

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tevimbra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 10 mg tislelizumabo (*tislelizumabum*).

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg tislelizumabo (100 mg / 10 ml).

Tislelizumabas yra humanizuotas imunoglobulinų G4 (IgG4) klasės monokloninis antikūnas su aktyviu Fc fragmentu, pagamintas rekombinantiniu būdu kininio žiurkėnuko patelės kiaušidžių ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 0,069 mmol (arba 1,6 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas.

Tirpalo pH yra maždaug 6,5, o osmoliškumas yra maždaug 270 iki 330 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Stemplės plokščialąstelinė karcinoma (SPLK)

Tevimbra monoterapija skirta neoperabilia, vietiškai išplitusia ar metastazavusia stemplės plokščialąsteline karcinoma sergančių suaugusių pacientų gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos su platinos preparatais.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Tevimbra privalo paskirti ir stebėti gydytojai, turintys vėžio gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Tevimbra dozė yra 200 mg, kuri skiriama intraveninės infuzijos būdu kas 3 savaites.

Gydymo trukmė

Pacientai turi būti gydomi Tevimbra iki ligos progresavimo arba iki nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo.

Dozės vartojimo atidėjimas ar gydymo nutraukimas (taip pat žr. 4.4 skyrių)

Tevimbra, vartojamo monoterapijai, dozės mažinti nerekomenduojama. Prireikus Tevimbra vartojimą reikia laikinai ar visam laikui nutraukti, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Išsamios imuninių nepageidaujamų reakcijų valdymo rekomendacijos pateikiamos 4.4 skyriuje.

1 lentelė. Rekomenduojamas gydymo Tevimbra koregavimas

Imuninė nepageidaujama reakcija	Sunkumas¹	Gydymo Tevimbra koregavimas
Pneumonitas	2-ojo laipsnio	Laikinai nutraukti vartojimą ^{2,3}
	Pasikartojęs 2-ojo laipsnio; 3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Hepatitis	ALT ar AST aktyvumas nuo > 3 iki 8 x VNR arba bendrojo bilirubino koncentracija nuo > 1,5 iki 3 x VNR	Laikinai nutraukti vartojimą ^{2,3}
	ALT ar AST aktyvumas > 8 x VNR arba bendrojo bilirubino koncentracija > 3 x VNR	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Išbėrimas	3-iojo laipsnio	Laikinai nutraukti vartojimą ^{2,3}
	4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)	Įtariama SNOR, įskaitant SJS arba TEN	Laikinai nutraukti vartojimą ^{2,3} Įtarus SJS arba TEN pasireiškimą, gydymo atnaujinti negalima, nebent SJS ar TEN diagnozė buvo atmesta pasikonsultavus su atitinkamu (-ais) specialistu (-ais).
	Patvirtinta SNOR, įskaitant SJS arba TEN	Visam laikui nutraukti gydymą
Kolitas	2-ojo ar 3-iojo laipsnių	Laikinai nutraukti vartojimą ^{2,3}
	Pasikartojęs 3-iojo laipsnio; 4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Miozitas / rbdomiolizė	2-ojo ar 3-iojo laipsnių	Laikinai nutraukti vartojimą ^{2,3}
	Pasikartojęs 3-iojo laipsnio; 4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Hipotirozė	2-ojo, 3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Hipotirozė galima gydyti pakaitine hormonų terapija nenutraukiant gydymo Tevimbra.
Hipertirozė	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Laikinai nutraukti vartojimą ² Po to, kai 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinys palengvėjo iki ≤ 2-ojo laipsnio ir yra kontroliuojamas skiriant skydliaukės funkciją slopinančių vaistinių preparatų, galima apsvarstyti gydymo Tevimbra tęsimą, jei kliniškai reikalinga ir jei buvo nutrauktas kortikosteroidų vartojimas. Kitu atveju gydymą reikia visam laikui nutraukti.

Antinksčių nepakankamumas	2-ojo laipsnio	Apsvarstyti laikiną gydymo nutraukimą, kol reiškinys nebus kontroliuojamas skiriant PHT.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Laikinais nutraukti vartojimą ³ Po to, kai 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinys palengvėjo iki \leq 2-ojo laipsnio ir yra kontroliuojamas skiriant PHT, galima apsvarstyti gydymo Tevimbra tęsimą, jei kliniškai reikalinga ir jei buvo nutrauktas kortikosteroidų vartojimas. Kitu atveju gydymą reikia visam laikui nutraukti. ³
Hipofizitas	2-ojo laipsnio	Apsvarstyti laikiną gydymo nutraukimą, kol reiškinys nebus kontroliuojamas skiriant PHT.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Laikinais nutraukti vartojimą ^{2,3} Po to, kai 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinys palengvėjo iki \leq 2-ojo laipsnio ir yra kontroliuojamas skiriant PHT, galima apsvarstyti gydymo Tevimbra tęsimą, jei kliniškai reikalinga ir jei buvo nutrauktas kortikosteroidų vartojimas. Kitu atveju gydymą reikia visam laikui nutraukti. ³
1 tipo cukrinis diabetas	1 tipo cukrinis diabetas, susijęs su \geq 3-iojo laipsnio hiperglikemija (gliukozės koncentracija $>$ 250 mg/dl arba $>$ 13,9 mmol/l) arba susijęs su ketoacidoze	Laikinais nutraukti vartojimą Po to, kai 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinys palengvėjo iki \leq 2-ojo laipsnio skiriant insulino terapiją, galima apsvarstyti gydymo Tevimbra tęsimą, jei kliniškai reikalinga ir jei buvo pasiekta medžiagų apykaitos kontrolė. Kitu atveju gydymą reikia visam laikui nutraukti.
Nefritas su sutrikusia inkstų funkcija	2-ojo laipsnio (kreatinino koncentracija nuo $>$ 1,5 iki 3 kartų viršija pradines reikšmes arba yra nuo $>$ 1,5 iki 3 x VNR)	Laikinais nutraukti vartojimą ^{2,3}
	3-iojo laipsnio (kreatinino koncentracija $>$ 3 kartus viršija pradines reikšmes arba yra nuo $>$ 3 iki 6 x VNR) arba 4-ojo laipsnio (kreatinino koncentracija $>$ 6 x VNR)	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Miokarditas	2-ojo, 3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Toksinis poveikis nervų sistemai	2-ojo laipsnio	Laikinais nutraukti vartojimą ^{2,3}
	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Pankreatitas	3-iojo laipsnio pankreatitas arba 3-iojo ar 4-ojo laipsnių amilazės ar lipazės aktyvumo padidėjimas serume ($>$ 2 x VNR)	Laikinais nutraukti vartojimą ^{2,3}
	4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą ³
Kitos imuninės nepageidaujamos reakcijos	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti vartojimą ^{2,3}
	Pasikartojęs 3-iojo laipsnio; 4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą ³

Kitos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą		
Su infuzija susijusios reakcijos	1-ojo laipsnio	Apsvarstyti premedikacijos skyrimą vėlesnės infuzijos sukeliamų reakcijų profilaktikai. Sumažinti infuzijos greitį 50 %.
	2-ojo laipsnio	Laikina nutraukti infuziją. Atnaujinti infuziją, jei reiškinys išnyko ar sumažėjo iki 1-ojo laipsnio, bei sumažinti infuzijos greitį 50 %.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Visam laikui nutraukti gydymą
<p>ALT – alanino aminotransferazė, AST – aspartato aminotransferazė, PHT – pakaitinė hormonų terapija, SJS – Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, TEN – toksinė epidermio nekrolizė, VNR – viršutinė normos riba.</p> <p>¹ Toksinio poveikio sunkumo laipsniai atitinka Nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reiškinų Bendrosios terminologijos kriterijus, versija 4.0 (angl. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4.0</i>). Hipofizito sunkumo laipsniai atitinka NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Pacientams gydymą galima atnaujinti, jei reiškinys visiškai ar iš dalies išnyko (palengvėjo iki 0-inio ar 1-ojo laipsnio) po to, kai kortikosteroidai buvo skirti bent 1 mėnesį ir buvo nutraukti. Visam laikui nutraukti gydymą, jeigu reiškinys visiškai ar iš dalies neišnyko per 12 savaičių nuo kortikosteroidų vartojimo pradžios arba nebuvo galima sumažinti prednizono dozės iki ≤ 10 mg per parą ar ekvivalentiškos kito kortikosteroido dozės per parą per 12 savaičių nuo kortikosteroidų vartojimo pradžios.</p> <p>³ Rekomenduojama skirti pradinę 1-2 mg/kg prednizono ar ekvivalentišką kito kortikosteroido dozę per parą, kurią ne anksčiau kaip po 1 mėnesio reikia sumažinti iki ≤ 10 mg per parą ar ekvivalentiškos dozės, išskyrus pneumonito atvejus, kai rekomenduojama skirti pradinę nuo 2 iki 4 mg/kg dozę per parą.</p>		

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Tevimbra saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams neištirti. Duomenų nėra.

Senyviems asmenims

≥ 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 4.8 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, yra per mažai, kad būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas šios populiacijos pacientams (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, yra per mažai, kad būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas šios populiacijos pacientams (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Tevimbra skirtas tik leisti į veną. Jį reikia suleisti infuzijos būdu, draudžiama vaistinio preparato į veną suleisti greitai arba boliusu. Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Pirmąją infuziją reikia sulašinti per 60 minučių. Jeigu ji buvo gerai toleruojama, kitas infuzijas galima sulašinti per 30 minučių. Infuziją reikia sulašinti naudojant intraveninę sistemą su steriliu, nepirogenišku, baltymus nesulaikančiu 0,2-0,22 mikronų vidiniu ar pritvirtinamu filtru.

Draudžiama maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar skirti su jais per tą pačią infuzinę sistemą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Paciento kortelė

Tevimbra gydomiems pacientams būtina duoti Paciento kortelę, kad jie gydymosi Tevimbra metu būtų informuoti apie imuninių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo riziką (taip pat žr. Pakuotės lapelį).

Gydymosi Tevimbra metu vaistinio preparato skiriantis gydytojas privalo aptarti su pacientu imuninių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo riziką.

Imuninės nepageidaujamos reakcijos

Gydymosi tislelizumabu metu buvo nustatyta imuninių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant mirtinus atvejus (žr. 4.8 skyrių). Daugelis šių reiškinių palengvėdavo laikinai nutraukus tislelizumabo vartojimą bei paskyrus kortikosteroidų ir (arba) palaikomųjų gydymo priemonių. Imuninių nepageidaujamų reakcijų taip pat nustatyta ir po paskutiniosios tislelizumabo dozės vartojimo. Gali pasireikšti imuninių nepageidaujamų reakcijų, kartu apimančių daugiau nei vieną organizmo sistemą.

