ÎI 95%: 0,33 până la 0,74), cu o valoare p a testului log rank stratificat unilateral de 0,0003. Supraviețuirea mediană a fost de 10,0 luni (ÎI 95%: 8,5 până la 15,1 luni) și 5,1 luni (ÎI 95%: 3,8 până la 8,2 luni) pentru brațele de tratament în care s-au administrat tislelizumab, respectiv ICC.

În subgrupul negativ pentru PD-L1 (scor PD-L1 $< 10\%$), RR stratificat pentru SG a fost 0,83 (ÎI 95%: 0,62 până la 1,12), cu supraviețuire generală mediană de 7,5 luni (ÎI 95%: 5,5 până la 8,9 luni) și de 5,8 luni (ÎI 95%: 4,8 până la 6,9 luni) pentru brațele de tratament în care s-au administrat tislelizumab, respectiv ICC.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tislelizumab la toate subgrupurile de copii și adolescenți în tratamentul neoplaziilor maligne (cu excepția sistemului nervos central, țesut hematopoietic și țesutului limfoid) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica tislelizumab a fost caracterizată utilizând analiza farmacocinetică populațională cu date concentrate de la 2 596 pacienți, cu neoplazii în stadiu avansat, cărora li s-au administrat doze de tislelizumab de 0,5 până la 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni, 2,0 și 5,0 mg/kg la interval de 3 săptămâni și 200 mg la interval de 3 săptămâni.

Perioada de timp până la atingerea nivelului stării de echilibru de 90% este de aproximativ 84 zile (12 săptămâni) după administrarea dozelor de 200 mg la interval de 3 săptămâni și raportul de acumulare la starea de echilibru a expunerii farmacocinetice pentru tislelizumab este aproximativ dublu.

Absorbție

Tislelizumab este administrat intravenos și, prin urmare, este biodisponibil complet și imediat.

Distribuție

O analiză farmacocinetică populațională indică faptul că volumul de distribuție la starea de echilibru este de 6,42 l, valoare specifică anticorpilor monoclonali cu distribuție limitată.

Metabolizare

Se anticipează descompunerea tislelizumab în peptide mici și aminoacizi pe căi catabolice.

Eliminare

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, clearance-ul tislelizumab a fost de 0,153 l/zi, cu o variabilitate interindividuală de 26,3% și media geometrică a timpului de înjumătățire terminal a fost de aproximativ 23,8 zile, cu un coeficient de variație (CV) de 31%.

Liniaritate/Non-liniaritate

La schemele de dozare de 0,5 mg/kg până la 10 mg/kg la interval de 2 sau 3 săptămâni (inclusiv 200 mg la interval de 3 săptămâni), s-a observat că farmacocinetica tislelizumab este liniară și expunerea este proporțională cu doza.

Grupe speciale de pacienți

În analizele farmacocinetice populaționale au fost evaluate efectele diverselor covariate asupra farmacocineticii tislelizumab. Următorii factori nu au avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la tislelizumab: vârsta (interval 18 până la 90 ani), greutatea corporală (interval 32 până la 130 kg), sexul, rasa (caucazieni, asiatici și alții), insuficiența renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei $[CL_{Cr}] \geq 30$ ml/min), insuficiența hepatică ușoară până la moderată (bilirubină totală ≤ 3 ori LSN și orice AST) și povara tumorală.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii dedicate privind tislelizumab la pacienți cu insuficiență renală. În analizele farmacocinetice populaționale privind tislelizumab, nu au fost identificate diferențe relevante din punct de vedere clinic privind clearance-ul tislelizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară (CL_{Cr} 60 până la 89 ml/min, $n = 1046$) sau insuficiență renală moderată (CL_{Cr} 30 până la 59 ml/min, $n = 320$) și pacienții cu funcție renală normală ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 1223$). Insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut niciun efect asupra expunerii la tislelizumab (vezi pct. 4.2). Pe baza numărului limitat de pacienți cu insuficiență renală severă ($n = 5$), efectul insuficienței renale severe asupra farmacocineticii tislelizumab nu este concludent.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii dedicate privind tislelizumab la pacienți cu insuficiență hepatică. În analizele farmacocinetice populaționale privind tislelizumab, nu au fost identificate diferențe relevante din punct de vedere clinic între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină \leq LSN și AST $>$ LSN sau bilirubină $> 1,0$ până la $1,5 \times$ LSN și orice AST, $n = 396$) sau insuficiență hepatică moderată (bilirubină $> 1,5$ până la $3 \times$ LSN și orice AST; $n = 12$), comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală (bilirubină \leq LSN și AST = LSN, $n = 2182$) (vezi pct. 4.2). Pe baza numărului limitat de pacienți cu insuficiență hepatică severă (bilirubină $> 3 \times$ LSN și orice AST, $n = 2$), efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii tislelizumab este necunoscut.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor privind toxicitatea la doze repetate la maimuța cynomolgus cu administrare intravenoasă a dozei, la doze de 3, 10, 30 sau 60 mg/kg administrate la interval de 2 săptămâni timp de 13 săptămâni (7 administrări de doze), nu s-au observat nicio toxicitate aparentă legată de tratament sau modificări histopatologice la doze până la 30 mg/kg la interval de 2 săptămâni, corespunzător unei expuneri de 4,3 până la 6,6 ori mai mari decât cele observate la om la doza clinică de 200 mg.

