

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tevimbra 100 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 10 mg tislelizumabi (*tislelizumabum*).

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg tislelizumabi (100 mg/10 ml).

Tislelizumab on Fc-konstrueeritud humaniseeritud immunoglobuliin G4 (IgG4) variantne monoklonaalne antikeha, mida toodetakse rekombinantsetes hiina hamstri munasarjarakkudes.

Teadaolevat toimet omav abiaine

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 0,069 mmol (ehk 1,6 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni kergelt veiklev, värvitu kuni kergelt kollakas lahus.

Lahuse pH on ligikaudu 6,5 ja osmolaalsus ligikaudu 270 kuni 330 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Söögitoru lamerakk-kartsinoom

Tevimbra monoterapiana on näidustatud mitteresetseeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise söögitoru lamerakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutel pärast eelnevat platinapõhist keemiaravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Tevimbraga peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst.

Annustamine

Tevimbra soovitatav annus on 200 mg manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord iga 3 nädala järel.

Ravi kestus

Patsiente tuleb Tevimbraga ravida kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Annuse edasilükkamine või ravi katkestamine (vt ka lõik 4.4)

Tevimbrat monoteraapiana kasutades ei ole annuse vähendamine soovitatav. Ravi Tevimbraga tuleb katkestada või lõpetada, nagu on näidatud tabelis 1.

Üksikasjalikud juhised immuunsusega seotud kõrvaltoimete käsitluseks on esitatud lõigus 4.4.

Tabel 1 Soovitused ravi muutmiseks Tevimbraga

Immuunsusega seotud kõrvaltoime	Raskus ¹	Tevimbraga ravi muutmine
Pneumoniit	2. raskusaste	Katkestada ravi ^{2,3}
	Korduv 2. raskusaste; 3. või 4. raskusaste	Ravi katkestada lõplikult ³
Hepatiit	ALAT või ASAT >3...8 x ULN või üldbilirubiin >1,5...3 x ULN	Katkestada ravi ^{2,3}
	ALAT või ASAT >8 x ULN või üldbilirubiin >3 x ULN	Ravi katkestada lõplikult ³
Lööve	3. raskusaste	Katkestada ravi ^{2,3}
	4. raskusaste	Ravi katkestada lõplikult ³
Rasked nahakõrvaltoimed	Kahtlustatavad rasked nahakõrvaltoimed, sealhulgas SJS või TEN	Katkestada ravi ^{2,3} Kahtlustatava SJS-i või TEN-i korral ei tohi jätkata enne, kui pärast vastava(te) eriarsti(de)ga konsulteerimist on SJS/TEN välistatud.
	Kinnitatud rasked nahakõrvaltoimed, sealhulgas SJS või TEN	Ravi katkestada lõplikult
Koliit	2. või 3. raskusaste	Katkestada ravi ^{2,3}
	Korduv 3. raskusaste; 4. raskusaste	Ravi katkestada lõplikult ³
Müosiit/rabdomüolüüs	2. või 3. raskusaste	Katkestada ravi ^{2,3}
	Korduv 3. raskusaste; 4. raskusaste	Ravi katkestada lõplikult ³
Hüpotüreosis	2., 3. või 4. raskusaste	Hüpotüreosisi korral võib kasutada asendusravi ilma ravi katkestamata.
Hüpertüreosis	3. või 4. raskusaste	Katkestada ravi ² 3. või 4. raskusastme korral, mis on paranenud ≤2. raskusastmeni ja püsib kilpnäärme funktsiooni pärssiva raviga kontrolli all, võib pärast kortikosteroidi järkjärgulist ärajätmist näidustuse olemasolul kaaluda ravi jätkamist Tevimbraga. Vastasel korral tuleb ravi lõpetada.
Neerupealiste puudulikkus	2. raskusaste	Kaaluda ravi katkestamist kuni HAR-i toime saavutamiseni.
	3. või 4. raskusaste	Katkestada ravi ³ 3. või 4. raskusastme korral, mis on paranenud ≤2. raskusastmeni ja püsib HAR-iga kontrolli all, võib pärast kortikosteroidi järkjärgulist ärajätmist näidustuse olemasolul kaaluda ravi jätkamist Tevimbraga. Vastasel korral tuleb ravi lõpetada. ³

Hüpfüsiit	2. raskusaste	Kaaluda ravi katkestamist kuni HAR-i toime saavutamiseni.
	3. või 4. raskusaste	Katkestada ravi ^{2,3} 3. või 4. raskusastme korral, mis on paranenud \leq 2. raskusastmeni ja püsib HAR-iga kontrolli all, võib pärast kortikosteroidi järkjärgulist ärajätmist näidustuse olemasolul kaaluda ravi jätkamist Tevimbraga. Vastasel korral tuleb ravi lõpetada. ³
1. tüüpi suhkurtõbi	\geq 3. raskusastme hüperglükeemiaga (glükoos >250 mg/dl või $>13,9$ mmol/l) või ketoatsidoosiga seotud 1. tüüpi suhkurtõbi	Katkestada ravi 3. või 4. raskusastme korral, mis on insuliinraviga paranenud \leq 2. raskusastmeni, võib pärast metaboolse kontrolli saavutamist näidustuse olemasolul kaaluda ravi jätkamist Tevimbraga. Vastasel korral tuleb ravi lõpetada.
Neerufunktsiooni häirega nefriit	2. raskusaste (kreatiniin $>1,5$ kuni $3 \times$ üle algväärtuse või $>1,5$ kuni $3 \times$ ULN)	Katkestada ravi ^{2,3}
	3. raskusaste (kreatiniin $>3 \times$ algväärtuse või $>3 \dots 6 \times$ ULN) või 4. raskusaste (kreatiniin $>6 \times$ ULN)	Ravi katkestada lõplikult ³
Müokardiit	2., 3. või 4. raskusaste	Ravi katkestada lõplikult ³
Neurotoksilisus	2. raskusaste	Katkestada ravi ^{2,3}
	3. või 4. raskusaste	Ravi katkestada lõplikult ³
Pankreatiit	3. raskusastme pankreatiit või seerumi amülaasi või lipaasi aktiivsuse suurenemise 3. või 4. raskusaste ($>2 \times$ ULN)	Katkestada ravi ^{2,3}
	4. raskusaste	Ravi katkestada lõplikult ³
Muud immuunsusega seotud kõrvaltoimed	3. raskusaste	Katkestada ravi ^{2,3}
	Korduv 3. raskusaste; 4. raskusaste	Ravi katkestada lõplikult ³
Muud ravimi kõrvaltoimed		
Infusiooniga seotud reaktsioonid	1. raskusaste	Kaaluda infusioonijärgsete reaktsioonide profülaktikaks premedikatsiooni kasutamist. Vähendada infusioonikiirust 50% võrra.
	2. raskusaste	Katkestada infusioon. Pärast reaktsiooni möödumist või vähenemist 1. raskusastmeni jätkata infusiooni ja vähendada infusioonikiirust 50% võrra.
	3. või 4. raskusaste	Ravi katkestada lõplikult
ALAT =alaniini aminotransferaas, ASAT = aspartaadi aminotransferaas, HAR = hormoonasendusravi, SJS = Stevensi-Johnsoni sündroom, TEN = toksiline epidermaalne nekrolüüs, ULN = normi ülempiir (<i>upper limit normal</i>)		
¹ Toksilisuse raskusastmed vastavad USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtse terminoloogia kriteeriumite versioonile 4.0 (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v4.0</i>). Hüpfüsiidi raskusaste vastab versioonile NCI-CTCAE v5.0. ² Pärast kortikosteroidi annuse järkjärgulist (vähemalt 1 kuu kestnud) vähendamist jätkata patsientidel, kelle kõrvaltoime täielikult või osaliselt (0 kuni 1. raskusaste) möödub. Ravi katkestada lõplikult, kui 12 nädala jooksul pärast ravi alustamist kortikosteroididega ei ole kõrvaltoime täielikult või osaliselt möödunud, või kui 12 nädala jooksul pärast ravi alustamist kortikosteroididega ei ole võimalik prednisooni annust vähendada ≤ 10 mg ööpäevas (või sellega võrdväärne). ³ Soovitatakse prednisooni algannuses $1 \dots 2$ mg/kg ööpäevas (või sellega võrdväärne), seejärel vähemalt 1-kuuline järkjärguline vähendamine annuseni ≤ 10 mg ööpäevas, välja arvatud pneumoniidi korral, kui soovitatav algannus on 2 kuni 4 mg/kg ööpäevas.		

Erirühmad

Lapsed

Tevimbra ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.8).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Andmed raske neerukahjustusega patsientide kohta on liiga piiratud, et oleks võimalik selle patsiendirühma kohta annustamissoovitusi anda (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta on liiga piiratud, et oleks võimalik selle patsiendirühma kohta annustamissoovitusi anda (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Tevimbra on ette nähtud ainult intravenoosseks kasutamiseks. Seda tuleb manustada infusioonina ega tohi manustada kiire intravenoosse süste ega boolussüstena. Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Esimene infusioon tuleb manustada 60 minuti jooksul. Kui see on hästi talutav, võib järgmised infusioonid manustada 30 minuti jooksul. Intravenoosseks infusiooniks tuleb kasutada infusioonisüsteemi, mille juurde kuulub või millele on lisatud steriilne, mittepürogeenne, valke vähesiduv 0,2- või 0,22-mikroniline filter.

Sama infusioonisüsteemi kaudu ei tohi samal ajal manustada teisi ravimeid ega seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Patsiendi kaart

Tevimbraga ravitavatele patsientidele peab andma patsiendi kaardi, milles on teave ravi ajal Tevimbraga tekkida võivate immuunsusega seotud kõrvaltoimete riski kohta (vt ka pakendi infoleht).

Ravimit määrav arst peab patsiendiga arutama ravi ajal Tevimbraga tekkida võivate immuunsusega seotud kõrvaltoimete riske.

Immuunsusega seotud kõrvaltoimed

Ravi ajal tislelizumabiga on teatatud immuunsusega seotud kõrvaltoimetest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest (vt lõik 4.8). Suurem osa juhtudest paranesid, kui tislelizumabi manustamine katkestati ning manustati kortikosteroidide ja/või kasutati toetavat ravi. Immuunsusega seotud kõrvaltoimetest on teatatud ka pärast tislelizumabi viimast annust. Immuunsusega seotud kõrvaltoimed võivad tekkida korraga rohkem kui ühes organsüsteemis.

Immuunsusega seotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb etioloogia kinnitamiseks või muude etioloogiliste põhjuste, sealhulgas infektsiooni välistamiseks tagada piisav hindamine. Sõltuvalt kõrvaltoime raskusest tuleb tislelizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroidide (vt lõik 4.2). Kliinilistest uuringutest saadud piiratud andmete alusel võib patsientidel, kellel ei saada immuunsusega seotud kõrvaltoimeid kortikosteroididega kontrolli alla, kaaluda muude süsteemsete immunosuppressantide manustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Kui kõrvaltoime raskusaste jõuab raskusastmeni ≤ 1 , tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist (vähemalt 1 kuu kestvat) vähendamist.