Įtarus imuninės nepageidaujamos reakcijos pasireiškimą, reikia išsamiai ištirti pacientą, kad būtų galima patvirtinti jos etiologiją ir atmesti kitas galimas priežastis, įskaitant infekciją. Priklausomai nuo pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos sunkumo, reikia laikinai nutraukti tislelizumabo vartojimą ir paskirti kortikosteroidų (žr. 4.2 skyrių). Remiantis ribotais klinikinių tyrimų metu sukauptais duomenimis, tais atvejais, kai pacientams imuninių nepageidaujamų reakcijų negalima kontroliuoti paskyrus kortikosteroido, galima apsvarstyti kitų sisteminio poveikio imunosupresantų skyrimą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Reiškiniui palengvėjus iki ≤ 1 -ojo laipsnio, kortikosteroido dozę reikia mažinti ir ne anksčiau kaip po 1 mėnesio jo vartojimą nutraukti.

Imuninis pneumonitas

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta imuninio pneumonito atvejų, įskaitant mirtinus atvejus. Pacientų būklę reikia stebėti dėl pneumonito požymių ir simptomų pasireiškimo. Pacientus, kuriems įtariamas pneumonitas, reikia ištirti atliekant radiologinius tyrimus bei atmesti infekcines ar kitas ligą galinčias sukelti priežastis.

Pacientams nustatytą imuninį pneumonitą reikia gydyti vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis gydymo koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Imuninis hepatitas

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta imuninio hepatito atvejų, įskaitant mirtinus atvejus. Pacientų būklę reikia stebėti dėl hepatito požymių ir simptomų pasireiškimo bei kepenų funkcijos pokyčių. Prieš pradėdant skirti gydymą ir reguliariai gydymo metu reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus.

Pacientams nustatytą imuninį hepatitą reikia gydyti vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis gydymo koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Imuninės odos reakcijos

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta imuninio odos išbėrimo ar dermatito atvejų. Pacientų būklę reikia stebėti dėl įtariamų odos reakcijų pasireiškimo ir atmesti kitas galimas priežastis. Atsižvelgiant į nepageidaujamų odos reakcijų sunkumą, tislelizumabo vartojimą reikia laikinai ar visam laikui nutraukti, kaip rekomenduojama 1 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta sunkių nepageidaujamų odos reakcijų (SNOR) atvejų, įskaitant daugiaformę eritemą (DE), Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS) ir toksinę epidermio nekrolizę (TEN), o kai kurie iš jų baigėsi mirtimi (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia stebėti dėl SNOR požymių ir simptomų (pvz., karščiavimo prodromo, į gripą panašių simptomų, gleivinių pažeidimų ar progresuojančio odos išbėrimo) pasireiškimo bei atmesti kitas galimas priežastis. Įtarus SNOR, tislelizumabo vartojimą reikia laikinai nutraukti, o pacientą nukreipti specialisto konsultacijai, kad jis įvertintų būklę ir paskirtų gydymą. Patvirtinus SNOR pasireiškimą, tislelizumabo vartojimą reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Imuninis kolitas

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta imuninio kolito, dažnai susijusio su viduriavimu, atvejų. Pacientų būklę reikia stebėti dėl kolito požymių ir simptomų pasireiškimo. Reikia atmesti infekcines ar kitas ligą galinčias sukelti priežastis.

Pacientams nustatytą imuninį kolitą reikia gydyti vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis gydymo koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Imuninės endokrinopatijos

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta imuninių endokrinopatijų, įskaitant skydliaukės sutrikimų, antinksčių nepakankamumo, hipofizito ir 1 tipo cukrinio diabeto, atvejų. Priklausomai nuo endokrininio sutrikimo, gali reikėti palaikomojo gydymo. Pasireiškus imuninėms endokrinopatijoms, gali reikėti ilgalaikės pakaitinės hormonų terapijos (PHT).

Pacientams nustatytas imunines endokrinopatijas reikia gydyti vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis gydymo koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Skydliaukės sutrikimai

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta skydliaukės sutrikimų, įskaitant tiroidito, hipotirozės ir hipertirozės, atvejų. Pacientų būklę reikia stebėti (prieš pradėdant skirti gydymą, reguliariai gydymo metu ir kai kliniškai reikalinga) dėl skydliaukės funkcijos pokyčių bei klinikinių skydliaukės sutrikimų požymių ir simptomų pasireiškimo. Hipotirozę galima gydyti paskyrus PHT, nenutraukiant gydymo tislelizumabu ir neskiriant kortikosteroidų. Hipertirozę galima gydyti simptomiškai (žr. 4.2 skyrių).

Antinksčių nepakankamumas

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta antinksčių nepakankamumo atvejų. Pacientų būklę reikia stebėti dėl antinksčių nepakankamumo požymių ir simptomų pasireiškimo. Reikia apsvarstyti antinksčių funkcijos ir hormonų aktyvumo tyrimų atlikimo poreikį. Reikia paskirti kortikosteroidų ir PHT, kai kliniškai reikalinga (žr. 4.2 skyrių).

Hipofizitas

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta hipofizito atvejų. Pacientų būklę reikia stebėti dėl hipofizito ar hipopituitarizmo požymių ir simptomų pasireiškimo. Reikia apsvarstyti hipofizės funkcijos ir hormonų aktyvumo tyrimų atlikimo poreikį. Reikia paskirti kortikosteroidų ir PHT, kai kliniškai reikalinga (žr. 4.2 skyrių).

1 tipo cukrinis diabetas

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta 1 tipo cukrinio diabeto atvejų, įskaitant diabetinės ketoacidozės atvejus. Pacientų būklę reikia stebėti dėl hiperglikemijos bei kitų diabeto požymių ir simptomų pasireiškimo. Nustačius 1 tipo diabetą, reikia skirti insulino. Pacientams, kuriems pasireiškia sunki hiperglikemija ar ketoacidozė (\geq 3-iojo laipsnio), tislelizumabo vartojimą reikia laikinai nutraukti bei paskirti gliukozės kiekį mažinančių vaistinių preparatų (žr. 4.2 skyrių). Gydytą tislelizumabu galima atnaujinti tik pasiekus metabolizmo kontrolę.

Imuninis nefritas su sutrikusia inkstų funkcija

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta imuninio nefrito su sutrikusia inkstų funkcija atvejų. Pacientų būklę reikia stebėti dėl inkstų funkcijos pokyčių (padidėjusios kreatinino koncentracijos serume) bei atmesti kitas galimas inkstų funkcijos sutrikimo priežastis.

Pacientams nustatytą imuninį nefritą su sutrikusia inkstų funkcija reikia gydyti vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis gydymo koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Kitos imuninės nepageidaujamos reakcijos

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta kitų kliniškai reikšmingų imuninių nepageidaujamų reakcijų (miozito, miokardito, artrito, reumatinės polimialgijos, perikardito ir Gijeno-Bare (*Guillain-Barré*) sindromo) pasireiškimo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams nustatytas kitas imunines nepageidaujamas reakcijas reikia gydyti vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis gydymo koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Solidinio organo transplantato atmetimas

PD-1 inhibitorių vartojusiems pacientams po šios grupės vaistinių preparatų pateikimo į rinką buvo nustatyta solidinio organo transplantato atmetimo atvejų. Gydytas tislelizumabu recipientams gali didinti solidinio organo transplantato atmetimo riziką. Šiems pacientams reikia įvertinti gydymo tislelizumabu naudą bei galimą organo atmetimo riziką.

Su infuzija susijusios reakcijos

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams buvo nustatyta sunkių su infuzija susijusių reakcijų (3-iojo laipsnio ar aukštesnio) (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia stebėti dėl su infuzija susijusių reakcijų požymių ir simptomų pasireiškimo.

Su infuzija susijusias reakcijas reikia gydyti vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Į klinikinius tyrimus neįtraukti pacientai

Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta kuri nors iš toliau nurodytų būklių: pradinė funkcinė būklė pagal ECOG skalę lygi 2 ar daugiau balų; aktyvios metastazės galvos smegenyse ar minkštuosiuose smegenų dangaluose; aktyvi autoimuninė liga ar anksčiau buvusi autoimuninė liga, kuri gali paūmėti; bet kuri būklė, dėl kurios reikia skirti gydymą sisteminio poveikio kortikosteroidais (> 10 mg per parą prednizono ar ekvivalentišką dozę) arba kitais imunosupresantais per paskutiniąsias 14 dienų iki tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios; aktyvi ar negydoma ŽIV; negydomi hepatito B ar hepatito C nešiotojai; anksčiau nustatyta intersticinė plaučių liga; imunizacija gyvosiomis vakcinomis per paskutiniąsias 14 dienų iki tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios; infekcinė liga, kuriai reikia sisteminio poveikio gydymo per paskutiniąsias 14 dienų iki tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios; anksčiau nustatytas sunkus padidėjęs jautrumas kitam monokloniniam antikūnui. Neturint pakankamai duomenų, šių populiacijų pacientams tislelizumabo reikia vartoti atsargiai ir tik kiekvienam pacientui atidžiai įvertinus galimos naudos ir rizikos santykį.

Pacientai, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 0,069 mmol (arba 1,6 mg) natrio. Šio vaistinio preparato 10 ml flakone yra 16 mg natrio, tai atitinka 0,8 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tislelizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris iš sisteminės kraujotakos pašalinamas katabolizmo būdu. Todėl specifinių farmakokinetinės sąveikos tyrimų neatlikta. Kadangi monokloniniai antikūnai nemetabolizuojami dalyvaujant citochromo P450 (CYP) fermentams ar kitiems vaistinius preparatus metabolizuojantiems fermentams, todėl nesitikima, kad šių fermentų slopinimas ar sužadinimas kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais galėtų įtakoti tislelizumabo farmakokinetiką.

Prieš pradėdant skirti tislelizumabo reikia vengti sisteminio poveikio kortikosteroidų ar kitų imunosupresantų vartojimo, išskyrus fiziologines sisteminio poveikio kortikosteroidų dozes (10 mg per parą prednizono ar ekvivalentiškos dozės), kadangi pastarieji gali slopinti tislelizumabo farmakodinaminį poveikį ir veiksmingumą. Tačiau pradėjus gydymą tislelizumabu, sisteminio poveikio kortikosteroidų ar kitų imunosupresantų galima skirti pasireiškusių imuninių nepageidaujamų reakcijų gydymui (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija

Tislelizumabo negalima skirti veiksmingų kontracepcijos priemonių nenaudojančioms vaisingoms moterims, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti tislelizumabu. Vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (tokius metodus, kuriuos naudojant pastojimo rizika yra mažesnė nei 1 %) gydymo metu ir dar bent 4 mėnesius po tislelizumabo vartojimo pabaigos.

Nėštumas

Duomenų apie tislelizumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, nėštumo metu vartojamas tislelizumabas gali būti žalingas vaisiui.

Galimo tislelizumabo poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta. Tačiau graužikų nėštumo modeliuose nustatyta, kad PD-1/PD-L1 signalų perdavimo mechanizmų blokavimas sutrikdo toleravimą vaisiui ir dėl to sukelia dažnesnes vaisiaus žūtis.

Žinoma, kad žmogaus IgG4 (imunoglobulinai) prasiskverbia pro placentos barjerą. Todėl tislelizumabo, kuris yra IgG4 tipo antikūnas, gali patekti iš motinos organizmo į besivystantį vaisių. Moterims reikia nurodyti galimą vaistinio preparato keliamą riziką vaisiui.