Nu au fost efectuate studii cu tislelizumab la animale privind toxicitatea asupra dezvoltării și reproducerii sau studii privind fertilitatea.

Nu au fost efectuate studii cu tislelizumab pentru a evalua potențialul de carcinogenitate sau genotoxicitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu dihidrat
Acid citric monohidrat
L-histidină clorhidrat monohidrat
L-histidină
Trehaloză dihidrat
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

După deschidere

Odată deschis, medicamentul trebuie diluat și perfuzat imediat (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare).

După prepararea soluției perfuzabile

Tevimbra nu conține conservant. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate timp de 24 ore la temperaturi de 2°C până la 8°C. Cele 24 ore includ păstrarea soluției diluate în condiții de refrigerare (2°C până la 8°C) timp de maximum 20 ore, timpul necesar pentru ca soluția să ajungă la temperatura camerei (25°C sau sub această valoare) și timpul necesar pentru finalizarea perfuzării în decurs de 4 ore.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de diluție exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului. Soluția diluată nu trebuie congelată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține flacoanele în cutia originală pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml de concentrat Tevimbra sunt furnizați într-un flacon din sticlă transparentă, de tip 1, cu dop clorobutitic de culoare gri, cu înveliș FluroTec și sigiliu cu buton flip-off.

Tevimbra este disponibil în ambalaje unitare conținând 1 flacon și ambalaje colective conținând 2 (2 ambalaje a câte 1) flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția diluată pentru perfuzare trebuie preparată de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică.

Prepararea soluției pentru perfuzare

- Două flacoane Tevimbra sunt necesare pentru fiecare doză.
- Se scot flacoanele din frigider, fără a se agita.
- Se inspectează vizual fiecare flacon înainte de administrare pentru a se identifica particule sau decolorare. Concentratul este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Nu se utilizează un flacon dacă soluția este tulbure sau dacă se observă particule vizibile sau decolorare.
- Se răstoarnă ușor flacoanele, fără a se agita. Se extrage soluția din cele două flacoane (un total de 200 mg în 20 ml) într-o seringă și se transferă într-o pungă de perfuzie intravenoasă care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a prepara o soluție diluată cu o concentrație finală cuprinsă între 2 și 5 mg/ml. Se amestecă soluția diluată prin răsturnare ușoară pentru a se evita spumarea sau forfecarea excesivă a soluției.

Administrare

- Se administrează soluția diluată de Tevimbra prin perfuzare printr-o linie de administrare intravenoasă cu un filtru inclus sau adăugat steril, apirogen, cu un nivel scăzut de legare a proteinelor, de 0,2 microni sau 0,22 microni, cu o suprafață de aproximativ 10 cm².
- Prima perfuzie trebuie administrată timp de 60 minute. Dacă este bine tolerată, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 minute.
- Nu trebuie administrate alte medicamente concomitent prin aceeași linie de perfuzie.
- Tevimbra nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau injecție unică în bolus.
- Linia intravenoasă trebuie spălată la sfârșitul perfuziei.
- Se elimină orice porțiune neutilizată rămasă în flacon.
- Flacoanele Tevimbra sunt exclusiv de unică folosință.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1758/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
Țările de Jos

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Tevimbra în fiecare Stat Membru, DAPP trebuie să convină împreună cu Autoritatea Națională Competentă asupra conținutului și formatului Cardului pentru pacient, inclusiv asupra mijloacelor de comunicare, a modalităților de distribuție și a oricăror alte aspecte ale programului.