Immuunsusega seotud pneumoniit

Tislelizumabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsusega seotud pneumoniidist, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Kahtlustatava pneumoniidiga patsientidele tuleb teha radioloogiline uuring ja välistada nakkuslik või põhihaigusega seotud etioloogia.

Immuunsusega seotud pneumoniidiga patsientide ravi tuleb muuta soovitude järgi, mis on esitatud tabelis 1 (vt lõik 4.2).

Immuunsusega seotud hepatiit

Tislelizumabiga ravitud patsientidel on teatatud immuunsusega seotud hepatiidist, sealhulgas surmaga lõppenud juhud. Patsiente tuleb jälgida hepatiidi ja maksafunktsiooni muutustele viitavate nähtude ning sümptomite suhtes. Enne ravi algust ja perioodiliselt ravi ajal tuleb teha maksafunktsiooni analüüsid.

Immuunsusega seotud hepatiidiga patsientide ravi tuleb muuta soovitude järgi, mis on esitatud tabelis 1 (vt lõik 4.2).

Immuunsusega seotud nahareaktsioonid

Tislelizumabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsusega seotud nahalööbest või dermatiidist. Kahtlustatavate nahareaktsioonide korral tuleb patsiente jälgida ja välistada muud põhjused. Sõltuvalt nahareaktsiooni raskusest tuleb tislelizumabi manustamine edasi lükata või lõplikult lõpetada, nagu on soovitatud tabelis 1 (vt lõik 4.2).

Tislelizumabi saavatel patsientidel on teatatud rasketest nahakõrvaltoimetest, sealhulgas multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), mõned juhud lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida raskete nahakõrvaltoimete nähtude ja sümptomite (nt eelnähud, nagu palavik, gripilaadsed sümptomid, limaskesta kahjustused või progresseeruv nahalööve) suhtes ning välistada muud põhjused. Kahtlustatavate raskete nahakõrvaltoimete korral tuleb ravi tislelizumabiga katkestada ning patsient suunata seisundi hindamiseks ja raviks eriarsti juurde. Kui rasked nahakõrvaltoimed leiavad kinnitust, tuleb ravi tislelizumabiga püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Immuunsusega seotud koliit

Tislelizumabiga ravitavatel patsientidel on teatatud immuunsusega seotud koliidist, sageli koos kõhulahtisusega. Patsiente tuleb jälgida koliidi nähtude ja sümptomite suhtes. Välistada tuleb nakkused ja põhihaigusega seotud etioloogia.

Immuunsusega seotud koliidiga patsientide ravi tuleb muuta soovitude järgi, mis on esitatud tabelis 1 (vt lõik 4.2).

Immuunsusega seotud endokrinopaatiad

Tislelizumabiga ravitud patsientidel on teatatud immuunsusega seotud endokrinopaatiatest, sealhulgas kilpnäärmehäired, neerupealiste puudulikkus, hüpofüsiit ja 1. tüüpi suhkurtõbi. Sõltuvalt endokriinest häirest võivad need vajada toetavat ravi. Immuunsusega seotud endokrinopaatiate korral võib osutada vajalikuks pikaajaline hormoonasendusravi (HAR).

Immuunsusega seotud endokrinopaatiatega patsientide ravi tuleb muuta soovitude järgi, mis on esitatud tabelis 1 (vt lõik 4.2).

Kilpnäärmehäired

Tislelizumabiga ravitud patsientidel on teatatud kilpnäärme häiretest, sealhulgas türeoidiidist, hüpotüreosist ja hüpertüreosist. Patsientidel tuleb kontrollida kilpnäärmefunktsiooni (ravi alustades, regulaarselt ravi ajal ja kliinilise hindamise alusel olenevalt näidustusest) ning jälgida neid kilpnäärmehaiguste kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Hüpotüreosise korral võib kasutada HAR-i ilma ravi katkestamata ja kortikosteroidide manustamata. Hüpertüreosise korral võib kasutada sümptomaatilist ravi (vt lõik 4.2).

Neerupealiste puudulikkus

Tislelizumabiga ravitud patsientidel on teatatud neerupealiste puudulikkusest. Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse nähtude ja sümptomite suhtes. Kaaluda tuleb neerupealiste funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist. Kliinilise näidustuse korral tuleb manustada kortikosteroidide ja HAR-i (vt lõik 4.2).

Hüpofüsiit

Tislelizumabiga ravitud patsientidel on teatatud hüpofüsiidist. Patsiente tuleb jälgida hüpofüsiidi/hüpopituitarismi nähtude ja sümptomite suhtes. Kaaluda tuleb hüpofüüsi funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist. Kliinilise näidustuse korral tuleb manustada kortikosteroidide ja HAR-i (vt lõik 4.2).

1. tüüpi suhkurtõbi

Tislelizumabiga ravitud patsientidel on teatatud 1. tüüpi suhkurtõvest, sealhulgas diabeetilisest ketoatsidoosist. Patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia ning diabeedi muude nähtude ja sümptomite suhtes. 1. tüüpi suhkurtõve korral tuleb manustada insuliini. Patsientidel, kellel on raske hüperglükeemia või ketoatsidoos (≥ 3 . raskusaste), tuleb tislelizumabi manustamine edasi lükata ja manustada hüperglükeemia vastast ravi (vt lõik 4.2). Ravi tislelizumabiga võib jätkata siis, kui on saavutatud metaboolne kontroll.

Kaasuva neerufunktsiooni häirega immuunsusega seotud nefriit

Tislelizumabiga ravitud patsientidel on teatatud kaasuva neerufunktsiooni häirega immuunsusega seotud nefriidist. Patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni muutuste suhtes (kreatiniinisalduse suurenemine seerumis) ning välistada muud neerufunktsiooni häirete põhjused.

Kaasuva neerufunktsiooni häirega immuunsusega seotud nefriidiga patsientide ravi tuleb muuta soovitude järgi, mis on esitatud tabelis 1 (vt lõik 4.2).

Muud immuunsusega seotud kõrvaltoimed

Muud kliiniliselt olulised immuunsusega seotud kõrvaltoimed, millest tislelizumabiga seoses teatati: müosiit, müokardiit, artriit, reumaatiline polümüalgia, perikardiit ja Guillaini-Barré sündroom (vt lõik 4.8).

Muude immuunsusega seotud kõrvaltoimetega patsientide ravi tuleb muuta soovitude järgi, mis on esitatud tabelis 1 (vt lõik 4.2).

Soliidorgani siiriku äratõukereaktsioon

Pärast PD-1 inhibiitorite turuletoomist on nendega ravitud patsientidel teatatud soliidorgani siiriku äratõukereaktsioonist. Ravi tislelizumabiga võib siiratud soliidorganiga patsientidel suurendada siiratud elundi äratõukereaktsiooni riski. Nendel patsientidel tuleb kaaluda tislelizumabiga ravimise kasulikkust võrreldes võimaliku elundi äratõukereaktsiooni tekkeriskiga.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Tevimbrat ainsa ravimina saanud patsientidel on teatatud rasketest (3. või kõrgem raskusaste) infusiooniga seotud reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes.

Infusiooniga seotud reaktsioone tuleb käsitleda tabelis 1 esitatud soovitude järgi (vt lõik 4.2).

Kliinilistest uuringutest välja jäetud patsiendid

Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kes vastasid ükskõik millisele järgmistest tingimustest: üldseisund ECOG skoori järgi 2 või rohkem; aktiivsed peaju- või leptomeningeaalsed metastaasid; aktiivne autoimmuunhaigus või retsidiveeruda võiv autoimmuunhaigus anamneesis; mis tahes haigus, mille tõttu oli 14 päeva jooksul enne uuringuravi vajalik süsteemne ravi kas kortikosteroididega (prednisoon >10 mg ööpäevas või sellega võrdväärne) või muude immunosupressantidega; aktiivne või ravimata HIV; ravimata B-hepatiidi või C-hepatiidi kandjad; interstitsiaalne kopsuhaigus anamneesis; 14 päeva jooksul enne uuringuravi manustatud elusvaktsiin; 14 päeva jooksul enne uuringuravi süsteemset ravi vajanud infektsioon; anamneesis raske ülitundlikkus mõne muu monoklonaalse antikeha suhtes. Andmete puudumise tõttu tuleb tislelizumabi nendes patsiendirühmades kasutada ettevaatusega ja pärast võimaliku kasu/riski hoolikat kaalumist igal üksikjuhul.

Piiratud naatriumisaldusega dieedil olevad patsiendid

Ravim sisaldab 0,069 mmol (ehk 1,6 mg) naatriumi ühes milliliitris. Ravim sisaldab 16 mg naatriumi ühes 10 ml viaalis, mis on võrdne 0,8%-ga WHO soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o. 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tislelizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis eritub vereringest katabolismi teel. Sellisel kujul ei ole farmakokineetiliste koostoimete ametlikke uuringuid läbi viidud. Kuna monoklonaalsed antikehad ei metaboliseeru tsütokroom P450 (CYP) ensüümide ega muude raviaineid metaboliseerivate ensüümide vahendusel, siis ei ole neid ensüüme inhibeerivate või indutseerivate samal ajal manustatavate ravimpreparaatide mõju tislelizumabi farmakokineetikale oodata.

Enne ravi alustamist tislelizumabiga tuleb vältida süsteemsete kortikosteroidide ja muude immunosupressantide kasutamist, välja arvatud süsteemsete kortikosteroidide füsioloogilised annused (prednisoon ≤10 mg ööpäevas või selle ekvivalent), sest need võivad mõjutada tislelizumabi farmakodünaamilist toimet ja efektiivsust. Kuid pärast ravi alustamist tislelizumabiga võib süsteemseid kortikosteroide ja muid immunosupressante kasutada immuunsusega seotud kõrvaltoimete raviks (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon

Tislelizumabi ei tohi kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi tislelizumabiga. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast tislelizumabi annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (meetodid, millega rasestumismäär on alla 1%).

Rasedus

Tevimbra kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Toimemehhanismi alusel võib raseduse ajal kasutatud tislelizumab põhjustada kahjulikku toimet lootele.

Reproduktsiooniuringuid loomadel ei ole tislelizumabiga läbi viidud. Hiire tiinusudel on aga leitud, et PD-1/PD-L1 signaaliülekanne blokaad vähendab loote taluvust ja selle tulemusel sageneb loodete hukkumine.

Teadaolevalt läbib inimese IgG4 (immunoglobuliinid) platsentaarbarjääri. Seega võib IgG4 teisend tislelizumab potentsiaalselt kanduda emalt üle arenevale lootele. Naisi tuleb nõustada võimaliku riski osas lootele.

Tislelizumabi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi tislelizumabiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas tislelizumab eritub rinnapiima. Ei ole teada ka selle toimed rinnapiima saavale vastsündinule/imikule ning piima tekkele.