Tislelizumabo nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti tislelizumabu.

Žindymas

Nežinoma, ar tislelizumabo išsiskiria į motinos pieną. Taip pat nežinomas galimas jo poveikis žindomam naujagimiui / kūdikiui bei pieno gaminimuisi.

Kadangi Tevimbra gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomam naujagimiui / kūdikiui, moterims reikia nurodyti nežindyti gydymo metu ir dar bent 4 mėnesius po Tevimbra vartojimo pabaigos.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie galimą tislelizumabo poveikį vaisingumui nėra. Tislelizumabo toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta. Remiantis 3 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimo duomenimis, nebuvo nustatyta reikšmingo poveikio makakinių šeimos beždžionių patinų ir patelių reprodukcijos organams, kai 13 savaičių kas 2 savaites buvo leidžiamos 3 mg/kg, 10 mg/kg arba 30 mg/kg tislelizumabo dozės (iš viso skirtos 7 dozės) (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tevimbra gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Kai kuriems pacientams po tislelizumabo vartojimo buvo nustatyta nuovargio atvejų (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Tislelizumabo monoterapijos saugumo duomenys pagrįsti apibendrintais duomenimis, kurie gauti apie 1 534 pacientus, sirgusius įvairiais navikų tipais ir, kuriems buvo skirta po 200 mg tislelizumabo kas 3 savaites. Dažniausia nepageidaujama reakcija buvo anemija (29,2 %). Dažniausios 3/4-ojo laipsnių nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (5,0 %) ir pneumonija (4,2 %). 1,17 % pacientų patyrė mirtinų nepageidaujamų reakcijų. Pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, kurios lėmė pacientų mirtį, buvo pneumonija (0,78 %), hepatitas (0,13 %), pneumonitas (0,07 %), dusulys (0,07 %), sumažėjęs apetitas (0,07 %) ir trombocitopenija (0,07 %). Tarp 1 534 pacientų, 40,1 % jų tislelizumabo vartojo ilgiau kaip 6 mėnesius, o 22,2 % – ilgiau kaip 12 mėnesių.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Apibendrinti nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių Tevimbra monoterapiją (n = 1 534) vartojusiems pacientams, duomenys pateikti 2 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio dažnio tvarka. Atitinkamas kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios skiriant Tevimbra monoterapiją (N = 1 534)

Nepageidaujamos reakcijos	Dažnio kategorija (visų laipsnių)
Infekcijos ir infestacijos	
Pneumonija ¹	Dažnas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Anemija ²	Labai dažnas
Trombocitopenija ³	Dažnas*
Neutropenija ⁴	Dažnas
Limfopenija ⁵	Dažnas
Endokrininiai sutrikimai	
Hipotirozė ⁶	Labai dažnas
Hipertirozė ⁷	Dažnas
Tiroiditas ⁸	Dažnas
Antinksčių nepakankamumas ⁹	Nedažnas
Hipofizitas ¹⁰	Retas

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Hiperglikemija ¹¹	Dažnas
Hiponatremija ¹²	Dažnas
Hipokalemija ¹³	Dažnas
Cukrinis diabetas ¹⁴	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	
Gijeno-Bare (<i>Guillain-Barré</i>) sindromas	Nedažnas**
Akių sutrikimai	
Uveitas ¹⁵	Nedažnas
Širdies sutrikimai	
Miokarditas ¹⁶	Nedažnas
Perikarditas	Retas
Kraujagyslių sutrikimai	
Hipertenzija ¹⁷	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kosulys	Labai dažnas
Dusulys	Dažnas*
Pneumonitas ¹⁸	Dažnas*
Virškinimo trakto sutrikimai	
Pykinimas	Dažnas
Viduriavimas ¹⁹	Dažnas
Stomatitas ²⁰	Dažnas
Pankreatitas ²¹	Nedažnas
Kolitas ²²	Nedažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Hepatitis ²³	Dažnas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Išbėrimas ²⁴	Labai dažnas
Niežėjimas	Labai dažnas
Sunkios odos reakcijos ²⁵	Retas
Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ²⁶	Dažnis nežinomas
Toksinė epidermio nekrolizė ²⁶	Dažnis nežinomas*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Artralgija	Dažnas
Mialgija	Dažnas
Miozitas ²⁷	Nedažnas
Artritas ²⁸	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nefritas ²⁹	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Nuovargis ³⁰	Labai dažnas
Sumažėjęs apetitas	Labai dažnas*
Tyrimai	
Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas	Labai dažnas
Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	Labai dažnas
Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje ³¹	Labai dažnas
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Dažnas
Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Dažnas

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Su infuzija susijusios reakcijos ³²	Nedažnas
1	Pneumonijos apibrėžimas apima pneumoniją, apatinių kvėpavimo takų bakterinę infekciją, bakterinę pneumoniją, grybelinę pneumoniją ir <i>pneumocystis jirovecii</i> sukeltą pneumoniją.
2	Anemijos apibrėžimas apima anemiją ir sumažėjusį hemoglobino kiekį.
3	Trombocitopenijos apibrėžimas apima trombocitopeniją ir sumažėjusį trombocitų skaičių.
4	Neutropenijos apibrėžimas apima neutropeniją ir sumažėjusį neutrofilų skaičių.
5	Limfopenijos apibrėžimas apima limfopeniją, sumažėjusį limfocitų skaičių ir sumažėjusį limfocitų procentą.
6	Hipotirozė apibrėžimas apima hipotirozę, sumažėjusį laisvojo tiroksino aktyvumą, sumažėjusį laisvojo trijodtironino aktyvumą, sumažėjusį trijodtironino aktyvumą, pirminę hipotirozę ir sumažėjusį tiroksino aktyvumą.
7	Hipertirozės apibrėžimas apima hipertirozę, sumažėjusį tirotropinio hormono aktyvumą kraujyje, padidėjusį laisvojo trijodtironino aktyvumą, padidėjusį laisvojo tiroksino aktyvumą, padidėjusį tiroksino aktyvumą ir padidėjusį trijodtironino aktyvumą.
8	Tiroidito apibrėžimas apima tiroiditą, autoimuninį tiroiditą ir poūmį tiroiditą.
9	Antinksčių nepakankamumo apibrėžimas apima antinksčių nepakankamumą ir antrinį antinksčių žievės nepakankamumą.
10	Hipofizito apibrėžimas apima hipopituitarizmą.
11	Hiperglikemijos apibrėžimas apima hiperglikemiją ir padidėjusią gliukozės koncentraciją kraujyje.
12	Hiponatremijos apibrėžimas apima hiponatremiją ir sumažėjusį natrio kiekį kraujyje.
13	Hipokalemijos apibrėžimas apima hipokalemiją ir sumažėjusį kalio kiekį kraujyje.
14	Cukrinio diabeto apibrėžimas apima cukrinį diabetą, 1 tipo cukrinį diabetą ir latentinį autoimuninį suaugusiųjų diabetą.
15	Uveito apibrėžimas apima uveitą ir iritą.
16	Miokardito apibrėžimas apima miokarditą, imuninį miokarditą ir autoimuninį miokarditą.
17	Hipertenzijos apibrėžimas apima hipertenziją, padidėjusį kraujospūdį ir pirminę hipertenziją.
18	Pneumonito apibrėžimas apima pneumonitą, imuninę plaučių ligą, intersticinę plaučių ligą ir besiorganizuojančiąją pneumoniją.
19	Viduriavimo apibrėžimas apima viduriavimą ir padažnėjusią žarnų peristaltiką.
20	Stomatito apibrėžimas apima stomatitą, burnos išopėjimą ir aftines opas.
21	Pankreatito apibrėžimas apima padidėjusį amilazės aktyvumą, padidėjusį lipazės aktyvumą, pankreatitą ir ūminį pankreatitą.
22	Kolito apibrėžimas apima kolitą ir imuninį enterokolitą.
23	Hepatito apibrėžimas apima hepatitą, sutrikusią kepenų funkciją, imuninį hepatitą, kepenų pažeidimą ir autoimuninį hepatitą.
24	Išbėrimo apibrėžimas apima išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, egzemą, eritematozinį išbėrimą, dermatitą, alerginį dermatitą, papulinį išbėrimą, dilgėlinę, eritemą, odos eksfoliaciją, vaistinio preparato sukeltą išbėrimą, makulinį išbėrimą, psoriazę, pustulinį išbėrimą, akneforminį dermatitą, niežtintįjį išbėrimą, lichenoidinę keratozę, plaštakų dermatitą, imuninį dermatitą, folikulinį išbėrimą, ūminę febrilinę neutrofilinę dermatozę, mazginę eritemą ir pemfigoidą.
25	Sunkių odos reakcijų apibrėžimas apima daugiaformę eritemą.
26	Patirtis po pateikimo rinkai.
27	Miozito apibrėžimas apima miozitą ir imuninį miozitą.
28	Artrito apibrėžimas apima artritą ir imuninį artritą.
29	Nefrito apibrėžimas apima nefritą, židininę segmentinę glomerulosklerozę ir imuninį nefritą.
30	Nuovargio apibrėžimas apima nuovargį, asteniją, negalavimą ir letargiją.
31	Padidėjusios bilirubino koncentracijos kraujyje apibrėžimas apima padidėjusią bilirubino koncentraciją kraujyje, padidėjusią konjuguoto bilirubino koncentraciją kraujyje, padidėjusią nekonjuguoto bilirubino koncentraciją kraujyje ir hiperbilirubinemiją.
32	Su infuzija susijusių reakcijų apibrėžimas apima su infuzija susijusias reakcijas ir su infuzija susijusias padidėjusio jautrumo reakcijas.
*įskaitant mirtinus atvejus	
**dažnis pagrįstas tyrimų (skiriant ne monoterapijai) duomenimis	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toliau pateikti duomenys atspindi informaciją apie reikšmingų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą tislelizumabo monoterapijos klinikinių tyrimų metu.

Imuninis pneumonitas

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams imuninio pneumonito atvejų pasireiškė 4,3 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (0,3 %), 2-ojo laipsnio (2,0 %), 3-iojo laipsnio (1,5 %), 4-ojo laipsnio (0,3 %) ir 5-ojo laipsnio (0,2 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 3,2 mėnesio (svyravo nuo 1,0 dienos iki 16,5 mėnesio), o laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 6,1 mėnesio (svyravo nuo 1,0 + dienos iki 22,8 + mėnesio). „+“ reiškia koreguotą reikšmę, kai analizės atlikimo metu reiškinys vis dar tęsėsi. Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 1,8 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 1,8 % pacientų. Pneumonitas išnyko 45,5 % pacientų.

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta krūtinės ląstos spindulinė terapija, pneumonito atvejų pasireiškė dažniau (6,3 %), nei pacientams, kuriems anksčiau nebuvo taikyta krūtinės ląstos spindulinė terapija (2,8 %).