Cardul pentru pacient are ca scop creșterea gradului de conștientizare a pacienților cu privire la semnele și simptomele relevante pentru recunoașterea/identificarea timpurie a potențialelor reacții adverse mediate imun și să le furnizeze informații despre momentul în care să solicite asistență medicală. De asemenea, conține rubrici pentru introducerea datelor de contact ale medicului și informarea altor medici cu privire la faptul că pacientul este tratat cu Tevimbra. Cardul pentru pacient este conceput pentru a fi purtat asupra pacientului în orice moment și a fi prezentat oricărui profesionist din domeniul sănătății care îl poate ajuta.

DAPP se va asigura că, în fiecare Stat Membru în care este comercializat Tevimbra, toți profesioniștii din domeniul sănătății și toți pacienții/apariținătorii care urmează să prescrie și să utilizeze Tevimbra au acces la/li s-a furnizat Cardul pentru pacient diseminat prin intermediul profesioniștilor din domeniul sănătății.

Cardul pentru pacient trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

- Descrierea principalelor semne sau simptome ale reacțiilor adverse mediate imun (pneumonită, colită, hepatită, endocrinopatii, reacții adverse cutanate mediate imun, nefrită și alte reacții adverse asociate sistemului imunitar) și ale reacțiilor legate de perfuzare, și importanța notificării imediate a medicului curant dacă apar simptome.
- Importanța faptului de a nu încerca autotratarea niciunui simptom, fără a consulta mai întâi medicul.
- Importanța purtării asupra sa a Cardului pentru pacient în orice moment și a prezentării acestuia la toate vizitele medicale efectuate către profesioniști din domeniul sănătății, alții decât medicul prescriptor (de exemplu, profesioniștii din domeniul asistenței medicale de urgență).
- Un mesaj de atenționare pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în condiții de urgență, că pacientul este tratat cu Tevimbra.
- Un mesaj de reamintire a faptului că toate reacțiile adverse la medicament suspectate sau cunoscute pot fi raportate și către autoritățile reglatoare locale.
- Datele de contact ale medicului care le-a prescris Tevimbra.

Cardul pentru pacient le reamintește pacienților despre simptomele-cheie care trebuie raportate imediat medicului.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tevimbra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
tislelizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon de 10 ml conține tislelizumab 100 mg (100 mg/10 ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, L-histidină clorhidrat monohidrat, L-histidină, trehaloză dihidrat, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon
100 mg/10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după diluare.
Pentru unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1758/001

1 flacon

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tevimbra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
tislelizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon de 10 ml conține tislelizumab 100 mg (100 mg/10 ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, L-histidină clorhidrat monohidrat, L-histidină, trehaloză dihidrat, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Ambalaj colectiv: 2 (2 x 1) flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după diluare.

Pentru unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flacoanele în cutia exterioră pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tevimbra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
tislelizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon de 10 ml conține tislelizumab 100 mg (100 mg/10 ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, L-histidină clorhidrat monohidrat, L-histidină, trehaloză dihidrat, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după diluare.

Pentru unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irlanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tevimbra 100 mg concentrat steril
tislelizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon de 10 ml conține tislelizumab 100 mg (100 mg/10 ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, L-histidină clorhidrat monohidrat, L-histidină, trehaloză dihidrat, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

100 mg/10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

i.v. după diluare
Pentru unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BeiGene Ireland Limited

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1758/001

1 flacon

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tevimbra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă tislelizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați Cardul pentru pacient la dumneavoastră pe durata tratamentului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tevimbra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tevimbra
3. Cum se administrează Tevimbra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tevimbra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tevimbra și pentru ce se utilizează

Tevimbra este un medicament pentru tratamentul cancerului care conține substanța activă tislelizumab. Este un anticorp monoclonal, un tip de proteină care este conceput pentru a recunoaște și a se atașa la o țintă specifică din organism numită receptor 1 al morții programate (*programmed death-1 receptor - PD-1*), care se găsește pe suprafața celulelor T și B (tipuri de celule albe din sânge care sunt componente ale sistemului imunitar, sistemul natural de apărare al organismului). Atunci când PD-1 este activat de către celulele canceroase, acesta poate opri activitatea celulelor T. Prin blocarea PD-1, Tevimbra îl împiedică pe acesta să vă oprească activitatea celulelor T, ajutându-vă astfel sistemul imunitar să lupte împotriva cancerului.