Kuna Tevimbra võib rinnapiima saavatel vastsündinutel/imikutel põhjustada tõsiseid ravimi kõrvaltoimeid, tuleb naistele öelda, et nad ei tohi ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast Tevimbra viimast annust imetada.

Fertiilsus

Kliinilised andmed tislelizumabi võimalike toimete kohta fertiilsusele puuduvad. Tislelizumabiga ei ole läbi viidud reproduktsiooni- ega arengutoksilisuse uuringuid. Kolmekuulise korduvannuste toksilisuse uuringu põhjal ei avaldanud tislelizumab, mida manustati 13 nädala jooksul annustes 3, 10 või 30 mg/kg iga 2 nädala järel (manustatud 7 annust), makaakidel (*Cynomolgus*) märkimisväärset toimet isas- ega emasloomade sigimiselunditele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tevimbra mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mõnel patsiendil on pärast tislelizumabi manustamist teatatud väsimusest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Tislelizumabi monoteerapiana kasutamise ohutus põhineb mitut tüüpi tuumoritega 1534 patsiendi koondandmetel, kes kasutasid 200 mg tislelizumabi iga kolme nädala järel. Kõige sagedasem kõrvaltoime oli aneemia (29,2%). Kõige sagedasemad 3./4. raskusastme kõrvaltoimed olid aneemia (5,0%) ja pneumoonia (4,2%). 1,17%-l patsientidest tekkisid surmaga lõppenud kõrvaltoimed. Surmaga lõppenud kõrvaltoimed olid pneumoonia (0,78%), hepatiit (0,13%), pneumoniit (0,07%), düspnoe (0,07%), isu langus (0,07%) ja trombotsütopeenia (0,07%). 1534 patsiendist 40,1% said ravi tislelizumabiga kauem kui 6 kuud ning 22,2% kauem kui 12 kuud.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Tevimbrat monoteeraapiana saanud patsientide (n=1534) koondandmetes registreeritud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 2. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Tevimbra kõrvaltoimed monoteeraapiana kasutades (n=1534)

Kõrvaltoimed	Esinemissageduse kategooria (kõik raskusastmed)
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Pneumoonia ¹	Sage*
Vere- ja lümfisüsteemi häired	
Aneemia ²	Väga sage
Trombotsütopeenia ³	Sage*
Neutropeenia ⁴	Sage
Lümfopeenia ⁵	Sage
Endokriinsüsteemi häired	
Hüpotüreos ⁶	Väga sage
Hüpertüreos ⁷	Sage
Türeoidiit ⁸	Sage
Neerupealiste puudulikkus ⁹	Aeg-ajalt
Hüpofüsiit ¹⁰	Harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Hüperglükeemia ¹¹	Sage
Hüponatreemia ¹²	Sage
Hüpokaleemia ¹³	Sage
Suhkurtõbi ¹⁴	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	
Guillaini-Barré sündroom	Aeg-ajalt**
Silma kahjustused	
Uveit ¹⁵	Aeg-ajalt
Südame häired	
Müokardiit ¹⁶	Aeg-ajalt
Perikardiit	Harv
Veresoonte häired	
Hüpertensioon ¹⁷	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Köha	Väga sage
Düspnoe	Sage*
Pneumoniit ¹⁸	Sage*
Seedetrakti häired	
Iiveldus	Sage
Kõhulahtisus ¹⁹	Sage
Stomatiit ²⁰	Sage
Pankreatiit ²¹	Aeg-ajalt
Koliit ²²	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired	
Hepatiit ²³	Sage*

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Lööve ²⁴	Väga sage
Sügelus	Väga sage
Rasked nahareaktsioonid ²⁵	Harv
Stevensi-Johnsoni sündroom ²⁶	Teadmata
Toksiline epidermaalne nekrolüüs ²⁶	Teadmata*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Artralgia	Sage
Müalgia	Sage
Müosiit ²⁷	Aeg-ajalt
Artriit ²⁸	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	
Nefriit ²⁹	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väsimus ³⁰	Väga sage
Isu langus	Väga sage*
Uuringud	
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage
Bilirubiinisalduse suurenemine veres ³¹	Väga sage
Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Sage
Kreatiniini sisalduse suurenemine veres	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Infusiooniga seotud reaktsioonid ³²	Aeg-ajalt
¹ Pneumoonia hõlmab järgmisi eelistermineid: pneumoonia, alumiste hingamisteede infektsioon, alumiste hingamisteede bakteriaalne infektsioon, bakteriaalne pneumoonia, seen-pneumoonia ja <i>pneumocystis jirovecii</i> -pneumoonia. ² Aneemia hõlmab järgmisi eelistermineid: aneemia ja hemoglobiini taseme langus. ³ Trombotsütopeenia sisaldab järgmisi eelistermineid: trombotsütopeenia ja trombotsüütide arvu vähesus. ⁴ Neutropeenia sisaldab järgmisi eelistermineid: neutropeenia ja neutrofiilide arvu vähesus. ⁵ Lümfopeenia sisaldab järgmisi eelistermineid: lümfopeenia, lümfotsüütide arvu vähesus ja lümfotsüütide protsentuaalse hulga langus. ⁶ Hüpotüreos hõlmab: hüpotüreos, vaba türoksiini vähenemine, vaba trijoodtüroniini vähenemine, trijoodtüroniini vähenemine, primaarne hüpotüreos ja türoksiini vähenemine. ⁷ Hüpertüreos hõlmab järgmisi eelistermineid: hüpertüreos, kilpnääret stimuleeriva hormooni vähenemine veres, vaba trijoodtüroniini sisalduse suurenemine, vaba türoksiini sisalduse suurenemine, türoksiinisalduse suurenemine ja trijoodtüroniini sisalduse suurenemine. ⁸ Türeoidiit hõlmab järgmisi eelistermineid: türeoidiit, autoimmuuntüreoidiit ja alaäge türeoidiit. ⁹ Neerupealiste puudulikkus hõlmab järgmisi eelistermineid: neerupealiste puudulikkus ja sekundaarne adrenokortikaalne puudulikkus. ¹⁰ Hüpofüsiit hõlmab järgmist eelisterminet: hüpopituitarism. ¹¹ Hüperglükeemia hõlmab järgmisi eelistermineid: hüperglükeemia ja vere glükoosisalduse suurenemine. ¹² Hüponatreemia hõlmab järgmisi eelistermineid: hüponatreemia ja naatriumi sisalduse vähenemine veres. ¹³ Hüpokaleemia hõlmab järgmisi eelistermineid: hüpokaleemia ja kaaliumi sisalduse vähenemine veres. ¹⁴ Suhkurtõbi hõlmab järgmisi eelistermineid: <i>diabetes mellitus</i> , 1. tüüpi suhkurtõbi ja latentne autoimmuunne diabeet täiskasvanutel. ¹⁵ Uveit hõlmab järgmisi eelistermineid: uveit ja iriit. ¹⁶ Müokardiit hõlmab järgmisi eelistermineid: müokardiit, immuunvahendatud müokardiit ja autoimmuunne müokardiit. ¹⁷ Hüpertensioon hõlmab järgmisi eelistermineid: hüpertensioon, tõusnud vererõhk ja essentsiaalne hüpertensioon. ¹⁸ Pneumoniit hõlmab järgmisi eelistermineid: pneumoniit, immuunvahendatud kopsuhaigus, interstitsiaalne kopsuhaigus ja organiseeruv pneumoonia. ¹⁹ Kõhulahtisus hõlmab järgmisi eelistermineid: kõhulahtisus ja sage roojamine. ²⁰ Stomatiit hõlmab järgmisi eelistermineid: stomatiit, suu limaskesta haavandumine ja aftoossed haavandid.	

21	Pankreatiit hõlmab järgmisi eelistermineid: amülaasisisalduse suurenemine, lipaasisisalduse suurenemine, pankreatiit ja äge pankreatiit.
22	Koliit hõlmab järgmisi eelistermineid: koliit ja immuunvahendatud enterokoliit.
23	Hepatiit hõlmab järgmisi eelistermineid: hepatiit, maksafunktsiooni häired, immuunvahendatud hepatiit, maksakahjustus ja autoimmuunne hepatiit.
24	Lööve hõlmab järgmisi eelistermineid: lööve, makulopapuloosne lööve, ekseem, erütematoosne lööve, dermatiit, allergiline dermatiit, papuloosne lööve, urtikaaria, erüteem, naha ekfoliatsioon, ravimilööve, makulaarne lööve, psoriaas, pustuloosne lööve, aknetoiline dermatiit, kihelev lööve, lihhenoidne keratoos, käelaba dermatiit, immuunvahendatud dermatiit, follikulaarne lööve, äge febrilne neutrofiilne dermatoos, nodoosne erüteem ja pemfigoid.
25	Raske nahareaktsioon hõlmab multiformset erüteemi.
26	Turuletulekujärgsed kogemused.
27	Müosiit hõlmab järgmisi eelistermineid: müosiit ja immuunvahendatud müosiit.
28	Artriit hõlmab järgmisi eelistermineid: artriit ja immuunvahendatud artriit.
29	Nefriit hõlmab järgmisi eelistermineid: nefriit, fokaal-segmentaalne glomeruloskleroos ja immuunvahendatud nefriit.
30	Väsimus hõlmab järgmisi eelistermineid: väsimus, asteenia, halb enesetunne ja letargia.
31	Vere bilirubiinisalduse suurenemine hõlmab järgmisi eelistermineid: vere bilirubiinisalduse suurenemine, konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine, konjugeerimata bilirubiini sisalduse suurenemine veres ja hüperbilirubineemia.
32	Infusiooniga seotud reaktsioon hõlmab järgmisi eelistermineid: infusiooniga seotud reaktsioon ja infusiooniga seotud ülitundlikkusreaktsioon.
	*sealhulgas surmaga lõppenud juhud
	**esinemissagedus põhineb uuringutel, milles ei kasutatud monoteeraapiat

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Allpool toodud andmed peegeldavad kliinilistest uuringutest saadud teavet monoteeraapiana kasutatud tislelizumabi märkimisväärsete kõrvaltoimete kohta.

Immuunsusega seotud pneumoniit

Immuunsusega seotud pneumoniit tekkis 4,3%-l tislelizumabi monoteeraapiana saanud patsientidest, sealhulgas juhud raskusega 1. raskusaste (0,3%), 2. raskusaste (2,0%), 3. raskusaste (1,5%), 4. raskusaste (0,3%) ja 5. raskusaste (0,2%).

Mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 3,2 kuud (vahemik: 1,0 päeva...16,5 kuud) ja mediaanne kestus ilmnemisest kuni lahenemiseni oli 6,1 kuud (vahemik: 1,0+ päeva...22,8+ kuud). + tähistab tsenseeritud väärtust analüüsi ajaks lahenemata kõrvaltoimete kohta. Tislelizumab jäeti lõplikult ära 1,8%-l patsientidest ja ravi tislelizumabiga katkestati 1,8%-l patsientidest. Pneumoniit lahenes 45,5%-l patsientidest.