Imuninis hepatitas

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams imuninio hepatito atvejų pasireiškė 1,7 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (0,1 %), 2-ojo laipsnio (0,5 %), 3-iojo laipsnio (0,9 %), 4-ojo laipsnio (0,1 %) ir 5-ojo laipsnio (0,1 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 31,0 dienos (svyravo nuo 8,0 dienos iki 13,1 mėnesio), o laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 2,0 mėnesio (svyravo nuo 1,0+ dienos iki 37,9 + mėnesio). „+“ reiškia koreguotą reikšmę, kai analizės atlikimo metu reiškinys vis dar tęsėsi. Dėl pasireiškusio imuninio hepatito tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,4 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 1,0 % pacientų. Hepatitas išnyko 50,0 % pacientų.

Imuninės nepageidaujamos odos reakcijos

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams imuninių nepageidaujamų odos reakcijų pasireiškė 1,8 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (0,4 %), 2-ojo laipsnio (0,8 %), 3-iojo laipsnio (0,3 %) ir 4-ojo laipsnio (0,3 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 2,5 mėnesio (svyravo nuo 7,0 dienos iki 11,6 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 11,4 mėnesio (svyravo nuo 4,0 dienos iki 34,0 + mėnesio). „+“ reiškia koreguotą reikšmę, kai analizės atlikimo metu reiškinys vis dar tęsėsi. Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,3 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,5 % pacientų. Nepageidaujamos odos reakcijos išnyko 51,9 % pacientų.

SJS ir TEN atvejai fiksuoti po pateikimo rinkai; kai kurie baigėsi mirtimi (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Imuninis kolitas

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams imuninio kolito atvejų pasireiškė 0,7 % pacientų, įskaitant 2-ojo laipsnio (0,6 %) ir 3-iojo laipsnio (0,1 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 6,0 mėnesio (svyravo nuo 12,0 dienų iki 14,4 mėnesio), o laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 28,0 diena (svyravo nuo 9,0 dienos iki 3,6 mėnesio). Tislelizumabo vartojimą ne visam laikui nutraukė keletas pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,6 % pacientų. Kolitas išnyko 81,8 % pacientų.

Imuninis miozitas ar rabdomiolizė

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams imuninio miozito ar rabdomiolizės atvejų pasireiškė 0,9 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (0,2 %), 2-ojo laipsnio (0,3 %), 3-iojo laipsnio (0,3 %) ir 4-ojo laipsnio (0,1 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 1,8 mėnesio (svyravo nuo 15,0 dienos iki 17,6 mėnesio), o laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 2,1 mėnesio (svyravo nuo 5,0 dienos iki 11,2 + mėnesio). „+“ reiškia koreguotą reikšmę, kai analizės atlikimo metu reiškinys vis dar tęsėsi. Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,2 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,7 % pacientų. Miozitas/rabdomiolizė išnyko 57,1 % pacientų.

Imuninės endokrinopatijos

Skydliaukės sutrikimai

Hipotirozė

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams hipotirozės atvejų pasireiškė 7,6 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (1,4 %), 2-ojo laipsnio (6,1 %) ir 4-ojo laipsnio (0,1 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 3,7 mėnesio (svyravo nuo 0 dienų iki 16,6 mėnesio), o nuo pradžios iki reiškinio išnykimo mediana buvo 15,2 mėnesio (svyravo nuo 12,0 dienos iki 28,6 + mėnesio). „+“ reiškia koreguotą reikšmę, kai analizės atlikimo metu reiškinys vis dar tęsėsi. Tislelizumabo vartojimo visam laikui nenutraukė nė vienas pacientas, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,4 % pacientų. Hipotirozė išnyko 31,9 % pacientų.

Hipertirozė

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams hipertirozės atvejų pasireiškė 0,6 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (0,1 %) ir 2-ojo laipsnio (0,3 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 31,0 dienos (svyravo nuo 19,0 dienos iki 44,5 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 1,4 mėnesio (svyravo nuo 22,0 dienų iki 4,0 + mėnesio). „+“ reiškia koreguotą reikšmę, kai analizės atlikimo metu reiškinys vis dar tęsėsi. Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,1 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė keletas pacientų. Hipertirozė išnyko 80,0 % pacientų.

Tiroiditas

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams tiroidito atvejų pasireiškė 0,8 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (0,2 %) ir 2-ojo laipsnio (0,6 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 20,0 mėnesio (svyravo nuo 20 dienų iki 20,6 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana nebuvo įvertinama, remiantis šiuo metu turimais duomenimis (svyravo nuo 22,0 dienų iki 23,1 + mėnesio). „+“ reiškia koreguotą reikšmę, kai analizės atlikimo metu reiškinys vis dar tęsėsi. Tislelizumabo vartojimo visam laikui nenutraukė nė vienas pacientas, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,1 % pacientų. Tiroiditas išnyko 16,7 % pacientų.

Antinksčių nepakankamumas

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams antinksčių nepakankamumo atvejų pasireiškė 0,3 % pacientų, įskaitant 2-ojo laipsnio (0,1 %), 3-iojo laipsnio (0,1 %) ir 4-ojo laipsnio (0,1 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 3,1 mėnesio (svyravo nuo 1,3 mėnesio iki 11,6 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana turimais duomenimis nebuvo įvertinama (svyravo nuo 1,0 mėnesio iki 6,5 + mėnesio). „+“ reiškia koreguotą reikšmę, kai analizės atlikimo metu reiškinys vis dar tęsėsi. Tislelizumabo vartojimo visam laikui nenutraukė nė vienas pacientas, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,2 % pacientų. Antinksčių nepakankamumas išnyko 25,0 % pacientų.

Hipofizitas

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams hipopituitarizmo atvejų (2-ojo laipsnio) pasireiškė 0,1 % pacientų.

1 tipo cukrinis diabetas

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams 1 tipo cukrinio diabeto atvejų pasireiškė 0,4 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (0,1 %) ir 3-iojo laipsnio (0,3 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 2,5 mėnesio (svyravo nuo 33,0 dienų iki 13,8 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana nebuvo įvertinama, remiantis šiuo metu turimais duomenimis (svyravo nuo 4,0 dienų iki 19,9 + mėnesio). „+“ reiškia koreguotą reikšmę, kai analizės atlikimo metu reiškinys vis dar tęsėsi. Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,1 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,1 % pacientų. 1 tipo cukrinis diabetas išnyko 16,7 % pacientų.

Imuninis nefritas su sutrikusia inkstų funkcija

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams imuninio nefrito ir sutrikusios inkstų funkcijos atvejų pasireiškė 0,7 % pacientų, įskaitant 2-ojo laipsnio (0,3 %), 3-iojo laipsnio (0,2 %), 4-ojo laipsnio (0,1 %) ir 5-ojo laipsnio (0,1 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 1,2 mėnesio (svyravo nuo 3,0 dienų iki 5,8 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 1,9 mėnesio (svyravo nuo 3,0 + dienos iki 16,2 + mėnesio). „+“ reiškia koreguotą reikšmę, kai analizės atlikimo metu reiškinys vis dar tęsėsi. Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,3 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,2 % pacientų. Imuninis nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas išnyko 50,0 % pacientų.

Imuninis miokarditas

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams imuninio miokardito atvejų pasireiškė 0,5 % pacientų, įskaitant 1-ojo laipsnio (0,1 %), 2-ojo laipsnio (0,1 %), 3-iojo laipsnio (0,2 %) ir 4-ojo laipsnio (0,1 %) reiškinius.

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 1,6 mėnesio (svyravo nuo 14,0 dienų iki 6,1 mėnesio), o laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 5,1 mėnesio (svyravo nuo 4,0 dienų iki 7,6 mėnesio). Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,3 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,2 % pacientų. Miokarditas išnyko 57,1 % pacientų.

Su infuzija susijusios reakcijos

Tislelizumabo monoterapiją vartojusiems pacientams su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 3,5 % pacientų, įskaitant 3-iojo laipsnio (0,1 %) reiškinius. Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,3 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,5 % pacientų.

Laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai

Tislelizumabo monoterapiją vartojusių pacientų dalis, kuriems laboratorinių tyrimų rezultatai nuo pradinių reikšmių pakito iki 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinų buvo tokia: 0,1 % nustatyta padidėjusi hemoglobino koncentracija, 4,4 % nustatyta sumažėjusi hemoglobino koncentracija, 0,9 % nustatytas sumažėjęs leukocitų skaičius, 8,5 % nustatytas sumažėjęs limfocitų skaičius, 1,7 % nustatytas sumažėjęs neutrofilų skaičius, 1,1 % nustatytas sumažėjęs trombocitų skaičius, 2,0 % nustatytas padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, 0,4 % nustatyta sumažėjusi albumino koncentracija, 2,3 % nustatytas padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, 3,2 % nustatytas padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, 2,2 % nustatyta padidėjusi bilirubino koncentracija, 2,0 % nustatytas padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas, 0,9 % nustatyta padidėjusi kreatinino koncentracija, 0,9 % nustatyta padidėjusi kalio koncentracija, 2,2 % nustatyta sumažėjusi kalio koncentracija, 0,1 % nustatyta padidėjusi natrio koncentracija, 5,7 % nustatyta sumažėjusi natrio koncentracija.

Imunogeniškas

Tarp 1 916 pacientų, kuriems buvo skirta rekomenduojama 200 mg kas 3 savaites vaistinio preparato dozė ir kuriems buvo ištirti antikūnai prieš vaistinį preparatą (angl. *antidrug antibodies, ADA*), 18,3 % pacientų buvo nustatyta dėl gydymo atsiradusių ADA, o neutralizuojančiųjų antikūnų (NAbs) nustatyta 0,9 % pacientų. Populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad ADA nustatymas buvo statistiškai reikšmingas kovariantinis veiksnys vaistinio preparato klirensui; tačiau dėl gydymo atsiradusių ADA prieš tislelizumabą nustatymas neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos farmakokinetikai ar veiksmingumui.

Tarp pacientų, kuriems buvo ištirti ADA, ADA teigiamoje populiacijoje, palyginti su ADA neigiama populiacija, buvo pastebėtas toks nepageidaujamų reiškinių (NR) dažnis: ≥ 3 laipsnio NR 50,9 %, palyginti su 39,3 %, sunkūs nepageidaujami reiškiniai (SNR) 37,1 %, palyginti su 29,7 %, NR, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas 10,8 %, palyginti su 10,2 %. Pacientų, kuriems buvo nustatyta dėl gydymo atsiradusių ADA, sveikatos ir ligos charakteristikos tyrimo pradžioje buvo prastesnės, o tai gali įtakoti saugumo duomenų aiškinimą. Turimi duomenys neleidžia daryti tvirtų išvadų apie galimas nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą.