Tevimbra este utilizat la adulți pentru a trata:

- un tip de cancer al esofagului, numit carcinom esofagian cu celule scuamoase, care s-a răspândit în alte părți ale corpului, care a fost deja tratat cu terapie împotriva cancerului și care nu poate fi îndepărtat prin intervenție chirurgicală.

Dacă aveți întrebări despre modul în care funcționează Tevimbra sau de ce acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tevimbra

Nu trebuie să vi se administreze Tevimbra

- dacă sunteți alergic la tislelizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Tevimbra, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut:

- boală autoimună (o afecțiune în care propriul sistem de apărare al organismului atacă celule normale)
- inflamație a ficatului (hepatită) sau alte probleme la nivelul ficatului
- inflamație a rinichilor (nefrită)
- pneumonie sau inflamație a plămânilor (pneumonită)
- inflamație a intestinului gros (colită)
- erupții trecătoare pe piele grave
- probleme cu glandele care produc hormoni (inclusiv glandele suprarenale, pituitară și tiroidă)
- diabet zaharat de tip I
- transplant de organ solid
- reacție legată de perfuzie

Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se aplică sau nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Tevimbra.

Atenție la reacțiile adverse grave

Tevimbra poate cauza reacții adverse grave, care uneori pot deveni amenințătoare de viață și pot duce la deces. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre aceste reacții adverse grave în timpul tratamentului cu Tevimbra:

- inflamație a ficatului (hepatită) sau alte probleme la nivelul ficatului
- inflamație a rinichilor (nefrită)
- inflamație a plămânilor (pneumonită)
- inflamație a intestinului gros (colită)
- reacții pe piele grave, inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS) sau necroliza epidermică toxică (TEN): simptomele pot include febră, simptome asemănătoare gripei, erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, vezicule pe piele sau ulcerații la nivelul gurii sau la nivelul altor suprafețe umede
- probleme cu glandele care produc hormoni (în special glandele suprarenale, pituitară sau tiroidă): simptomele pot include ritm rapid al bătăilor inimii, oboseală extremă, creștere sau pierdere în greutate, amețeli sau leșin, căderea părului, senzație de frig, constipație, dureri de cap care nu se ameliorează sau dureri de cap neobișnuite
- diabet zaharat de tip I
- reacție legată de perfuzie
- inflamație a mușchilor (miozită)
- inflamație a mușchiului cardiac (miocardită)
- inflamație a articulațiilor (artrită)
- afecțiuni inflamatorii care cauzează durere musculară și rigiditate, în special la nivelul umerilor și șoldurilor (polimialgie reumatică): simptomele pot include durere la nivelul umerilor, gâtului, brațelor superioare, feselor, șoldurilor sau coapselor; rigiditate la nivelul zonelor afectate, durere sau rigiditate la nivelul încheieturilor, coatelor sau genunchilor
- inflamație a membranei din jurul inimii (pericardită)
- inflamație a nervilor: simptomele pot include durere, slăbiciune și paralizie la nivelul extremităților (sindrom Guillain-Barré)

- Pentru mai multe informații despre simptomele oricărei afecțiuni dintre cele de mai sus, citiți pct. 4 („Reacții adverse posibile”). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări sau nelămuriri.

Cardul pentru pacient

Veți găsi informații-cheie din acest prospect și în Cardul pentru pacient care v-a fost furnizat de către medicul dumneavoastră. Este important să purtați Cardul pentru pacient asupra dumneavoastră în orice moment și să îl prezentați unui profesionist în domeniul sănătății în cazul apariției de semne și simptome care pot indica reacții adverse asociate sistemului imunitar (enumerate mai sus, la „Atenție la reacțiile adverse grave”) pentru a primi un diagnostic prompt și un tratament adecvat.

Monitorizarea pe durata tratamentului cu Tevimbra

Medicul dumneavoastră va efectua analize regulate (analize ale funcției hepatice, analize ale funcției renale, analize imagistice radiografice) înainte și pe durata tratamentului.