Tislelizumabi monoteeraapiana saanud patsientidest esines pneumoniit sagedamini varasemat rindkere piirkonna kiiritusravi saanud patsientidel (6,3%) võrreldes patsientidega, kes ei olnud seda saanud (2,8%).

Immuunsusega seotud hepatiit

Immuunsusega seotud hepatiit tekkis 1,7%-l tislelizumabi monoteeraapiana saanud patsientidest, sealhulgas juhud raskusega 1. raskusaste (0,1%), 2. raskusaste (0,5%), 3. raskusaste (0,9%), 4. raskusaste (0,1%) ja 5. raskusaste (0,1%).

Mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 31,0 päeva (vahemik: 8,0 päeva...13,1 kuud) ja mediaanne kestus ilmnemisest kuni lahenemiseni oli 2,0 kuud (vahemik: 1,0 päeva...37,9+ kuud). + tähistab tsenseeritud väärtust analüüsi ajaks lahenemata kõrvaltoimete kohta. Immuunsusega seotud hepatiidi tõttu jäeti tislelizumab lõplikult ära 0,4%-l patsientidest ja ravi tislelizumabiga katkestati 1,0%-l patsientidest. Hepatiit lahenes 50,0%-l patsientidest.

Immuunsusega seotud nahareaktsioonid

Immuunsusega seotud nahakõrvaltoimed tekkisid 1,8%-l tislelizumabi monoterapiiana saanud patsientidest, sealhulgas juhud raskusega 1. raskusaste (0,4%), 2. raskusaste (0,8%), 3. raskusaste (0,3%) ja 4. raskusaste (0,3%).

Mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 2,5 kuud (vahemik: 7,0 päeva...11,6 kuud). Mediaanne kestus ilmnemisest kuni lahenemiseni oli 11,4 kuud (vahemik: 4,0 päeva...34,0+ kuud). + tähistab tsenseeritud väärtust analüüsi ajaks lahenemata kõrvaltoimete kohta. Tislelizumab jäeti lõplikult ära 0,3%-l patsientidest ja ravi tislelizumabiga katkestati 0,5%-l patsientidest. Nahareaktsioonid lahenesid 51,9%-l patsientidest.

Turuletulekujärgselt on teatatud Stevensi-Johnsoni ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhtudest, millest mõned lõppesid surmaga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Immuunsusega seotud koliit

Immuunsusega seotud koliit tekkis 0,7%-l tislelizumabi monoterapiiana saanud patsientidest, sealhulgas juhud raskusega 2. raskusaste (0,6%) ja 3. raskusaste (0,1%).

Mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 6,0 kuud (vahemik: 12,0 päeva...14,4 kuud) ja mediaanne kestus ilmnemisest kuni lahenemiseni oli 28,0 kuud (vahemik: 9,0 päeva...3,6 kuud). Tislelizumabi ei jäetud lõplikult ära ühelgi patsiendil ja ravi tislelizumabiga katkestati 0,6%-l patsientidest. Koliit lahenes 81,8%-l patsientidest.

Immuunsusega seotud müosiit/rabdomüolüüs

Immuunsusega seotud müosiit/rabdomüolüüs tekkis 0,9%-l tislelizumabi monoterapiiana saanud patsientidest, sealhulgas juhud raskusega 1. raskusaste (0,2%), 2. raskusaste (0,3%), 3. raskusaste (0,3%) ja 4. raskusaste (0,1%).

Mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 1,8 kuud (vahemik: 15,0 päeva...17,6 kuud) ja mediaanne kestus ilmnemisest kuni lahenemiseni oli 2,1 kuud (vahemik: 5,0 päeva...11,2+ kuud). + tähistab tsenseeritud väärtust analüüsi ajaks lahenemata kõrvaltoimete kohta. Tislelizumab jäeti lõplikult ära 0,2%-l patsientidest ja ravi tislelizumabiga katkestati 0,7%-l patsientidest. Müosiit/rabdomüolüüs lahenes 57,1%-l patsientidest.

Immuunsusega seotud endokrinopaatiad

Kilpnäärmehäired

Hüpotüreosis:

Hüpotüreosis tekkis 7,6%-l tislelizumabi monoterapiiana saanud patsientidest, sealhulgas juhud raskusega 1. raskusaste (1,4%), 2. raskusaste (6,1%) ja 4. raskusaste (0,1%).

Mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 3,7 kuud (vahemik: 0 päeva...16,6 kuud) ja mediaanne kestus ilmnemisest kuni lahenemiseni oli 15,2 kuud (vahemik: 12,0 päeva...28,6+ kuud). + tähistab tsenseeritud väärtust analüüsi ajaks lahenemata kõrvaltoimete kohta. Tislelizumabi ei jäetud lõplikult ära ühelgi patsiendil ja ravi tislelizumabiga katkestati 0,4%-l patsientidest. Hüpotüreosis lahenes 31,9%-l patsientidest.

Hüpertüreosis:

Hüpertüreosis tekkis 0,6%-l tislelizumabi monoterapiiana saanud patsientidest, sealhulgas juhud raskusega 1. raskusaste (0,1%) ja 2. raskusaste (0,3%).

Mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 31,0 päeva (vahemik: 19,0 päeva...14,5 kuud). Mediaanne kestus ilmnemisest kuni lahenemiseni oli 1,4 kuud (vahemik: 22,0 päeva...4,0+ kuud). + tähistab tsenseeritud väärtust analüüsi ajaks lahenemata kõrvaltoimete kohta. Tislelizumab jäeti lõplikult ära 0,1%-l patsientidest ja ravi tislelizumabiga ei katkestatud ühelgi patsiendil. Hüpertüreosis lahenes 80,0%-l patsientidest.

Türoidiit:

Türoidiit tekkis 0,8%-l tislelizumabi monoterapiiana saanud patsientidest, sealhulgas juhud raskusega 1. raskusaste (0,2%) ja 2. raskusaste (0,6%).

Mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 2,0 kuud (vahemik: 20,0 päeva...20,6 kuud). Mediaanne kestus ilmnemisest kuni lahenemiseni ei olnud hinnatav hetkel olemasolevate andmete põhjal (vahemik: 22,0 päeva...23,1+ kuud). + tähistab tsenseeritud väärtust analüüsi ajaks lahenemata kõrvaltoimete kohta. Tislelizumabi ei jäetud lõplikult ära ühelgi patsiendil ja ravi tislelizumabiga katkestati 0,1%-l patsientidest. Türoidiit lahenes 16,7%-l patsientidest.

Neerupealiste puudulikkus

Neerupealiste puudulikkus tekkis 0,3%-l tislelizumabi monoterapiiana saanud patsientidest, sealhulgas juhud raskusega 2. raskusaste (0,1%), 3. raskusaste (0,1%) ja 4. raskusaste (0,1%).

Mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 3,1 kuud (vahemik: 1,3...11,6 kuud). Praegu olemasolevate andmete põhjal ei olnud mediaanne kestus ilmnemisest kuni lahenemiseni hinnatav (vahemik: 1,0...6,5+ kuud). + tähistab tsenseeritud väärtust analüüsi ajaks lahenemata kõrvaltoimete kohta. Tislelizumabi ei jäetud lõplikult ära ühelgi patsiendil ja ravi tislelizumabiga katkestati 0,2%-l patsientidest. Neerupealiste puudulikkus lahenes 25,0%-l patsientidest.

Hüpopituitarism

Hüpopituitarism (2. raskusaste) tekkis 0,1%-l tislelizumabi monoterapiiana saanud patsientidest.

1. tüüpi suhkurtõbi

1. tüüpi suhkurtõbi tekkis 0,4%-l tislelizumabi monoterapiiana saanud patsientidest, sealhulgas juhud raskusega 1. raskusaste (0,1%) ja 3. raskusaste (0,3%).

Mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 2,5 kuud (vahemik: 33,0 päeva...13,8 kuud). Mediaanne kestus ilmnemisest kuni lahenemiseni ei olnud hinnatav hetkel olemasolevate andmete põhjal (vahemik: 4,0 päeva...19,9+ kuud). + tähistab tsenseeritud väärtust analüüsi ajaks lahenemata kõrvaltoimete kohta. Tislelizumab jäeti lõplikult ära 0,1%-l patsientidest ja ravi tislelizumabiga katkestati 0,1%-l patsientidest. 1. tüüpi suhkurtõbi lahenes 16,7%-l patsientidest.

Immuunsusega seotud nefriit ja neerufunktsiooni häired

Immuunsusega seotud nefriit ja neerufunktsiooni häired tekkisid 0,7%-l tislelizumabi monoterapiiana saanud patsientidest, sealhulgas juhud raskusega 2. Raskusaste (0,3%), 3. Raskusaste (0,2%), 4. Raskusaste (0,1%) ja 5. Raskusaste (0,1%).

Mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 1,2 kuud (vahemik: 3,0 päeva...5,8 kuud). Mediaanne kestus ilmnemisest kuni lahenemiseni oli 1,9 kuud (vahemik: 3,0+ päeva...16,2+ kuud). + tähistab tsenseeritud väärtust analüüsi ajaks lahenemata kõrvaltoimete kohta. Tislelizumab jäeti lõplikult ära 0,3%-l patsientidest ja ravi tislelizumabiga katkestati 0,2%-l patsientidest. Immuunsusega seotud nefriit ja neerufunktsiooni häired lahenesid 50,0%-l patsientidest.

Immuunsusega seotud müokardiit

Immuunsusega seotud müokardiit tekkis 0,5%-l tislelizumabi monoterapiiana saanud patsientidest, sealhulgas juhud raskusega 1. raskusaste (0,1%), 2. raskusaste (0,1%), 3. raskusaste (0,2%) ja 4. raskusaste (0,1%).

Mediaanne aeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 1,6 kuud (vahemik: 14,0 päeva...6,1 kuud) ja mediaanne kestus ilmnemisest kuni lahenemiseni oli 5,1 kuud (vahemik: 4,0 päeva...7,6 kuud). Tislelizumab jäeti lõplikult ära 0,3%-l patsientidest ja ravi tislelizumabiga katkestati 0,2%-l patsientidest. Müokardiit lahenes 57,1%-l patsientidest.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioonid tekkisid 3,5%-l tislelizumabi monoterapiiana saanud patsientidest, sealhulgas juhud raskusega 3. raskusaste (0,3%). Tislelizumab jäeti lõplikult ära 0,1%-l patsientidest ja ravi tislelizumabiga katkestati 0,5%-l patsientidest.

Laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Tislelizumabi monoterapiiana saanud patsientide seas oli nende patsientide osakaal, kellel uuringueelsega võrreldes toimus laboratoorsete näitajate nihe 3. või 4. raskusastme kõrvalekalleteni, järgmine: suurenenud hemoglobiinisaldus 0,1%, vähenenud hemoglobiinisaldus 4,4%, vähenenud leukotsüütide arv 0,9%, vähenenud lümfotsüütide arv 8,5%, vähenenud neutrofiilide arv 1,7%, vähenenud trombotsüütide arv 1,1%,alaniini aminotransferaasi suurenenud aktiivsus 2,0%, vähenenud albumiinisaldus 0,4%, suurenenud aluselise fosfataasi aktiivsus 2,3%, aspartaadi aminotransferaasi suurenenud aktiivsus 3,2%, suurenenud bilirubiinisaldus 2,2%, kreatiini kinaasi suurenenud aktiivsus 2,0%, suurenenud kreatiniinisaldus 0,9%, suurenenud kaaliumisisaldus 0,9%, vähenenud kaaliumisisaldus 2,2%, suurenenud naatriumisisaldus 0,1%, vähenenud naatriumisisaldus 5,7%.

Immunogeensus

Ravimivastaste antikehade (*antidrug antibody*, ADA) suhtes olid hinnatavad 1916 patsienti, keda raviti soovitatava annusega 200 mg üks kord iga 3 nädala järel. Neist 18,3% olid ravi ajal tekkinud ravimivastaste antikehade suhtes positiivsed; neutraliseerivad antikehad (NAb) tuvastati 0,9%-l patsientidest. Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et ADA staatus oli kliirensi statistiliselt oluline kovariant; kuid ravi ajal tekkinud tislelizumabivastaste antikehade olemasolu ei paista farmakokineetikale ega efektiivsusele kliiniliselt olulist mõju avaldavat.

ADA suhtes hinnatavate patsientide hulgas on vastavalt ADA-positiivsete patsientide ja ADA-negatiivse populatsiooni puhul täheldatud järgmisi kõrvaltoimete esinemissagedusi: ≥ 3 astme kõrvaltoimed 50,9% vs 39,3%, tõsised kõrvalnähud (SAE) 37,1% vs 29,7%, ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimed 10,8% vs 10,2%. Patsientidel, kellel tekkisid raviga seotud ADA-d, olid algtasemel üldiselt kehvemad haigusnähud ja madalam hinnang tervisele, mis võib segada ohutusanalüüsi tõlgendamist. Saadaolevatele andmetele põhinedes ei saa teha kindlaid järeldusi ravimi kõrvaltoimete esinemise võimaliku mustri kohta.

Eakad

Tislelizumabiga monoterapiat saavate <65-aastaste ja 65...74-aastaste patsientide vahel ei täheldatud ohutuses üldisi erinevusi. Andmed 75-aastaste ja vanemate patsientide kohta on liiga piiratud, et selle populatsiooni kohta järeldusi teha.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed tislelizumabi üleannustamise kohta puuduvad. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida ravimi kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning viivitamata alustada sobiva sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FF09

Toimemehhanism

Tislelizumab on humaniseeritud immunoglobuliin G4 (IgG4) variantne PD-1 vastane monoklonaalne antikeha, mis seondub inimese PD-1 ekstratsellulaarse domeeniga. *In vitro* rakupõhistes katsetes blokeerib see konkureerivalt nii PD-L1 kui ka PD-L2 seondumist, pärssides PD-1-vahendatud negatiivset signaaliülekanne ja võimendades T-rakkude funktsionaalset aktiivsust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Söögitoru lamerakk-kartsinoom

BGB-A317-302

Uuring BGB-A317-302 oli randomiseeritud kontrolliga avatud üleilmne III faasi uuring, milles võrreldi tislelizumabi ja keemiaravi efektiivsust patsientidel, kellel on mitteresetseeritav retsidiveeruv lokaalselt levinud või metastaatiline söögitoru lamerakk-kartsinoom, mis oli eelneva süsteemse ravi ajal või pärast seda progresseerunud. Patsiendid kaasati uuringusse hoolimata kasvaja PD-L1 ekspressiooni astmest. Võimaluse korral analüüsiti tagasivaateliselt säilitatud/värskeid kasvajakoeproove PD-L1 ekspressiooni suhtes. PD-L1 ekspressiooni hinnati kesklaboris, kasutades Ventana PD-L1 (SP263) analüüsimeetodit, mis tuvastas PD-L1 värvumise nii kasvajarakkudes kui ka kasvajaga seotud immuunrakkudes.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid eelnevalt saanud raviks PD-1 vastast inhibiitorit ning patsiendid, kellel oli tuumor levinud söögitoruga vahetult kokkupuutuvatesse elunditesse (nt aorti või hingamisteedesse).

Randomiseerimine stratifitseeriti geograafiliste piirkondade (Aasia [v.a Jaapan] *versus* Jaapan *versus* USA/EL), ECOG PS (0 *versus* 1) ja uuringuarsti valitud keemiaravimi (*investigator choice of chemotherapy*, ICC) järgi (paklitakseel *versus* dotsetakseel *versus* irinotekaan). Uuringuarst määras valitud keemiaravimi enne randomiseerimist.

Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama tislelizumabi 200 mg iga 3 nädala järel või uuringuarsti valitud keemiaravimit, mis valiti allpool loetletute seast, kõiki ravimeid manustati intravenoosselt:

- paklitakseel 135...175 mg/m² 1. päeval, manustatuna iga 3 nädala järel (ka iganädalase skeemiga annustes 80...100 mg/m², kui see oli kooskõlas kohalike ja/või riigispetsiifiliste ravistandardi juhustega), või
- dotsetakseel 75 mg/m² 1. päeval, manustatuna iga 3 nädala järel, või
- irinotekaan 125 mg/m² 1. ja 8. päeval, manustatuna iga 3 nädala järel.

Patsiente raviti Tevimbraga või ühega uuringuarsti valitud keemiaravimitest kuni haiguse progresseerumiseni, mida hindas RECIST-i versiooni 1.1 järgi uuringuarst, või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Esimese 6 kuu jooksul hinnati kasvajat iga 6 nädala järel ja seejärel iga 9 nädala järel.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*overall survival*, OS) ravikavatsuslikus (*intent-to-treat*, ITT) rühmas. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus PD-L1-positiivses analüüsirühmas (visuaalselt hinnatud kombineeritud positiivse skooriga PD-L1 skoor, praegu tuntud kui TAP skoor (*Tumour Area Positive Score*, tuumori ala positiivsuse skoor) [PD-L1 skoor] $\geq 10\%$), objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DoR) uuringuarsti hinnangul RECIST v1.1 järgi.

Kokku kaasati 512 patsienti, kes randomiseeriti saama tislelizumabi (n = 256) või uuringuarsti valitud keemiaravimit (n = 256; paklitakseel [n = 85], dotsetakseel [n = 53] või irinotekaan [n = 118]). 512 patsiendist 142-l (27,7%) oli söögitoru lamerakk-kartsinoom PD-L1 skooriga $\geq 10\%$, 222-l (43,4%) oli söögitoru lamerakk-kartsinoom PD-L1 skooriga $< 10\%$ ja 148-l (28,9%) oli ravieelne PD-L1 staatus teadmata.

Uuringupopulatsiooni ravieelsed karakteristikud olid järgmised: mediaanne vanus 62 aastat (vahemik: 35...86), 37,9% vanuses 65 aastat või rohkem; 84% mehed; 19% europiidid ja 80% Aasia päritolu; 25% ECOG skoor 0 ja 75% ECOG skoor 1. 95%-l uuringupopulatsioonist oli uuringuga liitumise ajal metastaatiline haigus. Kõik patsiendid olid saanud vähemalt ühte eelnevat vähivastast keemiaravi, mis 97%-l patsientidest oli plaatinapõhine kombineeritud keemiaravi.

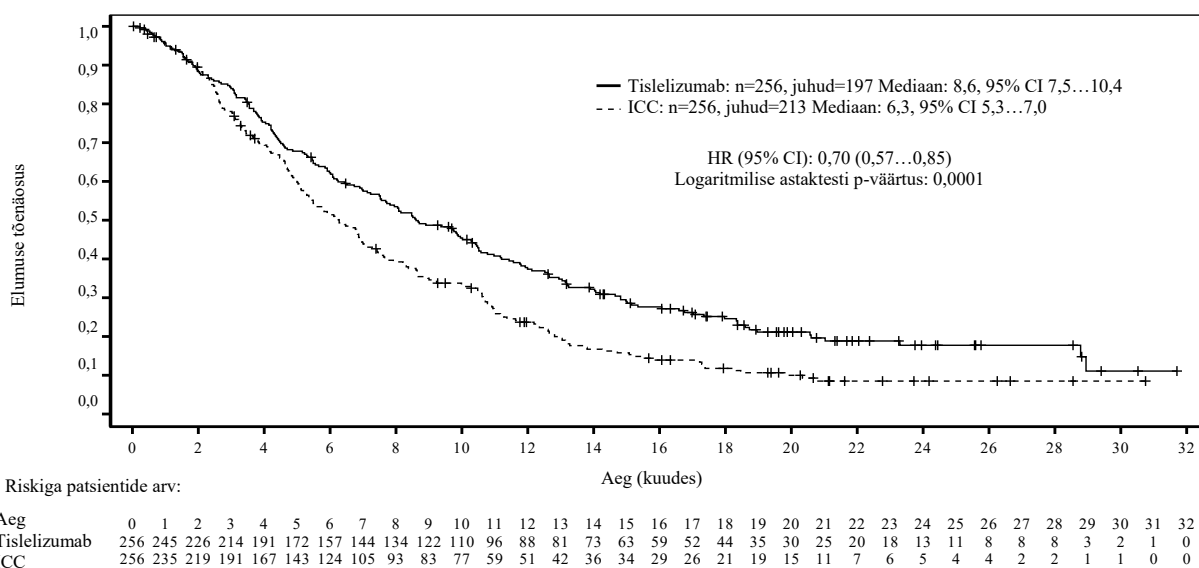
Uuring BGB-A317-302 näitas tislelizumabi rühma randomiseeritud patsientide statistiliselt olulist üldise elulemuse paranemist võrreldes uuringuarsti valitud keemiaravimi rühmaga. Kaplani-Meieri pöördmeetodil arvatud järelkontrolliperioodi mediaanid olid tislelizumabi rühmas 20,8 kuud ja uuringuarsti valitud keemiaravimi rühmas 21,1 kuud.

Tabelis 3 ja joonisel 1 on esitatud efektiivsustulemused.