Senyviems pacientams

Skiriant tislelizumabo monoterapiją, saugumo savybių skirtumų tarp < 65 metų pacientų ir 65-74 metų pacientų nepastebėta. Duomenų 75 metų ir vyresniems pacientams surinkta pernelyg mažai, kad būtų galima daryti išvadas šiai populiacijai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie tislelizumabo perdozavimą nėra. Perdozavimo atveju pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų pasireiškimo bei nedelsiant pradėti skirti reikiamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – monokloniniai antikūnai bei antikūno ir vaistinio preparato junginiai, ATC kodas – L01FF09

Veikimo mechanizmas

Tislelizumabas yra humanizuotas imunoglobulinų G4 (IgG4) klasės monokloninis antikūnas, veikiantis PD-1 ir besijungiantis prie ekstraląstelinio žmogaus PD-1 domeno. *In vitro* atliktų ląstelių kultūrų tyrimų duomenimis, vaistinis preparatas visiškai blokuoja prisijungimą tiek prie PD-L1, tiek ir prie PD-L2, išjungia PD-1 reguliuojamą imuninio atsako slopinimą bei didina funkcinį T ląstelių aktyvumą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Stemplės plokščialąstelinė karcinoma (SPLK)

BGB-A317-302 tyrimas

BGB-A317-302 buvo atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, atvirasis, tarptautinis, III fazės tyrimas, skirtas palyginti tislelizumabo ir chemoterapijos veiksmingumą pacientams, sergantiems neoperabilia, recidyvavusia, vietiškai išplitusia ar metastazavusia SPLK, kai liga progresavo skiriant ankstesnį sisteminio poveikio gydymą arba po šio gydymo pabaigos. Į tyrimą pacientai buvo įtraukiami nepriklausomai nuo jiems nustatytos PD-L1 ekspresijos ant naviko ląstelių lygio. Kai buvo įmanoma, ankstesni ar nauji naviko audinio mėginiai buvo retrospektyviai ištirti dėl PD-L1 ekspresijos buvimo. PD-L1 ekspresija buvo nustatoma centralizuotoje laboratorijoje, naudojant *Ventana* PD-L1 (SP263) tyrimo metodą, kuris aptinka PD-L1 žymenis tiek ant naviko ląstelių, tiek ir ant naviką infiltruojančių imuninių ląstelių.

Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas PD-1 inhibitoriumi ir naviko invazija į organus, esančius greta stemplės ligos vietos (pvz., aortą ar kvėpavimo takus).

Randomizacija buvo stratifikuojama pagal geografinį regioną (Azija [išskyrus Japoniją], arba Japonija, arba JAV / ES), funkcinę būklę pagal ECOG (0 arba 1 balas) bei tyrėjo pasirinktą chemoterapiją (TPC) (paklitakselis, arba docetakselis, arba irinotekanas). TPC buvo apibrėžiama tyrėjo sprendimu iki atsitiktinės atrankos.

Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta vartoti 200 mg tislelizumabo dozę kas 3 savaites arba tyrėjo pasirinktą chemoterapiją (TPC), kuri galėjo būti viena iš toliau nurodytų schemų (visi vaistiniai preparatai buvo leidžiami į veną):

- 135-175 mg/m² paklitakselio dozė 1-ąją dieną, vėliau skiriant kas 3 savaites (taip pat buvo galima skirti 80-100 mg/m² dozes kas savaitę pagal vietines ir (arba) valstybėje priimtas standartinio gydymo rekomendacijas), arba
- 75 mg/m² docetakselio dozė 1-ąją dieną, vėliau skiriant kas 3 savaites, arba
- 125 mg/m² irinotekano dozė 1-ąją ir 8-ąją dienomis, skiriant 3 savaitių trukmės ciklais.

Pacientai buvo gydomi Tevimbra arba viena iš TPC iki ligos progresavimo, įvertinto tyrėjo pagal RECIST 1.1 versijos kriterijus, arba nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimu.

Naviko įvertinimo tyrimai buvo atliekami kas 6 savaites per pirmuosius 6 mėnesius, o vėliau kas 9 savaites.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI), nustatytas ketintų gydyti pacientų populiacijoje (angl. *intent-to-treat, ITT*). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI rodmuo PD-L1 teigiamo rodiklio populiacijoje (PD-L1 skalė įvertinta vizualiai naudojant Jungtinį teigiamą balą, dabar vadinamas naviko srities teigiamumo (angl. *Tumour Area Positivity, TAP*) balas [PD-L1 balą] ≥ 10 %), objektyvaus atsako dažnis (OAD), išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ir atsako trukmė (AT), įvertinti tyrėjo pagal RECIST v1.1 kriterijus.

Į tyrimą buvo įtraukta iš viso 512 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta tislelizumabo (n = 256) arba TPC (n = 256; paklitakselio [n = 85], docetakselio [n = 53] ar irinotekano [n = 118]). Tarp šių 512 pacientų, 142 pacientams (27,7 %) buvo nustatytas PD-L1 balas ≥ 10 %, 222 pacientams (43,4 %) nustatytas PD-L1 balas < 10 %, o 148 pacientams (28,9 %) pradinė PD-L1 ekspresija buvo nežinoma.

Pradinės tiriamosios populiacijos charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 62 metai (svyravo nuo 35 iki 86 metų), 37,9 % buvo 65 metų ar vyresni; 84 % buvo vyriškosios lyties; 19 % buvo baltaodžiai, o 80 % azijiečiai; 25 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 balų, o 75 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 1 balas. Devyniasdešimt penkiems procentams tiriamosios populiacijos pacientų įtraukimo į tyrimą metu buvo nustatyta metastazavusi liga. Visiems pacientams anksčiau buvo skirta bent vienos eilės chemoterapija vėžiui gydyti, o 97 % pacientų tai buvo chemoterapija su platinos preparatų deriniais.

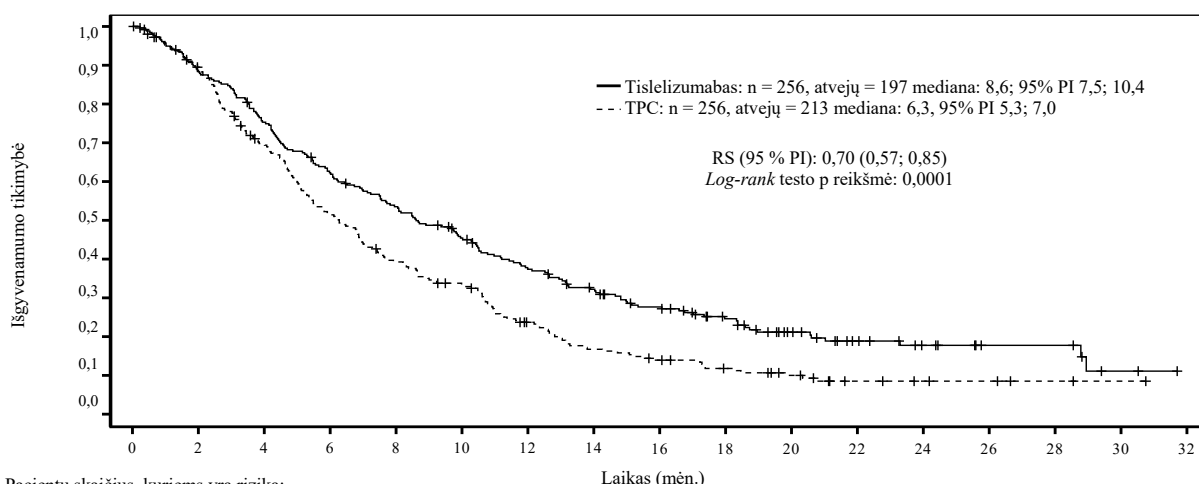
BGB-A317-302 tyrimo duomenimis buvo nustatytas statistiškai reikšmingas BI rodmens pagerėjimas pacientams, kurie atsitiktine tvarka buvo priskirti tislelizumabo grupei, lyginant su TPC grupe. Stebėjimo trukmės mediana, nustatyta taikant atvirkštinę *Kaplan-Meier* metodologiją, buvo 20,8 mėnesio tislelizumabo vartojusiųjų grupėje ir 21,1 mėnesio TPC grupėje.

Veiksmingumo duomenų rezultatai nurodyti 3 lentelėje ir 1 pav.

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatai BGB-A317-302 tyrimo duomenimis

Vertinamoji baigtis	Tevimbra (N = 256)	Chemoterapija (N = 256)
BI		
Mirčių skaičius, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Mediana (mėn.) ^a (95 % PI)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,70 (0,57; 0,85)	
p reikšmė ^c	p = 0,0001	
Tyrėjo įvertintas IBLP^d		
Ligos progresavimas arba mirtis, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Mediana (mėn.) (95 % PI)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,83 (0,67; 1,01)	
OAD, patvirtintas tyrėjo^d		
OAD (%) (95 % PI)	15,2 (11,1; 20,2)	6,6 3,9; 10,4)
VA, n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)
DA, n (%)	34 (13,3)	16 (6,3)
SL, n (%)	81 (31,6)	90 (35,2)
Atsako trukmės mediana, patvirtinus tyrėjui (mėn.) (95 % PI)	10,3 (6,5; 13,2)	6,3 (2,8; 8,5)
BI – bendrasis išgyvenamumas; PI – pasikliautinis intervalas; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; OAD – objektyvaus atsako dažnis; VA – visiškasis atsakas; DA – dalinis atsakas; SL – stabili liga. ^a Apskaičiuota naudojant <i>Kaplan-Meier</i> metodą. ^b Remiantis <i>Cox</i> regresijos modeliu, įtraukiant gydymą kaip kovariantinį veiksnį ir stratifikuojant pagal pradinį ECOG įvertinimą bei tyrėjo pasirinktą chemoterapiją. ^c Remiantis viopusiu <i>log-rank</i> testu, stratifikuojant pagal ECOG funkcinę būklę bei tyrėjo pasirinktą chemoterapiją. ^d Remiantis tiksline analize.		

1 pav. BI rodmens Kaplan-Meier kreivė BGB-A317-302 tyrimo duomenimis (ITT populiacijoje)



Pacientų skaičius, kuriems yra rizika:

Laikas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Tislelizumabas	256	245	226	214	191	172	157	144	134	122	110	96	88	81	73	63	59	52	44	35	30	25	20	18	13	11	8	8	8	3	2	1	0
TPC	256	235	219	191	167	143	124	105	93	83	77	59	51	42	36	34	29	26	21	19	15	11	7	6	5	4	4	2	2	1	1	0	0

Veiksmingumas ir PD-L1 pogrupiai:

Atlikus iš anksto numatytą BI rodmens analizę PD-L1 teigiamo rodmens pogrupyje (PD-L1 įvertinimo balas ≥ 10 %) nustatyta, kad stratifikuotas BI rodmens rizikos santykis (RS) buvo 0,49 (95 % PI: 0,33-0,74), o vienakrypčio stratifikuoto *log-rank* testo p reikšmė buvo 0,0003. Išgyvenamumo trukmės mediana buvo atitinkamai 10,0 mėnesio (95 % PI: 8,5-15,1 mėnesio) ir 5,1 mėnesio (95 % PI: 3,8-8,2 mėnesio) tislelizumabo vartojusiųjų ir TPC grupėse.