Medicul dumneavoastră va efectua, de asemenea, analize de sânge regulate înainte și pe durata tratamentului cu Tevimbra, pentru a monitoriza nivelurile zahărului din sânge și ale hormonilor din corpul dumneavoastră. Acest lucru se datorează faptului că nivelurile de zahăr din sânge și ale hormonilor pot fi afectate de Tevimbra.

Copii și adolescenți

Tevimbra nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Tevimbra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente pe bază de plante și medicamente eliberate fără prescripție medicală.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente care suprimă sistemul imunitar, inclusiv corticosteroizi (cum ar fi prednison), deoarece aceste medicamente pot interfera cu efectul Tevimbra. Cu toate acestea, odată ce ați început tratamentul cu Tevimbra, medicul dumneavoastră vă poate da corticosteroizi pentru a atenua orice reacții adverse pe care le-ați putea manifesta.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Nu trebuie să vi se administreze Tevimbra dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă prescrie în mod specific acest medicament. Efectele Tevimbra la femeile gravide nu sunt cunoscute, dar este posibil ca substanța activă, tislelizumab, să afecteze negativ fătul.

- Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode de contracepție eficace în timp ce sunteți tratată cu Tevimbra și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de Tevimbra.
- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu se știe dacă Tevimbra trece în laptele matern. Riscul pentru copilul alăptat nu poate fi exclus. Dacă alăptați, spuneți medicului dumneavoastră. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Tevimbra și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de Tevimbra.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tevimbra are un efect minor asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Senzațiile de oboseală sau slăbiciune sunt posibile reacții adverse ale Tevimbra. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje după ce vi s-a administrat Tevimbra decât dacă sunteți sigur că vă simțiți bine.

Tevimbra conține sodiu

Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați o dietă cu conținut scăzut de sodiu (conținut scăzut de sare) înainte de a vi se administra Tevimbra. Acest medicament conține 1,6 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare ml de concentrat. O singură perfuzie cu Tevimbra conține 32 mg sodiu în 2 flacoane a 10 ml. Aceasta este echivalentă cu 1,6% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum se administrează Tevimbra

Tevimbra vă va fi administrat într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență.

- Doza obișnuită de Tevimbra este de 200 mg, care este administrată ca perfuzie intravenoasă (perfuzie într-o venă) la interval de 3 săptămâni.
- Prima doză de Tevimbra vă va fi administrată printr-o perfuzie pe o perioadă de 60 minute. Dacă tolerați bine prima doză, atunci următoarea perfuzie vă poate fi administrată pe o perioadă de 30 minute.
- Medicul dumneavoastră va decide de câte tratamente aveți nevoie.

Dacă omiteți o doză de Tevimbra

- Sunați-vă imediat medicul pentru a vă reprograma.
- Este foarte important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

Dacă încetați tratamentul cu Tevimbra

Întreruperea tratamentului poate opri efectul medicamentului. Nu întrerupeți tratamentul cu Tevimbra decât dacă ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la tratamentul dumneavoastră sau la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre reacțiile adverse cauzate de către Tevimbra pot fi grave (vezi lista enumerată la „Atenție la reacțiile adverse grave” de la pct. 2 din acest prospect). Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse grave, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**.

Următoarele reacții adverse au fost raportate atunci când Tevimbra a fost administrat singur:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Glandă tiroidă hipoactivă, care poate provoca oboseală, creștere în greutate, modificări la nivelul pielii și părului (hipotiroidism)
- Tuse
- Erupții tranzitorii pe piele
- Mâncărimi (prurit)
- Oboseală (fatigabilitate)
- Apetit alimentar scăzut
- Slăbiciune, sângerare sau învinețire spontană și infecții frecvente, febră, frisoane și durere în gât (anemie)
- Nivel ridicat al bilirubinei în sânge, un produs de degradare al celulelor roșii din sânge, care poate cauza îngălbenirea pielii și a ochilor, indicând probleme cu ficatul
- Creșterea nivelului enzimei hepatice aspartat aminotransferază din sânge
- Creșterea nivelului enzimei hepatice alanin aminotransferază din sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Pneumonie
- Diaree
- Greață
- Sângerare sau învinețire spontană (trombocitopenie)
- Infecții frecvente, febră, frisoane, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii cauzate de infecții (neutropenie sau limfopenie)