Tabel 3 Efektiivsustulemused uuringus BGB-A317-302

Tulemusnäitaja	Tevimbra (n=256)	Keemiaravi (n=256)
OS		
Surmad, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Mediaan (kuudes) ^a (95% CI)	8,6 (7,5...10,4)	6,3 (5,3...7,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,70 (0,57...0,85)	
p-väärtus ^c	p = 0,0001	
PFS uuringuarsti hinnangul^d		
Haiguse progresseerumine või surm, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Mediaan (kuudes), 95% CI	1,6 (1,4...2,7)	2,1 (1,5...2,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,83 (0,67...1,01)	
ORR, uuringuarsti kinnitatud^d		
ORR (%) (95% CI)	15,2 (11,1...20,2)	6,6 (3,9...10,4)
CR, n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)
PR, n (%)	34 (13,3)	16 (6,3)
SD, n (%)	81 (31,6)	90 (35,2)
Uuringuarsti kinnitatud ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (95% CI)	10,3 (6,5...13,2)	6,3 (2,8...8,5)
OS = üldine elumus (<i>overall survival</i>); CI = usaldusvahemik (<i>confidence interval</i>); PFS = progressioonivaba elumus (<i>progression-free survival</i>); ORR = objektiivse ravivastuse määr (<i>objective response rate</i>); CR = täielik ravivastus (<i>complete response</i>); PR = osaline ravivastus (<i>partial response</i>); SD = stabiilne haigus (<i>stable disease</i>)		
^a Hinnatud Kaplani-Meieri meetodil.		
^b Coxi regressioonimudeli põhjal, mis hõlmab ravi kui kovarianti, ning stratifitseeritud ravieelse ECOG staatuse ja uuringuarsti valitud keemiaravimi järgi.		
^c Ühesuunalise logaritmilise astaktesti põhjal, stratifitseeritud ECOG staatuse ja uuringuarsti valitud keemiaravimi järgi.		
^d <i>Ad hoc</i> -analüüsi põhjal.		

Joonis 1 Kaplani-Meieri graafik: üldine elulemus uuringus BGB-A317-302 (ITT-analüüsi rühm)



Efektivsus ja PD-L1 alarühmad:

Üldise elulemuse eelmääratletud analüüsis PD-L1-positiivses alarühmas (PD-L1 skoor $\geq 10\%$) oli üldise elulemuse stratifitseeritud riskitiheduste suhe (HR) 0,49 (95% CI: 0,33...0,74), ühepoolse stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus oli 0,0003. Elulemuse mediaanid olid tislelizumabi ja uuringuarsti valitud keemiaravimi (ICC) rühmades vastavalt 10,0 kuud (95% CI: 8,5...15,1 kuud) ja 5,1 kuud (95% CI: 3,8...8,2 kuud).

PD-L1-negatiivses alarühmas (PD-L1 skoor $< 10\%$) oli üldise elulemuse stratifitseeritud HR 0,83 (95% CI: 0,62...1,12), üldise elulemuse mediaanid tislelizumabi ja uuringuarsti valitud keemiaravimi (ICC) rühmades vastavalt 7,5 kuud (95% CI: 5,5...8,9 kuud) ja 5,8 kuud (95% CI: 4,8...6,9 kuud).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama tislelizumabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta pahaloomuliste kasvajate ravis (välja arvatud kesknärvisüsteemi kasvajad ning hematopoeetilise ja lümfoidse koe kasvajad) (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tislelizumabi farmakokineetikat iseloomustati populatsiooni farmakokineetika analüüsil, lähtudes 2596 patsiendilt kogutud kontsentratsioonandmetest; patsientidel olid kaugelearenenud pahaloomulised kasvajad ja nad said tislelizumabi annustes 0,5...10 mg/kg iga 2 nädala järel, 2,0 ja 5,0 mg/kg iga 3 nädala järel ning 200 mg iga 3 nädala järel.

Tislelizumabi annusega 200 mg üks kord iga 3 nädala järel saavutatakse 90% tasakaaluseisundi kontsentratsioonist ligikaudu 84 päevaga (12 nädalat) ning tislelizumabi farmakokineetilise ekspositsiooni kumuleerumise määr tasakaaluseisundis on ligikaudu kahekordne.

Imendumine

Tislelizumabi manustatakse intravenoosselt, seepärast on biosaadavus kohene ja täielik.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüs viitab, et tasakaaluseisundis on jaotusruumala 6,42 l, mis on piiratud jaotuvusega monoklonaalsete antikehade puhul tavaline.

Biotransformatsioon

Eeldatavasti laguneb tislelizumab katabolismiradade vahendusel väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal oli tislelizumabi kliirens 0,153 l ööpäevas, indiviididevaheline erinevus oli 26,3% ja terminaalse poolväärtusaja geomeetriline keskmine ligikaudu 23,8 päeva, variatsioonikordaja (CV) oli 31%.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tislelizumabi annustega 0,5...10 mg/kg üks kord iga 2 või 3 nädala järel (sh 200 mg üks kord iga 3 nädala järel) oli tislelizumabi farmakokineetika lineaarne ja ekspositsioon annusega proportsionaalne.

Erirühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsides hinnati mitmesuguste kovariantide mõju tislelizumabi farmakokineetikale. Kliiniliselt olulist mõju tislelizumabi ekspositsioonile ei avaldanud järgmised tegurid: vanus (vahemik 18...90 aastat), kehamass (vahemik 32 kuni 130 kg), sugu, rass (europiid, asiaat ja muud), kerge kuni mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), kerge kuni mõõdukas maksakahjustus (üldbilirubiin ≤ 3 x ULN ja mis tahes ASAT väärtus) ning kasvajakoomus.

Neerukahjustus

Spetsiaalseid uuringuid tislelizumabi kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetika analüüsides ei leitud tislelizumabi kliirensis kerge neerukahjustusega (CL_{Cr} 60...89 ml/min, n = 1046) ega mõõduka neerukahjustusega (CL_{Cr} 30...59 ml/min, n = 320) patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min, n = 1223) kliiniliselt olulisi erinevusi. Kerge ja keskmise raskusega neerukahjustus tislelizumabi ekspositsiooni ei mõjutanud (vt lõik 4.2). Raske neerukahjustusega patsientide piiratud arvu (n = 5) tõttu ei ole võimalik teha kindlaid järeldusi raske neerukahjustuse mõju kohta tislelizumabi farmakokineetikale.

Maksakahjustus

Spetsiaalseid uuringuid tislelizumabi kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei leitud tislelizumabi kliirensis kerge maksakahjustusega (bilirubiin \leq ULN ja ASAT $>$ ULN või bilirubiin $>1,0...1,5$ x ULN ja mis tahes ASAT väärtus, n = 396) ega mõõduka maksakahjustusega (bilirubiin $>1,5...3$ x ULN ja mis tahes ASAT väärtus; n = 12) patsientidel normaalse maksafunktsiooniga (bilirubiin \leq ULN ja ASAT = ULN, n = 2182) patsientidega võrreldes kliiniliselt olulisi erinevusi (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega patsientide piiratud arvu (bilirubiin >3 x ULN ja mis tahes ASAT väärtus, n = 2) tõttu on raske maksakahjustuse mõju tislelizumabi farmakokineetikale teadmata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes, kus makaakidele (*Cynomolgus*) manustati intravenoosseid annuseid, ei täheldatud ilmseid raviga seotud toksilisi toimeid ega histopatoloogilisi muutusi 13 nädala jooksul iga 2 nädala järel manustatud annuste 3, 10, 30 või 60 mg/kg (7 manustatud annust) korral, mis vastavad 4,3...6,6 kordsele ekspositsioonile inimestel 200 mg annuse puhul.

Tislelizumabiga ei ole läbi viidud reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid ega loomade fertiilsuuringuid.

Tislelizumabi kartsinogeensuse ega genotoksilisuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraatdihüdraat
Sidrunhappe monohüdraat
L-histidiini vesinikkloriidmonohüdraat
L-histidiin
Trehhaloosdihüdraat
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Pärast avamist

Pärast avamist tuleb ravimpreparaat viivitamata lahjendada ja infundeerida (ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Pärast infusioonilahuse valmistamist

Tevimbra ei sisalda säilitusainet. Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C. 24 tundi hõlmab lahjendatud lahuse säilitamist külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 20 tundi ning lahuse toatemperatuurini (kuni 25 °C) soojenemiseks ja infusioonina manustamiseks kuluvat aega kuni 4 tundi.

Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse ees kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml Tevimbra kontsentrati tarnitakse läbipaistvas I tüüpi klaasist viaalis, millel on hall FluroTeci kattega klorobutüülist punnkork, lukustusrõngas ja eemaldatav kate.

Tevimbra on müügil üksikpakendis, mis sisaldab 1 viaali, ja mitmikpakendis, mis sisaldab 2 (2 üksikpakendit) viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahjendatud infusioonilahuse peab ette valmistama tervishoiutöötaja, järgides aseptika reegleid.

Infusioonilahuse ettevalmistamine

- Ühe annuse ettevalmistamiseks on vaja kahte Tevimbra viaali.
- Võtke viaalid külmkapist välja, hoidudes hoolikalt neid loksutamast.
- Enne manustamist kontrollige hoolikalt iga viaali nähtavate osakeste ja värvuse muutuste suhtes. Kontsentraat on selge kuni kergelt veiklev, värvitu kuni kergelt kollakas lahus. Viaali ei tohi kasutada, kui lahus on hägune või kui täheldate nähtavaid osakesi või värvuse muutust.
- Pöörake viaale õrnalt, ilma loksutamata. Tõmmake lahus mõlemast viaalist süstlasse (kokku 200 mg 20 ml-s) ja lisage see intravenoosse infusioonilahuse kotti, mis sisaldab 0,9% naatriumkloriidi (9 mg/ml) süstelahust, et saada lahjendatud lahus, mille lõplik kontsentratsioon on vahemikus 2...5 mg/ml. Segage lahjendatud lahust kotti õrnalt pöörates, et vältida lahuse vahuleajamist või ülemäärast liikumist.

Manustamine

- Manustage lahjendatud Tevimbra lahus intravenoosse infusioonina, kasutades infusioonisüsteemi, mille juurde kuulub või millele on lisatud steriilne mittepürogeenne, valke vähesiduv 0,2- või 0,22-mikroniline filter eripinnaga ligikaudu 10 cm².
- Esimene infusioon peab kestma 60 minutit. Kui see on hästi talutav, võib järgmised infusioonid manustada 30 minutiga.
- Sama infusioonisüsteemi kaudu ei tohi samal ajal manustada teisi ravimeid.
- Tevimbrat ei tohi manustada kiire intravenoosse süste ega boolussüstena.
- Infusiooni lõppedes tuleb infusioonisüsteem läbi loputada.
- Viaali jäänud kasutamata ravim tuleb ära visata.
- Tevimbra viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/23/1758/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Tevimbra turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima patsiendi kaardi sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsioonivahendid, levitamiskiivid ja kava mis tahes muud aspekte.

Patsiendi kaardi eesmärk on parandada patsientide teadlikkust nähtudest ja sümptomitest, mis on olulised võimalike immuunsusega eotud kõrvaltoimete varaseks äratundmiseks/tuvastamiseks, ning juhtida tähelepanu olukordadele, kui on vaja otsida arstiabi. See sisaldab ka täidetavaid välju, kuhu tuleb kirjutada raviarsti kontaktandmed ning hoiatus teistele arstidele, et see patsient saab raviks Tevimbrat. Patsiendi kaart on loodud sellisena, et patsient saab seda alati kaasas kanda ning esitada igale tervishoiutöötajale, kes temaga tegeleb.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Tevimbrat turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel, kes eeldatavalt Tevimbrat välja kirjutavad, ja patsientidel/hooldajatel, kes seda ravimit kasutavad, juurdepääs tervishoiutöötajate kaudu levitatavale patsiendi kaardile.