PD-L1 neigiamo rodmens pogrupyje (PD-L1 įvertinimo balas < 10 %), stratifikuotas BI rodmens RS buvo 0,83 (95 % PI: 0,62-1,12), o išgyvenamumo trukmės mediana buvo atitinkamai 7,5 mėnesio (95 % PI: 5,5-8,9 mėnesio) ir 5,8 mėnesio (95 % PI: 4,8-6,9 mėnesio) tislelizumabo vartojusiųjų ir TPC grupėse.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti tislelizumabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant piktybinius navikus (išskyrus centrinės nervų sistemos, kraujodaros ir limfinio audinio navikus) (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tislelizumabo FK buvo įvertinta atlikus populiacijos FK analizę ir naudojant koncentracijų duomenis iš 2 596 pacientų, kurie sirgo išplitusiais piktybiniais navikais ir kuriems buvo skiriamos 0,5-10 mg/kg kas 2 savaites, 2,0 mg/kg ir 5,0 mg/kg kas 3 savaites bei 200 mg kas 3 savaites tislelizumabo dozės.

Laikas iki buvo pasiekta 90 % pusiausvyrinės apykaitos koncentracija yra maždaug 84 dienos (12 savaitė), skiriant 200 mg dozės kas 3 savaites, o tislelizumabo FK ekspozicijos pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis akumuliacijos santykis yra maždaug 2 kartai.

Absorbcija

Tislelizumabas leidžiamas į veną, todėl jis yra nedelsiant ir visiškai biologiškai prieinamas.

Pasiskirstymas

Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai pasiskirstymo tūris yra 6,42 litro, o tai yra tipinis rodmuo monokloniniams antikūnams su ribotu pasiskirstymu.

Biotransformacija

Tikėtina, kad tislelizumabas katabolizmo būdu skaidomas į mažus peptidus ir aminorūgštis.

Eliminacija

Populiacijos FK analizė rodo, kad tislelizumabo klirensas yra 0,153 litro per parą, o variabilumas tarp skirtingų asmenų yra 26,3 %; galutinio pusinės eliminacijos laiko geometrinis vidurkis yra maždaug 23,8 dienos, o variabilumo koeficientas (CV) yra 31 %.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Skiriant nuo 0,5 mg/kg iki 10 mg/kg dozes kas 2 arba 3 savaites (įskaitant 200 mg dozes kas 3 savaites) nustatyta, kad tislelizumabo FK buvo tiesinio pobūdžio, o ekspozicija buvo proporcinga dozei.

Ypatingos populiacijos

Populiacijos FK analizės metu buvo vertinama skirtingų kovariantinių veiksnių įtaka tislelizumabo FK. Toliau išvardyti veiksniai neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos tislelizumabo ekspozicijai: amžius (intervale nuo 18 iki 90 metų), kūno svoris (intervale nuo 32 iki 130 kg), lytis, rasė (baltaodžiai, azijiečiai ir kita rasė), lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas $[KL_{Kr}] \geq 30$ ml/min.), lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino koncentracija ≤ 3 kartus viršijanti VNR ir bet koks AST aktyvumo rodmuo) bei naviko išplitimas.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Specifinių tislelizumabo tyrimų pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, neatlikta. Populiacijos tislelizumabo FK duomenų analizė rodo, kad nėra kliniškai reikšmingų tislelizumabo klirenso skirtumų pacientams, kuriems yra lengvas (KL_{Kr} 60-89 ml/min., $n = 1\ 046$) ar vidutinio sunkumo (KL_{Kr} 30-59 ml/min., $n = 320$) inkstų funkcijos sutrikimas, lyginant su tais pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali ($KL_{Kr} \geq 90$ ml/min., $n = 1\ 223$). Lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos tislelizumabo ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių). Tirtų pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, skaičius yra nedidelis ($n = 5$), todėl išvadų apie sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo įtaką tislelizumabo farmakokinetikos daryti negalima.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Specifinių tislelizumabo tyrimų pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, neatlikta. Populiacijos tislelizumabo FK duomenų analizė rodo, kad nėra kliniškai reikšmingų tislelizumabo klirenso skirtumų pacientams, kuriems yra lengvas (bilirubino koncentracija \leq VNR ir AST aktyvumas $>$ VNR arba bilirubino koncentracija nuo $> 1,0$ iki $1,5 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumo rodmuo, $n = 396$) ar vidutinio sunkumo (bilirubino koncentracija nuo $> 1,5$ iki $3 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumo rodmuo; $n = 12$) kepenų funkcijos sutrikimas, lyginant su tais pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali (bilirubino koncentracija \leq VNR ir AST aktyvumas neviršija VNR, $n = 2\ 182$) (žr. 4.2 skyrių). Tirtų pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija $> 3 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumo rodmuo, $n = 2$) skaičius yra nedidelis, todėl sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo įtaka tislelizumabo farmakokinetikai nežinoma.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su makakinių šeimos beždžionėmis duomenimis, vaistinio preparato leidžiant į veną 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg ar 60 mg/kg dozės kas 2 savaites 13 savaitių (suleistos iš viso 7 dozės) nebuvo nustatyta akivaizdaus su vaistiniu preparatu susijusio toksiškumo ar histopatologinių pokyčių, kai beždžionėms buvo skiriamos iki 30 mg/kg dozės kas 2 savaites, o tai atitinka 4,3-6,6 kartus žmogaus ekspoziciją susidarančią skiriant klinikinę 200 mg dozę.

Tislezumabo poveikio vystymuisi ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų bei poveikio gyvūnų vislumui tyrimų neatlikta.

Nebuvo atlikta tyrimų, kurių metu būtų vertinamas galimas tislelizumabo kancerogeninis ar genotoksinis poveikis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas dihidratas
Citrinų rūgštis monohidratas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
L-histidinas
Trehalozė dihidratas
Polisorbatas 20
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono

3 metai

Atidarius flakoną

Atidarius flakoną, vaistinį preparatą reikia praskiesti ir suleisti nedelsiant (vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje).

Paruošus infuzinį tirpalą

Tevimbra sudėtyje nėra konservantų. Nustatyta, kad paruoštas tirpalas chemiškai ir fiziškai išlieka stabilus iki 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. 24 valandų laikotarpis apima praskiesto tirpalo laikymą šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 20 valandų, sušildymui iki kambario temperatūros (25 °C ar žemesnės) reikalingą laiką ir laiką iki infuzijos pabaigos (4 valandų laikotarpį).

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą būtina suvartoti nedelsiant, nebent skiedimo metodas užtikrina mikrobiologinio užteršimo rizikos nebuvimą.

Jeigu paruoštas infuzinis tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml Tevimbra koncentratas tiekiamas skaidriame I tipo stiklo flakone su pilkos spalvos *FluroTec* padengtu chlorbutilo kamščiu, sandariu dangteliu su nuplėsiama viršūne.

Tevimbra tiekiamas vienetinėmis pakuotėmis, kuriose yra po 1 flakoną, ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra po 2 flakonus (2 pakuotės po 1 flakoną).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Praskiestą infuzinį tirpalą turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas laikydamasis aseptikos sąlygų.

Infuzinio tirpalo paruošimas

- Kiekvienai dozei paruošti reikia dviejų Tevimbra flakonų.
- Paimkite flakonus iš šaldytuvo, stenkitės jų nesupurtyti.
- Prieš ruošimą apžiūrėkite kiekvieną flakoną ir įsitikinkite, kad juose nėra kietųjų dalelių ir nepakitusi tirpalo spalva. Koncentratas yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas. Nevartokite flakono, jeigu tirpalas yra drumstas, jame matoma dalelių ar pakitusi jo spalva.
- Švelniai apverskite flakonus jų nepurtydami. Įtraukite tirpalą iš abiejų flakonų (iš viso 200 mg dozė 20 ml tirpalo) į švirkštą ir suleiskite į intraveninei infuzijai skirtą maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad paruoštumėte praskiestą tirpalą, kurio galutinė koncentracija būtų 2-5 mg/ml. Sumaišykite praskiestą tirpalą švelniai vartydami maišelį, kad išvengtumėte putų susidarymo ar tirpalo susisluoksniavimo.

Suleidimas

- Praskiestą Tevimbra infuzinį tirpalą reikia suleisti į veną infuzijos būdu, naudojant intraveninę sistemą su steriliu, nepirogenišku, baltymus nesulaikančiu 0,2 - 0,22 mikronų vidiniu ar pritvirtinamu filtru, kurio paviršiaus plotas yra maždaug 10 cm².
- Pirmąją infuziją reikia sulašinti per 60 minučių. Jeigu ji buvo gerai toleruojama, kitas infuzijas galima sulašinti per 30 minučių.
- Kitų vaistinių preparatų negalima skirti kartu per tą pačią infuzinę sistemą.
- Tevimbra draudžiama į veną suleisti greitai arba boliusu.
- Infuzijos pabaigoje infuzinę sistemą būtina praplauti.
- Flakone likusį nepanaudotą kiekį išmeskite.
- Tevimbra flakonai skirti tik vienkartiniam vartojimui.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Airija
Tel. +353 1 566 7660
El. paštas: bg.ireland@beigene.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/23/1758/001-002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch
Evert Van De Beekstraat 1/104
Schiphol
1118 CL
Nyderlandai

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Tevimbra į kiekvienos šalies narės rinką registruotojas privalo su tos šalies narės nacionaline kompetentinga institucija susitarti dėl Paciento kortelės turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir visus kitus programos aspektus.

Paciento kortele siekiama didinti pacientų ir (arba) jų globėjų budrumą, kad jie gebėtų anksti atpažinti galimų imuninių nepageidaujamų reakcijų požymius ir simptomus bei suprastų, kada reikėtų nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Joje yra numatyta vieta gydytojo kontaktiniams duomenims įrašyti ir įspėjimas kitiems gydytojams, kad pacientas gydomas Tevimbra. Paciento kortelė paruošta taip, kad pacientas visada turėtų ją su savimi ir prireikus pagalbos parodytų sveikatos priežiūros specialistui.

Registruotojas užtikrina, kad visose šalyse narėse, į kurių rinką yra tiekiamas Tevimbra, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, tikėtina, išrašys Tevimbra, bei pacientai, kurie bus gydomi Tevimbra, ar jų globėjai turėtų prieigą/arba būtų gavę Pacientų kortelę platinamą per sveikatos priežiūros specialistus.

Paciento kortelėje turi būti toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- svarbiausių imuninių nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų apibūdinimas (pneumonitas, kolitas, hepatitas, endokrinopatijos, imuninės sistemos sukeltos nepageidaujamos odos reakcijos, nefritas ir kitos imuninės nepageidaujamos reakcijos) ir su infuzijos vieta susijusios reakcijos, bei nurodymas, kad svarbu nedelsiant pasakyti gydytojui, jeigu pasireikštų šių simptomų;
- nurodymas, kad negalima bandyti patiems gydyti kokių nors patiriamų simptomų prieš tai nepasitarus su sveikatos priežiūros specialistu;
- nurodymas, kad svarbu visada turėti su savimi Paciento kortelę ir parodyti ją visiems sveikatos priežiūros specialistams (kitiems nei gydantis gydytojas) visų vizitų metu (pvz., skubiosios pagalbos skyriuose);
- Įspėjamas pranešimas sveikatos priežiūros specialistams gydantiems pacientą bet kuriuo metu, įskaitant skubią pagalbą, kad pacientas gydomas Tevimbra.
- Priminimas, kad apie visas žinomas ar įtariamą nepageidaujamas reakcijas į vaistą (NRV) taip pat galima pranešti vietinei vaistų kontrolės tarnybai.
- Tevimbra paskyrusio gydytojo kontaktiniai duomenys.

Paciento kortelėje pateikiamas priminimas apie visus svarbiausius simptomus, apie kuriuos reikia nedelsiant pranešti gydytojui.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tevimbra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui
tislelizumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg tislelizumabo (100 mg / 10 ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: natrio citrato dihidrato, citrinų rūgšties monohidrato, L-histidino hidrochlorido monohidrato, L-histidino, trehalozės dihidrato, polisorbato 20, injekcinio vandens. **Daugiau informacijos** pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas
100 mg/10 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.
Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1758/001

1 flakonas

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (SU MĒLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tevimbra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui
tislelizumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg tislelizumabo (100 mg / 10 ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: natrio citrato dihidrato, citrinų rūgšties monohidrato, L-histidino hidrochlorido monohidrato, L-histidino, trehalozės dihidrato, polisorbato 20, injekcinio vandens. **Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

Sudėtinė pakuotė: 2 (2 x 1) flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.
Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tevimbra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui
tislelizumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg tislelizumabo (100 mg / 10 ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: natrio citrato dihidrato, citrinų rūgšties monohidrato, L-histidino hidrochlorido monohidrato, L-histidino, trehalozės dihidrato, polisorbato 20, injekcinio vandens. **Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodamas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.
Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tevimbra 100 mg sterilus koncentratas
tislelizumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg tislelizumabo (100 mg / 10 ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: natrio citrato dihidrato, citrinų rūgšties monohidrato, L-histidino hidrochlorido monohidrato, L-histidino, trehalozės dihidrato, polisorbato 20, injekcinio vandens. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

100 mg/10 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti i.v.
Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

BeiGene Ireland Limited

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1758/001

1 flakonas

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tevimbra 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui tislelizumabas (*tislelizumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaisto, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Svarbu, kad viso gydymosi metu turėtumėte su savimi Paciento kortelę.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tevimbra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Tevimbra
3. Kaip skiriamas Tevimbra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tevimbra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tevimbra ir kam jis vartojamas

Tevimbra yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos tislelizumabo. Tai yra monokloninis antikūnas, baltymo tipas, kuris geba atpažinti ir prisijungti prie specifinių taikinių Jūsų organizme, vadinamų užprogramuotu mirties-1 receptoriu (PD-1), kuris randamas T ir B ląstelių (baltųjų kraujo kūnelių, kurie yra imuninės sistemos, natūralios organizmo apsaugos, dalis) paviršiuje. Kai vėžinės ląstelės aktyvuoja PD-1, jis gali slopinti T ląstelių aktyvumą. Blokuodamas PD-1, Tevimbra neleidžia slopinti Jūsų T ląstelių aktyvumo, o tai padeda Jūsų imuninei sistemai kovoti su vėžiu.

Tevimbra vartojamas gydyti suaugusiuosius, kuriems yra:

- tam tikro tipo stemplės vėžys, vadinamas stemplės plokščialąsteline karcinoma ir kuris išplito į kitas organizmo sritis, kai pacientams anksčiau jau buvo skirtas gydymas nuo vėžio, o naviko negalima pašalinti atlikus chirurginę operaciją.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip Tevimbra veikia arba kodėl šis vaistas Jums buvo paskirtas, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Tevimbra

Tevimbra skirti draudžiama

- jeigu yra alergija tislelizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Pasitarkite su gydytoju, jeigu nesate dėl to tikri.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant Tevimbra, jeigu sergate ar anksčiau sirgote:

- autoimunine liga (tai būklė, kai organizmas kovoja su savo paties ląstelėmis);
- kepenų uždegimu (hepatitu) ar kitais kepenų sutrikimais;
- inkstų uždegimu (nefritu);

- pneumonija ar plaučių uždegimu (pneumonitu);
- storosios žarnos uždegimu (kolitu);
- sunkiu išbėrimu;
- hormonus gaminančių liaukų (įskaitant antinksčių, hipofizės ir skydliaukės) funkcijos sutrikimais;
- 1 tipo cukriniu diabetu;
- Jums buvo persodintas kietasis (solidinis) organas;
- Jums pasireiškė su infuzija susijusių reakcijų.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų arba nesate dėl to tikri, pasitarkite su gydytoju prieš Jums skiriant Tevimbra.

Stebėkite dėl sunkių šalutinių reiškinių pasireiškimo

Tevimbra gali sukelti sunkių šalutinių reiškinių, kurie kartais gali būti pavojingi gyvybei ir sukelti mirtį. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu gydymosi Tevimbra metu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų sunkių šalutinių poveikių:

- kepenų uždegimas (hepatitas) ar kitas kepenų sutrikimas;
- inkstų uždegimas (nefritas);
- plaučių uždegimas (pneumonitas);
- storosios žarnos uždegimas (kolitas);
- sunkios odos reakcijos (įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS) arba toksinę epidermio nekrolizę (TEN)): jų simptomais gali būti karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, išbėrimas, niežėjimas, pūslių susidarymas odoje arba burnos ar kitų gleivinių išopėjimas;
- hormonus gaminančių liaukų (ypatingai antinksčių, hipofizės ir skydliaukės) funkcijos sutrikimai: jų simptomais gali būti pagreitinėjęs širdies susitraukimų ritmas, stiprus nuovargis, svorio didėjimas ar mažėjimas, galvos svaigimas ar alpimo pojūtis, plaukų slinkimas, šalčio pojūtis, vidurių užkietėjimas, nepraeinantis galvos skausmas ar neįprastas galvos skausmas;
- 1 tipo cukrinis diabetas;
- su infuzija susijusios reakcijos;
- raumenų uždegimas (miozitas);
- širdies raumens uždegimas (miokarditas);
- sąnarių uždegimas (artritas);
- uždegimas, sukeliantis raumenų skausmą ir sustingimą, ypač pečių ir klubų srityse (reumatinė polimialgija): galimi požymiai kai pasireiškia pečių, kaklo, žastų, sėdmenų, klubų ar šlaunų skausmas, šių sričių sustingimas, riešų, alkūnių ar kelių skausmas ar sustingimas;
- širdį dengiančio dangalo uždegimas (perikarditas);
- nervų uždegimas: simptomai gali būti skausmas, silpnumas ir galūnių paralyžius (Gijeno-Bare (*Guillain-Barré*) sindromas).

- Daugiau informacijos apie anksčiau nurodytų sutrikimų simptomus skaitykite 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu turite kokių nors klausimų ar kas nors kelia susirūpinimą, pasitarkite su gydytoju.

Paciento kortelė

Pagrindinę informaciją iš šio pakuotės lapelio taip pat rasite Paciento kortelėje, kurią Jums davė gydytojas. Svarbu, kad Paciento kortelę visada turėtumėte su savimi ir parodytumėte ją sveikatos priežiūros specialistui, greitai diagnozei ir tinkamam gydymui, jei atsiranda požymių ir simptomų apie galimai su imunine sistema susijusias nepageidaujamas reakcijas (išvardytas aukščiau skyriuje „Stebėkite dėl sunkių šalutinių reiškinių pasireiškimo“).

Jūsų būklės stebėjimas gydymosi Tevimbra metu

Gydytojas reguliariai atliks tyrimus (kepenų funkcijos tyrimus, inkstų funkcijos tyrimus, radiologinius vaizdinimo tyrimus) prieš pradėdamas skirti gydymą ir gydymo metu.

Gydytojas taip pat reguliariai paskirs atlikti kraujo tyrimus prieš pradėdamas skirti gydymą Tevimbra ir gydymo metu, kad galėtų nustatyti cukraus koncentraciją ir hormonų aktyvumą Jūsų kraujyje. Tai reikalinga, nes Tevimbra vartojimo metu gali pakisti cukraus kiekis ir hormonų aktyvumas Jūsų kraujyje.

Vaikams ir paaugliams

Tevimbra negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Tevimbra

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant augalinius preparatus ar be recepto įsigytus vaistus) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Ypatingai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate kokių nors vaistų, kurie slopina Jūsų imuninę sistemą, įskaitant kortikosteroidus (pavyzdžiui, prednizoną), kadangi šie vaistai gali turėti įtakos Tevimbra poveikiui. Tačiau pradėjus gydymą Tevimbra, gydytojas gali Jums paskirti kortikosteroidų galimiems šalutiniams poveikiams susilpninti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jums negalima skirti Tevimbra, jeigu esate nėščia, nebent Jums jį paskyrė gydytojas. Tevimbra poveikis nėštumo metu nežinomas, tačiau gali būti, kad veiklioji medžiaga tislelizumabas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.

- Jeigu esate moteris, kuri gali pastoti, Jūs privalote naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymosi Tevimbra metu ir dar bent 4 mėnesius nuo paskutiniosios Tevimbra dozės suvartojimo.
- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, pasakykite apie tai gydytojui.

Nėra žinoma, ar Tevimbra išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomam kūdikiui atmesti negalima. Jeigu žindote kūdikį, pasakykite apie tai gydytojui. Jums negalima žindyti gydymo Tevimbra metu ir dar bent 4 mėnesius nuo paskutiniosios Tevimbra dozės suvartojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tevimbra Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Nuovargio ar silpnumo pojūtis yra galimi šalutiniai Tevimbra sukelti reiškiniai. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų po Tevimbra suleidimo, kol neįsitikinsite, kad jaučiatės gerai.

Tevimbra sudėtyje yra natrio

Prieš Jums skiriant Tevimbra pasakykite gydytojui, jeigu kontroliuojamas natrio kiekis Jūsų maiste (vartojate mažai druskos). Kiekviename šio vaisto koncentrato mililitre yra 1,6 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Vienoje Tevimbra infuzijoje arba dvejuose 10 ml flakonuose yra 32 mg natrio. Tai atitinka 1,6 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip skiriamas Tevimbra

Tevimbra Jums bus suleistas lignoninėje ar gydymo įstaigoje prižiūrint patyrusiam gydytojui.

- Įprastinė Tevimbra dozė yra 200 mg, kuri skiriama, infuzijos (lašelinės į veną būdu) kas 3 savaites.
- Pirmoji Tevimbra dozė bus suleista infuzijos būdu per 60 minučių. Jeigu gerai toleruosite pirmąją dozę, tuomet kitos infuzijos gali būti leidžiamos per 30 minučių.
- Gydytojas nuspręs, kiek kartų Jums reikia lašinti šio vaisto.

Praleidus Tevimbra dozę

- Nedelsdami susitarkite su gydytoju dėl kito vizito.
- Labai svarbu, kad nepraleistumėte nė vienos šio vaisto dozės vartojimo.

Nutraukus gydymą Tevimbra

Nutraukus gydymą vaisto poveikis gali išnykti. Nenutraukite gydymo Tevimbra, kol to neaptarėte su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Jūsų gydymo arba šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie Tevimbra šalutiniai poveikiai gali būti sunkūs (žr. sąrašą šio lapelio 2 skyriaus poskyryje „Stebėkite dėl sunkių šalutinių reiškinių pasireiškimo“). Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų sunkių šalutinių reiškinių, **nedelsdami pasakykite gydytojui**.