- Stare de rău (greață), vărsături, pierderea apetitului alimentar, durere pe partea dreaptă a stomacului, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, somnolență, urină de culoare închisă, sângerare sau învinețire care apar mai ușor decât în mod normal – simptome posibile ale unor probleme cu ficatul (hepatită)
- Dureri articulare (artralgie)
- Dureri musculare (mialgie)
- Dificultăți de respirație, tuse sau dureri în piept – simptome posibile ale unor probleme pulmonare (pneumonită)
- Oboseală, umflare la baza gâtului, durere în partea din față a gâtului – simptome posibile ale unor probleme la nivelul glandei tiroide (tiroidită)
- Nivel crescut al zahărului din sânge, sete, gură uscată, nevoia de a urina mai frecvent, oboseală, apetit alimentar crescut asociat cu pierdere în greutate, confuzie, greață, vărsături, respirație cu miros fructat, dificultăți de respirație și piele uscată sau înroșită – simptome posibile ale hiperglicemiei
- Oboseală, confuzie, zbateri musculare, convulsii (hiponatremie)
- Slăbiciune musculară, spasme musculare, ritm cardiac anormal (hipokalemie)
- Glandă tiroidă hiperactivă, care poate provoca hiperactivitate, transpirație, pierdere în greutate și sete (hipertiroidism)
- Dificultăți de respirație (dispnee)
- Tensiune arterială crescută (hipertensiune)
- Leziuni la nivelul gurii sau ulcerării, asociate cu inflamație a gingiilor (stomatită)
- Creșterea nivelului enzimei hepatice fosfatază alcalină din sânge
- Nivel crescut al enzimei creatinkinază din sânge
- Nivel crescut al creatininei din sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Modificări ale cantității sau culorii urinei, durere în timpul urinării, durere în zona rinichilor – simptome posibile ale unor probleme renale (nefrită)
- Diaree sau mai multe scaune decât în mod normal, scaune lipicioase negre, ca smoala, sânge sau mucus în scaune, durere severă sau sensibilitate la nivelul stomacului – simptome posibile ale unor probleme intestinale (colită)
- Durere severă la nivelul părții superioare a stomacului, greață, vărsături, febră, abdomen sensibil – simptome posibile ale unor probleme pancreatice (pancreatită)
- Nivel crescut al zahărului din sânge, senzație de foame sau sete mai intensă decât în mod normal, urinare mai frecventă decât în mod normal – simptome posibile ale diabetului zaharat
- Dureri musculare, rigiditate, slăbiciune, dureri în piept sau oboseală severă – simptome posibile ale unor probleme musculare (miozită)
- Dureri în piept, bătaii rapide sau anormale ale inimii, dificultăți de respirație în repaus sau în timpul activității, acumulare de lichid asociată cu umflarea picioarelor, gleznelor și a labelor picioarelor, oboseală – simptome posibile ale problemelor mușchiului cardiac (miocardită)
- Dureri articulare, rigiditate, umflături sau roșeață, scăderea amplitudinii mișcărilor la nivelul articulațiilor – simptome posibile ale problemelor articulare (artrită)
- Roșeață oculară, durere oculară și umflături – simptome posibile ale unor probleme care afectează uveea, stratul de sub albul globului ocular (uveită)
- Insuficiență suprarenală (afecțiune în care glandele suprarenale nu produc suficienți hormoni de anumite tipuri)
- Inflamație a nervilor: simptomele pot include durere, slăbiciune și paralizie la nivelul extremităților (sindrom Guillain-Barré)
- Frisoane sau tremurături, mâncărimi sau erupții trecătoare pe piele, înroșire, dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare, amețeli sau febră, care pot apărea în timpul perfuziei sau până la 24 ore după perfuzie – simptome posibile ale reacției legate de perfuzare
- Nivel scăzut al leucocitelor din sânge
- Niveluri crescute ale hemoglobinei, potasiului și sodiului din sânge
- Nivel scăzut al albuminei din sânge

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- Durere în piept, febră, tuse, palpitații – simptome posibile ale problemelor care afectează membrana din jurul inimii (pericardită)
- Dureri de cap frecvente, modificări ale vederii (vedere scăzută sau vedere dublă), oboseală și/sau slăbiciune, confuzie, tensiune arterială scăzută, amețeli – simptome posibile ale unor probleme cu glanda pituitară (hipofizită)
- Mâncărimi sau descumare a pielii, leziuni la nivelul pielii – simptome posibile ale unor reacții pe piele grave

Utilizarea Tevimbra trebuie întreruptă și trebuie solicitată imediat asistență medicală în cazul în care observați oricare dintre următoarele simptome:

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Pete roșiate, plate (macule), cu aspect caracteristic de semn de tras la țintă sau circulare, pe trunchi, adesea cu vezicule centrale, descumare a pielii, ulcere la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (SJS sau TEN)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tevimbra

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală sunt responsabili de păstrarea corectă a acestui medicament și de eliminarea corectă a oricărui produs neutilizat. Următoarele informații sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține flacoanele în cutia originală pentru a fi protejate de lumină.

Tevimbra nu conține conservant. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate timp de 24 ore la temperaturi de 2°C până la 8°C. Cele 24 ore includ păstrarea soluției diluate în condiții de refrigerare (2°C până la 8°C) timp de maximum 20 ore, timpul necesar pentru ca soluția să ajungă la temperatura camerei (25°C sau sub această valoare) și timpul necesar pentru finalizarea perfuzării în decurs de 4 ore.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de diluție exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului. Soluția diluată nu trebuie congelată.

Nu păstrați nicio porțiune neutilizată din soluția perfuzabilă pentru reutilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tevimbra

- Substanța activă este tislelizumab. Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține tislelizumab 10 mg.
- Fiecare flacon conține tislelizumab 100 mg în 10 ml de concentrat.

Celelalte componente sunt citrat de sodiu dihidrat (vezi pct. 2 „Tevimbra conține sodiu”), acid citric monohidrat, L-histidină clorhidrat monohidrat, L-histidină, trehaloză dihidrat, polisorbat 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Tevimbra și conținutul ambalajului

Tevimbra concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie.

Tevimbra este disponibil în ambalaje conținând 1 flacon și ambalaje colective conținând 2 (2 ambalaje a câte 1) flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
Țările de Jos

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Flacoanele Tevimbra sunt de unică folosință. Fiecare flacon conține tislelizumab 100 mg.

Soluția diluată pentru perfuzare trebuie preparată de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică.

Prepararea soluției pentru perfuzare

- Două flacoane Tevimbra sunt necesare pentru fiecare doză.
- Se scot flacoanele din frigider, fără a se agita.
- Se inspectează vizual fiecare flacon înainte de administrare pentru a se identifica particule sau decolorare. Concentratul este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Nu se utilizează un flacon dacă soluția este turbidă sau dacă se observă particule vizibile sau decolorare.
- Se răstoarnă ușor flacoanele, fără a se agita. Se extrage soluția din cele două flacoane (un total de 200 mg în 20 ml) într-o seringă și se transferă într-o pungă de perfuzie intravenoasă care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a prepara o soluție diluată cu o concentrație finală cuprinsă între 2 și 5 mg/ml. Se amestecă soluția diluată prin răsturnare ușoară pentru a se evita spumarea sau forfecarea excesivă a soluției.

Administrare

- Se administrează soluția diluată de Tevimbra prin perfuzare printr-o linie de administrare intravenoasă cu un filtru inclus sau adăugat steril, apirogen, cu un nivel scăzut de legare a proteinelor, de 0,2 microni sau 0,22 microni, cu o suprafață de aproximativ 10 cm².
- Prima perfuzie trebuie administrată timp de 60 minute. Dacă este bine tolerată, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 minute.
- Nu trebuie administrate alte medicamente concomitent prin aceeași linie de perfuzie.
- Tevimbra nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau injecție unică în bolus.
- Tevimbra nu conține conservant. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate timp de 24 ore la 2°C până la 8°C. Cele 24 ore includ păstrarea soluției diluate în condiții de refrigerare (2°C până la 8°C) timp de maximum 20 ore, timpul necesar pentru ca soluția să ajungă la temperatura camerei (25°C sau sub această valoare) și timpul necesar pentru finalizarea perfuzării în decurs de 4 ore. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de diluție exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.
- Soluția diluată nu trebuie congelată.
- Se elimină orice porțiune neutilizată rămasă în flacon.
- Linia intravenoasă trebuie spălată la sfârșitul perfuziei.
- Flacoanele Tevimbra sunt numai pentru o singură utilizare.