Patsiendi kaart peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- immuunsusega seotud kõrvaltoimetele (pneumoniit, koliit, hepatiit, endokrinopaatiaid, immuunsusega seotud nahareaktsioonid, nefriit ja teised immuunsusega seotud kõrvaltoimed) ja infusiooniga seotud reaktsioonidele viitavate peamiste nähtude ja sümptomite kirjeldus ning selgitus, miks on sümptomite tekke korral tähtis neist viivitamata raviarstile teatada;
- selgitus, miks on tähtis hoiduda ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata mis tahes sümptomite iseravimise katsetest;
- selgitus, miks on tähtis patsiendi kaarti endaga alati kaasas kanda ning miks seda tuleb näidata iga arsti vastuvõtul peale ravimi määranud arsti (nt tervishoiutöötajatele kiirabis või EMO-s);
- hoiatusõnum patsiendiga tegelevatele tervishoiutöötajatele, k.a. erakorralist meditsiiniabi osutavatele tervishoiutöötajatele, et patsient saab ravi Tevimbraga;
- meeldetuletus, et kõikidest teadaolevatest või kahtlustatavatest kõrvaltoimetest tuleb teada anda riigi raviametile;
- Tevimbrat määranud arsti kontaktandmed.

Patsiendi kaart aitab patsiendil meeles pidada peamisi sümptomeid, millest tuleb arstile viivitamata teatada.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tevimbra 100 mg infusioonilahuse kontsentraat
tislelizumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg tislelizumabi (100 mg/10 ml).

3. ABIAINED

Sisaldab ka: naatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat, L-histidiini vesinikkloriidmonohüdraat, L-histidiin, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20 ja süstevesi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal
100 mg/10 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne, lahjendatuna.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/23/1758/001

1 viaal

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI PAPPKARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tevimbra 100 mg infusioonilahuse kontsentraat
tislelizumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg tislelizumabi (100 mg/10 ml).

3. ABIAINED

Sisaldab ka: naatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat, L-histidiini vesinikkloriidmonohüdraat, L-histidiin, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20 ja süstevesi. Edasine teave vt infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

Mitmikpakend: 2 (2x1) viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne, lahjendatuna.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tevimbra 100 mg infusioonilahuse kontsentraat
tislelizumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg tislelizumabi (100 mg/10 ml).

3. ABIAINED

Sisaldab ka: naatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat, L-histidiini vesinikkloriidmonohüdraat, L-histidiin, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20 ja süstevesi. Edasine teave vt infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne, lahjendatuna.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tevimbra 100 mg steriilne kontsentraat
tislelizumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg tislelizumabi (100 mg/10 ml).

3. ABIAINED

Sisaldab ka: naatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat, L-histidiini vesinikkloriidmonohüdraat, L-histidiin, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20 ja süstevesi. Edasine teave vt infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

100 mg/10 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Lahjendatuna i.v.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BeiGene Ireland Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1758/001
EU/1/23/1758/002

1 viaal
2 (2 x 1) viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tevimbra 100 mg infusioonilahuse kontsentraat tislelizumab (*tislelizumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne kui seda ravimit teile antakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- On tähtis, et kannaksite ravi ajal patsiendi kaarti alati endaga kaasas.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tevimbra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile antakse Tevimbrat
3. Kuidas Tevimbrat antakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tevimbrat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tevimbra ja milleks seda kasutatakse

Tevimbra on vähkkasvaja vastane ravim, mis sisaldab toimeainet tislelizumabi. See on monoklonaalne anti-keha, teatud tüüpi valk, mis on välja töötatud organismis ära tundma ja kinnituma konkreetsele sihtmärgile, mida nimetatakse programmeeritud rakusurm-1 retseptoriks (PD-1) ja mida leidub B- ja T-rakkude pinnal (teatud tüüpi vere valgelibled, mis on osa immuunsüsteemist ehk kehaomasest kaitsevõimest). Vähirakkude poolt aktiveeritud PD-1 võib T-rakkude tegevuse lõpetada. Blokeerides PD-1, väldib Tevimbra teie T-rakkude tegevuse lõpetamist, mis omakorda aitab immuunsüsteemil vähkkasvaja vastu võidelda.

Tevimbrat kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste raviks:

- söögitoruvähi tüüp nimetusega söögitoru lamerakk-kartsinoom, mis on levinud teistesse kehaosadesse ja mida on juba ravitud vähivastase raviga ning mida ei ole võimalik kirurgiliselt eemaldada.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Tevimbra toimib või miks see ravim on teile kirjutatud, küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile antakse Tevimbrat

Teile ei tohi anda Tevimbrat

- kui olete tislelizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te pole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui Tevimbrat teile antakse, pidage nõu oma arstiga, kui teil on või on olnud:

- autoimmuunhaigus (haigus, mille korral organismi enda kaitsevõime ründab normaalseid rakke);
- maksapõletik (hepatiit) või muud maksaprobleemid;
- neerupõletik (nefriit);

- pneumoonia või kopsupõletik (pneumoniit);
- jämesoolepõletik (koliit);
- tõsine lööve;
- probleemid hormoone tootvate näärmetega (sealhulgas neerupealised, hüpofüüs ja kilpnääre);
- 1. tüüpi suhkurtõbi;
- siiratud elund;
- infusiooniga seotud reaktsioon.

Kui mis tahes eespool toodust käib teie kohta (või te ei ole selles kindel), rääkige sellest arstile enne Tevimbra manustamist.

Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes

Tevimbra võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, mis võivad olla eluohtlikud ning lõppeda surmaga. Rääkige viivitamata oma arstile, kui teil tekib ravi ajal Tevimbraga ükskõik milline neist tõsistest kõrvaltoimetest:

- maksapõletik (hepatiit) või teised maksaprobleemid;
- neerupõletik (nefriit);
- kopsupõletik (pneumoniit);
- jämesoolepõletik (koliit);
- tõsised nahareaktsioonid (sh Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs): sümptomid võivad olla palavik, gripilaadsed sümptomid, lööve, sügelus, villid nahal või haavandid suus või mujal limaskestadel;
- probleemid hormoone tootvate näärmetega (eelkõige neerupealised, ajuripats ja kilpnääre); sümptomid võivad olla kiire südamegevus, äärmine väsimus, kehakaalu suurenemine või vähenemine, pearinglus või minestamine, juuste väljalangemine, külmatunne, kõhukinnisus, püsivad peavalud või ebataavalised peavalud;
- 1. tüüpi suhkurtõbi;
- infusiooniga seotud reaktsioon;
- lihaste põletik (müosiit);
- südamelihasepõletik (müokardiit);
- liigesepõletik (artriit);
- põletikuline seisund, mis põhjustab valu või jäikust, eriti õlgades ja puusades (reumaatiline polümüalgia); sümptomiteks võivad olla õlgade, kaela, õlavarte, tuharate, puusade või reite valu, jäikus haaratud piirkondades; randmete, küünarliigeste või põlvede valu või jäikus;
- südant ümbritseva pauna põletik (perikardiit);
- närvipõletik: sümptomiteks võivad olla jäsemete valu, nõrkus ja halvatus (Guillain-Barré sündroom).

- Eespool loetletud sümptomite kohta lisateabe saamiseks lugege lõiku 4 („Võimalikud kõrvaltoimed“). Küsimuste või murede korral pidage nõu oma arstiga.

Patsiendi kaart

Selles pakendi infolehes leiduv põhiteave on olemas ka patsiendi kaardis, mille olete saanud oma arstilt. On tähtis, et kannaksite patsiendi kaarti alati endaga kaasas ja näitaksite seda tervishoiutöötajale, kui teil tekivad sümptomid, mis võivad viidata immuunsusega seotud kõrvaltoimetele (loetletud ülal lõigus „Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes“), see on vajalik kiireks diagnoosimiseks ja asjakohaseks raviks.

Jälgimine ravi ajal Tevimbraga

Enne ravi ja ravi ajal teeb arst teile tavalisi uuringuid (maksatalitluse analüüsid, neerutalitluse analüüsid, röntgeniülesvõtted).

Enne ravi alustamist Tevimbraga ning ravi ajal teeb arst teile ka tavalisi analüüse vere glükoosi- ja hormoonisisalduse jälgimiseks. See on vajalik, sest Tevimbra võib mõjutada vere glükoosi- ja hormoonisisaldust.

Lapsed ja noorukid

Tevimbrat ei tohi kasutada lastel ega alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Tevimbra

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka taimsete ravimite ja käsimüügiravimite kohta.

Eriti tähtis on arstile öelda, kui võtate ükskõik millist immuunsüsteemi pärssivat ravimit, sealhulgas kortikosteroidid (nt prednisoon), sest need ravimid võivad takistada Tevimbra toimet. Kuid pärast ravi alustamist Tevimbraga võib arst teile kortikosteroidide manustada võimalike kõrvaltoimete vähendamiseks.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne, kui teile seda ravimit antakse, nõu oma arstiga.

Teile ei tohi anda Tevimbrat raseduse ajal, välja arvatud siis, kui arst seda teile spetsiaalselt määrab. Tevimbra toimed rasedatele on teadmata, aga on võimalik, et toimeaine tislelizumab võib loodet kahjustada.

- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, siis peate te ravi ajal Tevimbraga ja vähemalt 4 kuu vältel pärast Tevimbra viimase annuse manustamist kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.
- Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ei ole teada, kas Tevimbra eritub rinnapiima. Riski imikule ei saa välistada. Kui te imetate, rääkige sellest oma arstile. Ravi ajal Tevimbraga ja vähemalt 4 kuud pärast viimast Tevimbra annust ei tohi imetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tevimbra mõjutab kergelt teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

Tevimbra võimalikud kõrvaltoimed on väsimus- või nõrkustunne. Pärast Tevimbra manustamist ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid enne, kui olete kindel, et tunnete ennast hästi.

Tevimbra sisaldab naatriumi

Kui olete väikese naatriumisaldusega (soolasisaldusega) dieedil, rääkige sellest enne Tevimbra manustamist arstile. See ravim sisaldab 1,6 mg naatriumi kontsentratsiooni ühes milliliitris. Üks Tevimbra infusioon sisaldab 32 mg naatriumi kahes 10 ml viaalis. See on võrdne 1,6%-ga soovitatavast naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Tevimbrat antakse

Tevimbrat manustatakse teile haiglas või kliinikus kogenud arsti järelevalve all.

- Tevimbra tavaline annus on 200 mg ning seda antakse intravenoosse infusioonina (tilgutatakse veeni) iga 3 nädala järel.
- Tevimbra esimene annus manustatakse teile infusioonina 60 minuti jooksul. Kui talute esimest annust hästi, siis võib järgmine veeniinfusioon kesta 30 minutit.
- Teie arst otsustab, mitut ravikorda te vajate.