Buvo gauta pranešimų apie toliau nurodytus šalutinius poveikius vartojant vien Tevimbra:

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 asmenų):

- susilpnėjusi skydliaukės funkcija, dėl ko gali pasireikšti nuovargis, svorio didėjimas, odos ir plaukų pokyčių (hipotirozė);
- kosulys;
- išbėrimas;
- niežulys (niežėjimas);
- nuovargis (silpnumas);
- sumažėjęs apetitas;
- silpnumas, spontaniškas kraujavimas arba mėlynės ir dažnos infekcijos, karščiavimas, šaltkrėtis ir gerklės skausmas (anemija);
- padidėjęs bilirubino, raudonųjų kraujo kūnelių skilimo produkto, kiekis kraujyje, dėl kurio gali pagelsti oda ir akys, o tai rodo kepenų sutrikimus;
- padidėjęs kepenų fermento aspartato aminotransferazės aktyvumas kraujyje;
- padidėjęs kepenų fermento alanino aminotransferazės aktyvumas kraujyje.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių uždegimas;
- viduriavimas;
- pykinimas;
- spontaniškas kraujavimas arba mėlynės (trombocitopenija);
- dažnos infekcijos, karščiavimas, šaltkrėtis, gerklės skausmas arba burnos opos dėl infekcijų (neutropenija arba limfopenija);
- šleikštulys (pykinimas), vėmimas, apetito nebuvimas, skausmas dešinėje pilvo pusėje, odos ar akių baltymų pageltimas, mieguistumas, tamsios spalvos šlapimas, kraujavimas ar kraujosruvos, atsirandančios lengviau nei įprasta – galimi kepenų sutrikimų (hepatito) simptomai;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų skausmas (mialgija);
- dusulys, kosulys ar krūtinės skausmas – galimi plaučių sutrikimų (pneumonito) simptomai;
- nuovargis, apatinės kaklo srities patinimas, priekinės gerklės srities skausmas - galimi skydliaukės sutrikimų (tiroidito) simptomai;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, troškulys, burnos sausmė, padažnėjęs šlapinimasis, nuovargis, padidėjęs apetitas su svorio mažėjimu, sumišimas, pykinimas, vėmimas, saldus išskvepiamo oro kvapas, apsunkintas kvėpavimas ir sausa ar paraudusi oda – galimi hiperglikemijos simptomai;
- nuovargis, sumišimas, raumenų trūkčiojimas, traukuliai (hiponatremija);
- raumenų silpnumas, raumenų spazmai, sutrikęs širdies ritmas (hipokalemija);

- sustiprėjusi skydliaukės funkcija, dėl ko gali pasireikšti hiperaktyvumas, prakaitavimas, svorio mažėjimas ir troškulys (hipertirozė);
- apsunkintas kvėpavimas (dusulys);
- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija);
- burnos opos ar opos su dantenu uždegimu (stomatitas);
- padidėjęs kepenų fermento šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje;
- padidėję kreatinkinazės aktyvumas ir kreatinino kiekis;
- padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- pasikeitę šlapimo kiekis ar spalva, skausmingas šlapinimasis, skausmas inkstų srityje – galimi inkstų sutrikimų (nefrito) simptomai;
- viduriavimas ar dažnesnis nei įprasta tuštinimasis, juodos, deguto spalvos, lipnios išmatos, kraujas ar gleivės išmatose, stiprus pilvo skausmas ar maudimas – galimi žarnyno sutrikimų (kolito) simptomai;
- stiprus viršutinės pilvo srities skausmas, pykinimas, vėmimas, karščiavimas, jautrus pilvas – galimi kasos sutrikimų (pankreatito) simptomai;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, neįprastas alkio ar troškulio jausmas, padažnėjęs šlapinimasis – galimi cukrinio diabeto simptomai;
- raumenų skausmas, sustingimas, silpnumas, krūtinės ląstos skausmas ar stiprus nuovargis – galimi raumenų sutrikimų (miozito) simptomai;
- krūtinės skausmas, greitas ar sutrikęs širdies susitraukimų ritmas, dusulys ramybėje ar fizinio krūvio metu, skysčių susikaupimas organizme su kojų, čiurnų ir pėdų patinimu, nuovargis - galimi širdies raumens sutrikimų (miokardito) simptomai;
- sąnarių skausmas, sustingimas, patinimas ar paraudimas, sumažėjusi sąnarių judrumo amplitudė – galimi sąnarių sutrikimų (artrito) simptomai;
- akių paraudimas, akių skausmas ir patinimas – galimi kraujagyslinio akies dangalo, esančio už baltojo akies obuolio dangalo, sutrikimų (uveito) simptomai;
- antinksčių nepakankamumas (sutrikimas, kai antinksčiai gamina nepakankamai tam tikrų hormonų);
- nervų uždegimas: simptomai gali būti skausmas, silpnumas ir galūnių paralyžius (Gijeno-Bare (*Guillain-Barré*) sindromas);
- šaltkrėtis ar drebulys, niežėjimas ar išbėrimas, karščio pylimas, dusulys ar švokštimas, galvos svaigimas ar karščiavimas, kurie gali pasireikšti infuzijos metu arba iki 24 valandų po infuzijos pabaigos – galimi su infuzija susijusių reakcijų simptomai;
- mažas leukocitų skaičius kraujyje;
- didelė hemoglobino, kalio ir natrio koncentracija kraujyje;
- mažas albumino kiekis kraujyje.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- krūtinės skausmas, karščiavimas, kosulys, širdies plakimo pojūtis yra galimi širdį dengiančio dangalo sutrikimų (perikardito) simptomai;
- dažnas galvos skausmas, pakitęs regėjimas (susiaurėjęs regėjimo laukas ar dvejinimasis), nuovargis ir (arba) silpnumo pojūtis, sumišimas, sumažėjęs kraujospūdis, galvos svaigimas – galimi hipofizės sutrikimų (hipofizito) simptomai;
- niežtinti oda ar odos lupimasis, odos žaizdos – galimi sunkių odos reakcijų simptomai.

Tevimbra vartojimą reikia nutraukti ir skubiai kreiptis medicininės pagalbos, jeigu pastebite vieną iš toliau nurodytų simptomų:

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- rausvi neiškilę taikinio formos arba apskriti ploteliai ant liemens, dažnai su centre esančiomis pūslelėmis, odos lupimasis, opos burnoje, gerklėje, nosyje, lytiniuose organuose arba prie akių. Šie sunkūs odos išbėrimai prieš tai gali pasireikšti karščiavimu ir gripą primenančiais simptomais (SJS arba TEN).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tevimbra

Jūsų gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas yra atsakingas už šio vaisto laikymą ir teisingą nesuvartoto vaisto sunaikinimą. Toliau pateikta informacija skirta sveikatos priežiūros specialistams.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Tevimbra sudėtyje nėra konservantų. Nustatyta, kad paruoštas tirpalas chemiškai ir fiziškai išlieka stabilus iki 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. 24 valandų laikotarpis apima praskiesto tirpalo laikymą šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 20 valandų, sušildymui iki kambario temperatūros (25 °C ar žemesnės) reikalingą laiką ir laiką iki infuzijos pabaigos (4 valandų laikotarpį).

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą būtina suvartoti nedelsiant, nebent skiedimo metodas užtikrina mikrobiologinio užteršimo rizikos nebuvimą.

Jeigu paruoštas infuzinis tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti.

Nelaikykite nesuvartotos infuzinio tirpalo dalies ir nevartokite jos pakartotinai. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tevimbra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tislelizumabas. Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 10 mg tislelizumabo.
- Kiekviename flakone (10 ml koncentrato) yra 100 mg tislelizumabo.

Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas dihidratas (žr. 2 skyriuje „Tevimbra sudėtyje yra natrio“), citrinų rūgštis monohidratas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-histidinas, trehalozė dihidratas, polisorbatai 20 ir injekcinis vanduo.

Tevimbra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tevimbra koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas.

Tevimbra tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra po 1 flakoną, ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra po 2 flakonus (2 pakuotės po 1 flakoną).

Registruotojas

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Airija

Tel. +353 1 566 7660

El. paštas: bg.ireland@beigene.com

Gamintojas

BeiGene Switzerland GmbH Dutch Branch

Evert Van De Beekstraat 1/104

Schiphol

1118 CL

Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Tevimbra flakonai skirti tik vienkartiniam vartojimui. Kiekviename flakone yra 100 mg tislelizumabo.

Praskiestą infuzinį tirpalą turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas laikydamasis aseptikos sąlygų.

Infuzinio tirpalo paruošimas

- Kiekvienai dozei paruošti reikia dviejų Tevimbra flakonų.
- Paimkite flakonus iš šaldytuvo, stenkitės jų nesupurtyti.
- Prieš ruošimą apžiūrėkite kiekvieną flakoną ir įsitikinkite, kad juose nėra dalelių ir nepakitusi tirpalo spalva. Koncentratas yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas. Nevartokite flakono, jeigu tirpalas yra drumstas, jame matoma dalelių ar pakitusi jo spalva.
- Švelniai apverskite flakonus jų nepurtydami. Įtraukite tirpalą iš abiejų flakonų (iš viso 200 mg dozė 20 ml tirpalo) į švirkštą ir suleiskite į intraveninei infuzijai skirtą maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad paruoštumėte praskiestą tirpalą, kurio galutinė koncentracija būtų 2-5 mg/ml. Sumaišykite praskiestą tirpalą švelniai vartydami maišelį, kad išvengtumėte putų susidarymo ar tirpalo susisluoksniavimo.

Suleidimas

- Praskiestą Tevimbra infuzinį tirpalą reikia suleisti į veną infuzijos būdu, naudojant intraveninę sistemą su steriliu, nepirogenišku, baltymus nesulaikančiu 0,2-0,22 mikronų vidiniu ar pritvirtinamu filtru, kurio paviršiaus plotas yra maždaug 10 cm².
- Pirmąją infuziją reikia sulašinti per 60 minučių. Jeigu ji buvo gerai toleruojama, kitas infuzijas galima sulašinti per 30 minučių.
- Kitų vaistinių preparatų negalima skirti kartu per tą pačią infuzinę sistemą.
- Tevimbra draudžiama į veną suleisti greitai arba boliusu.
- Tevimbra sudėtyje nėra konservantų. Nustatyta, kad paruoštas tirpalas chemiškai ir fiziškai išlieka stabilus iki 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. 24 valandų laikotarpis apima praskiesto tirpalo laikymą šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 20 valandų, sušildymui iki kambario temperatūros (25 °C ar žemesnės) reikalingą laiką ir laiką iki infuzijos pabaigos (4 valandų laikotarpį). Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą būtina suvartoti nedelsiant, nebent skiedimo metodas užtikrina mikrobiologinio užteršimo rizikos nebuvimą. Jeigu paruoštas infuzinis tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas.
- Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti.
- Nesuvartotą flakone likusią tirpalo dalį reikia išmesti.
- Infuzijos pabaigoje infuzinę sistemą būtina praplauti.
- Tevimbra flakonai, skirti tik vienkartiniam vartojimui.