Kui teil jääb Tevimbra annus vahele

- Helistage kohe arstile, et leppida kokku uus aeg.
- On väga tähtis, et te ei jätaks selle ravimi annuseid vahele.

Kui te lõpetate Tevimbraga ravi

Ravi katkemisel võib ravimi toime kaduda. Ärge katkestage ravi Tevimbraga oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi oma ravi või selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned Tevimbra kõrvaltoimetest võivad olla tõsised (vt käesoleva infolehe 2. lõik „Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes“). **Teatage viivitamatult oma arstile**, kui teil tekib mõni nendest tõsistest kõrvaltoimetest.

Võimalikud kõrvaltoimed juhul, kui Tevimbrat manustatakse ainsa ravimina:

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kilpnäärme alatalitus, mis võib põhjustada väsimust, kehakaalu suurenemist, naha ja juuste muutusi (hüpotüreoos);
- köha;
- lööve;
- sügelus;
- väsimus;
- isu langus;
- nõrkus, iseeneslik veritsus või verevalumite teke ja sagedased infektsioonid, palavik, külmavärinad ja kurguvalu (aneemia);
- bilirubiini sisalduse suurenemine veres (punaliblede lõhustumisel vabanev aine, mis põhjustab naha ja silmavalgete kollasust ja viitab maksaprobleemidele);
- maksaensüüm aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine veres;
- maksaensüümalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine veres.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- kopsupõletik (pneumoonia);
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- iseeneslik veritsus või verevalumite teke (trombotsütopeenia);
- sagedased infektsioonid, palavik, külmavärinad, infektsioonidega seotud kurguvalu või haavandid suus (neutropeenia või lümfopeenia);
- iiveldus, oksendamine, isutus, valu paremal pool kõhus, naha või silmavalgete kollasus, uimasus, tumedat värvi uriin, tavalisest kergemini tekkivad veritsused või verevalumid – võimalikud maksaprobleemide (maksapõletik ehk hepatiit) sümptomid;
- liigesevalu (artralgia);
- lihasevalu (müalgia);
- õhupuudus, köha või valu rindkeres – võimalikud kopsuprobleemide (kopsukoepõletik ehk pneumoniit) sümptomid;
- väsimus, kaela esiosa paistetud, kurguesine valu – võimalikud kilpnäärmeprobleemide (kilpnäärmepõletik ehk türeoidiit) sümptomid;
- vere glükoosisisalduse suurenemine, janu, suukuivus, sagedasem urineerimine, väsimus, suurenenud söögiisu koos kehakaalu vähenemisega, segasus, iiveldus, oksendamine, puuviljalõhnaline hingeõhk, hingamisraskused ja kuiv või õhetav nahk – võimalikud hüperglükeemia sümptomid;
- väsimus, segasus, lihastõmbused, krambihood (hüponatreemia);
- lihase-nõrkus, lihasespasmid, südamerütmihäired (hüpokaleemia);
- kilpnäärme ületalitus, mis võib põhjustada hüperaktiivsust, higistamist, kehakaalu vähenemist ja janu (hüpertüreoos);
- hingamisraskused (düspnoe);
- vererõhu tõus (hüpertensioon);
- haavandid suus või haavandid koos igemepõletikuga (stomatiit);
- maksaensüümi aluselise fosfataasi suurenenud aktiivsus veres;
- kreatiinkinaasi suurenenud aktiivsus veres;

- kreatiniini suurenenud sisaldus veres.

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- uriinikoguse või -värvuse muutused, urineerimisega kaasnev valu, valu neerude piirkonnas – võimalikud neeruprobleemide (neerupõletik ehk nefriit) sümptomid;
- kõhulahtisus või tavapärasest sagedasem sooletühjendamine, must kleepjas tõrvataoline väljaheide, veri või lima väljaheites, tugev kõhuvalu või kõhu puutehellus – võimalikud sooleprobleemide (jämesoolepõletik ehk koliit) sümptomid;
- tugev ülakõhuvalu, iiveldus, oksendamine, palavik, kõhu puutehellus – võimalikud kõhunäärme probleemide (kõhunäärme põletik ehk pankreatiit) sümptomid;
- vere suur glükoosisisaldus, tavapärasest suurem nälja- või janutunne, tavapärasest sagedasem urineerimine – võimalikud suhkurtõve (diabeet) sümptomid;
- lihaste valu, jäikus, nõrkus, rindkere valu või tugev väsimus – võimalikud lihaseprobleemide (lihasepõletik ehk müosiit) sümptomid;
- rindkerevalu, kiired või ebanormaalsed südamelöögid, õhupuudus rahuolekus või tegutsedes, vedeliku kogunemine ning säärite, pahklude ja jalalabade paistetused, väsimus – võimalikud südamelihaseprobleemide (südamelihasepõletik ehk müokardiit) sümptomid;
- liigeste valu, jäikus, paistetused või punetus, liigeste liikuvuse vähenemine – võimalikud liigeseprobleemide (liigesepõletik ehk artriit) sümptomid;
- silmapunetus, silmavalu ja paistetused – võimalikud sümptomid, mis viitavad silmamuna valge osa all asuva silmamuna soonkesta probleemidele (silmamuna soonkesta põletikule ehk uveiidile);
- neerupealiste hormooni puudulikkus (häire, mille korral neerupealised ei tooda piisavalt teatud hormone);
- närvipõletik: sümptomiteks võivad olla jäsemete valu, nõrkus ja halvatus (Guillain-Barré sündroom).
- külmavärinad või vappkülm, sügelus või lööve, punetus, hingamisraskused või vilistav hingamine, segasus või palavik, mis võib tekkida infusiooni ajal või kuni 24 tundi pärast infusiooni – infusiooniga seotud reaktsiooni võimalikud sümptomid;
- valgeliblede madal tase veres;
- hemoglobiini, kaaliumi ja naatriumi suurenenud sisaldus veres;
- albumiini suurenenud sisaldus veres.

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- rindkerevalu, palavik, kõha, südamepekslemine on võimalikud sümptomid, mis viitavad südant ümbritseva pauna probleemidele (südamepaunapõletik ehk perikardiit);
- sagedased peavalud, nägemise muutused (nägemisteravuse vähenemine või kahelinägemine), väsimus ja/või nõrkus, segasus, madal vererõhk, pearinglus – võimalikud ajuripatsiprobleemide (ajuripatsipõletik ehk hüpofüsiit) sümptomid;
- naha sügelus või koorumine, nahahaavandid – võimalikud raskete nahareaktsioonide sümptomid.

Tevimbra kasutamine tuleb lõpetada ja pöörduda kohe arsti poole, kui märkate ükskõik millist järgmist sümptomit:

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Punakad, nahapinnast mitte kõrgemad, märklauataolised või ringikujulised laigud kehatüvel, sageli villidega keskel, naha koorumine, suu, kõri, suguelundite ja silmade haavandid. Neile tõsistele nahalöövetele võivad eelneada palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tevimbrat säilitada

Selle ravimi säilitamise ja kasutamata jäänud ravimi korrektse hävitamise eest vastutab teie raviarst, apteeker või meditsiiniõde. Järgnev teave on mõeldud tervishoiutöötajatele.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse ees kaitstult.

Tevimbra ei sisalda säilitusainet. Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C. 24 tundi hõlmab lahjendatud lahuse säilitamist külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 20 tundi ning lahuse toatemperatuurini (kuni 25 °C) soojenemiseks ja infusioonina manustamiseks kuluvat aega kuni 4 tundi.

Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda.

Ärge säilitage kasutamata jäänud infusioonilahust hilisemaks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tevimbra sisaldab

- Toimeaine on tislelizumab. 1 ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 10 mg tislelizumabi.
- Üks viaal sisaldab 10 ml kontsentratis 100 mg tislelizumabi.

Teised koostisosad on naatriumtsitraatdihüdraat (vt lõik 2, „Tevimbra sisaldab naatriumi“), sidrunhappe monohüdraat, L-histidiini vesinikkloriidmonohüdraat, L-histidiin, trehaloosdihüdraat, polüisorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Tevimbra välja näeb ja pakendi sisu

Tevimbra infusioonilahuse kontsentrati (steriilne kontsentrati) on selge kuni kergelt veiklev, värvitu kuni kergelt kollakas lahuse.

Tevimbra on saadaval pakendis, mis sisaldab 1 viaali, ja mitmikpakendis, mis sisaldab 2 (2 üksikpakendit) viaali.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Tevimbra viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks. Üks viaal sisaldab 100 mg tislelizumabi.

Lahjendatud infusioonilahuse peab ette valmistama tervishoiutöötaja, järgides aseptika reegleid.

Infusioonilahuse ettevalmistamine

- Ühe annuse ettevalmistamiseks on vaja kahte Tevimbra viaali.
- Võtke viaalid külmkapist välja, hoidudes hoolikalt neid loksutamast.
- Enne manustamist kontrollige hoolikalt iga viaali nähtavate osakeste ja värvuse muutuste suhtes. Kontsentraat on selge kuni kergelt veiklev, värvitu kuni kergelt kollakas lahus. Viaali ei tohi kasutada, kui lahus on hägune või kui täheldate nähtavaid osakesi või värvuse muutust.
- Pöörake viaale õrnalt, ilma loksutamata. Tõmmake lahus mõlemast viaalist süstlasse (kokku 200 mg 20 ml-s) ja lisage see intravenoosse infusioonilahuse kotti, mis sisaldab 0,9% naatriumkloriidi (9 mg/ml) süstelahust, et saada lahjendatud lahus, mille lõplik kontsentratsioon on vahemikus 2...5 mg/ml. Segage lahjendatud lahust kotti õrnalt pöörates, et vältida lahuse vahuleajamist või ülemäära liikumist.

Manustamine

- Manustage lahjendatud Tevimbra lahus intravenoosse infusioonina, kasutades infusioonisüsteemi, mille juurde kuulub või millele on lisatud steriilne mittepürogeenne, valke vähesiduv 0,2- või 0,22-mikroniline filter eripinnaga ligikaudu 10 cm².
- Esimene infusioon peab kestma 60 minutit. Kui see on hästi talutav, võib järgmised infusioonid manustada 30 minutiga.
- Sama infusioonisüsteemi kaudu ei tohi samal ajal manustada teisi ravimeid.
- Tevimbrat ei tohi manustada kiire intravenoosse süste ega boolussüstena.
- Tevimbra ei sisalda säilitusainet. Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C. 24 tundi hõlmab lahjendatud lahuse säilitamist külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 20 tundi ning lahuse toatemperatuurini (kuni 25 °C) soojenemiseks ja infusioonina manustamiseks kuluvat aega kuni 4 tundi. Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.
- Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda.
- Visake viaali allesjäänud kasutamata lahus ära.
- Infusiooni lõppedes tuleb infusioonisüsteem läbi loputada.
- Tevimbra viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks.