

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

Tizveni 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.

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

Taedaolevat 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...330 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Tizveni kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinat sisaldava keemiaraviga on näidustatud esmavaliku raviks täiskasvanutele, kellel on mittelamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk ning kelle kasvajatel on PD-L1 ekspressioon $\geq 50\%$ kasvajarakkudest ning puuduvad EGFR või ALK positiivsed mutatsioonid ja kellel on

- lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähk, mille korral ei ole raviplaanis kirurgiline reseksioon ega platinapõhine kemoradioterapia, või
- metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk.

Tizveni kombinatsioonis karboplatiiniga ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga on näidustatud esmavaliku raviks täiskasvanutele, kellel on lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk ning kellel on

- lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähk, mille korral ei ole raviplaanis kirurgiline reseksioon ega platinapõhine kemoradioterapia, või
- metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk.

Tizveni monoterapiana on näidustatud täiskasvanutele lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks pärast eelnevat platinapõhist ravi. EGFR-mutantse või ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid peavad enne tislelizumabi manustamist olema saanud ka sihtmärkravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Tizveniga peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst.

Esmavaliku mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiente tuleb hinnata ravi osas, mis põhineb PD-L1 kasvajakarude ekspressioonil, mida kinnitab sertifitseeritud *in vitro* diagnostilise meditsiiniseadme test (vt lõik 5.1).

Annustamine

Tizveni monoterapia

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

Tizveni kombineeritud ravi

Tizveni soovitatav annus on 200 mg, mida manustatakse intravenoosse infusioonina üks kord iga 3 nädala järel koos keemiaraviga.

Kui Tizvenit ja keemiaravi manustatakse samal päeval, tuleb Tizvenit manustada enne keemiaravi. Annustamise osas tuleb lugeda keemiaravi toote ravimi omaduste kokkuvõtet (SmPC), samuti soovitusi kortikosteroidide kasutamise kohta eelravimina, et vältida keemiaraviga seotud kõrvaltoimeid.

Ravi kestus

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

Annuse edasilükkamine või ravi katkestamine (vt ka lõik 4.4)

Tizvenit monoterapiana või kombinatsioonraviks kasutades ei ole annuse vähendamine soovitatav. Ravi Tizveniga tuleb katkestada või lõpetada, nagu on näidatud tabelis 1.

Üksikasjalikud juhised immuunseotud kõrvaltoimete käsitlemiseks on esitatud lõigus 4.4.

Tabel 1 Soovitused ravi muutmiseks Tizveniga

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime	Raskus ¹	Tizveni 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 talitlust pärssiva raviga kontrolli all, võib pärast kortikosteroidi järkjärgulist ärajätmist näidustuse olemasolul kaaluda ravi jätkamist Tizveniga. 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 Tizveniga. 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 ≤ 2 . raskusastmeni ja püsib HAR-iga kontrolli all, võib pärast kortikosteroidi järkjärgulist ärajätmist näidustuse olemasolul kaaluda ravi jätkamist Tizveniga. Vastasel korral tuleb ravi lõpetada. ³
1. tüüpi suhkurtõbi	≥ 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 ≤ 2 . raskusastmeni, võib näidustuse olemasolul kaaluda ravi jätkamist Tizveniga, kui metaboolne kontroll on saavutatud. Vastasel korral tuleb ravi lõpetada.
Neerutalitluse 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 lipaasisalduse suurenemise 3. või 4. raskusaste (>2 x ULN)	Katkestada ravi ^{2,3}
	4. raskusaste	Ravi katkestada lõplikult ³
Muud immuunsüsteemiga 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, kellel 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 selle ekvivalent). ³ Soovitatakse prednisooni algannuses 1...2 mg/kg ööpäevas (või selle ekvivalent), seejärel vähemalt 1-kuuline järkjärguline vähendamine annuseni ≤10 mg ööpäevas, välja arvatud pneumoniidi korral, kui soovitatav algannus on 2...4 mg/kg ööpäevas.		

Erirühmad

Lapsed

Tizveni 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

Tizveni 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.

Patsiendikaart

Tizveniga ravitavatele patsientidele peab andma patsiendikaardi, milles on teave ravi ajal Tizveniga tekkida võivate immuunseotud kõrvaltoimete riski kohta (vt ka pakendi infoleht).

Ravimit määrav arst peab patsiendiga arutama ravi ajal Tizveniga tekkida võivate immuunseotud kõrvaltoimete riske.

Immuunseotud kõrvaltoimed

Ravi ajal tislelizumabiga on teatatud immuunseotud 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. Immuunseotud kõrvaltoimetest on teatatud ka pärast tislelizumabi viimast annust. Immuunseotud kõrvaltoimed võivad tekkida korraga rohkem kui ühes organsüsteemis.

Immuunseotud 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 immuunseotud kõrvaltoimeid kortikosteroididega kontrolli alla, kaaluda muude süsteemsete immunosupressantide manustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Kui kõrvaltoime raskusaste jõuab raskusastmeni ≤ 1 , tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist (vähemalt 1 kuu kestvat) vähendamist.

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Tislelizumabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga 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.

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

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Tislelizumabiga ravitud patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga 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.

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

Immuunsüsteemiga seotud nahareaktsioonid

Tislelizumabi saavatel patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga 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. Patsiente tuleb jälgida raskete nahakõrvaltoimete nähtude ja sümptomite (nt eelnähud, nagu palavik, gripilaadsed sümptomid, limaskestast kahjustused või progresseeruv nahalööve) suhtes ning välistada muud põhjused. Kahtlustatavate raskete nahakõrvaltoimete (sealhulgas raske multiformne erüteem, SJS või TEN) korral tuleb ravi tislelizumabiga katkestada ning patsient suunata seisundi hindamiseks ja raviks eriarsti juurde. Kui rasked nahakõrvaltoimed, sealhulgas SJS või TEN, leiavad kinnitust, tuleb ravi tislelizumabiga püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Immuunsüsteemiga seotud koliit

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

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

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad

Tislelizumabiga ravitud patsientidel on teatatud immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiatest, sealhulgas kilpnäärmehäired, neerupealiste puudulikkus, hüpofüüsiit ja 1. tüüpi suhkurtõbi. Sõltuvalt endokriinsest häirest võivad need vajada toetavat ravi. Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiate korral võib osutuda vajalikuks pikaajaline hormoonasendusravi (HAR).

Immuunsüsteemiga 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, hüpötüreosist ja hüpertüreosist. Patsientidel tuleb kontrollida kilpnäärme funktsiooni (ravi alustades, regulaarselt ravi ajal ja kliinilise hindamise alusel olenevalt näidustusest) ning jälgida neid kilpnäärmehaiguste kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Hüpötüreosi korral võib kasutada HAR-i ilma ravi katkestamata ja kortikosteroidide manustamata. Hüpertüreosi 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).

Hüpfüsiit

Tislelizumabiga ravitud patsientidel on teatatud hüpfüsiidist. Patsiente tuleb jälgida hüpfüsiidi/hüpopituitarismi nähtude ja sümptomite suhtes. Kaaluda tuleb hüpfüsi funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist. Kliinilise näidustuse korral tuleb manustada kortikosteroide 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 hüperglükeemiavastast ravi (vt lõik 4.2). Ravi tislelizumabiga võib jätkata siis, kui on saavutatud metaboolne kontroll.

Kaasuva neerufunktsiooni häirega immuunsüsteemiga seotud nefriit

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

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

Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

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

Muude immuunsüsteemiga 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

Tislelizumabi saavatel patsientidel on teatatud rasketest (3. raskusaste või kõrgem) 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 leptomeningeaalsete 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 selle ekvivalent) 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 soovitatavast 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 kortikosteroidide ja muid immunosupressante kasutada immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raviks (vt lõik 4.4). Kortikosteroidide võib kasutada ka premedikatsiooniks, kui tislelizumabi kasutatakse kombinatsioonis keemiaraviga, antiemeetiliseks profülaktikaks ja/või keemiaravi kõrvaltoimete leevendamiseks.

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

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

Reproduktsiooniuringuid loomadel ei ole tislelizumabiga läbi viidud. Hiire tiinusudelitel 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 Tizveni võib rinnapiima saavatel vastsündinutel/imikutel põhjustada tõsiseid ravimi kõrvaltoimeid, tuleb naistele öelda, et nad ei tohi ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast Tizveni 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

Tizveni mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõnedel patsientidel on pärast tislelizumabi manustamist teatatud väsimusest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Tislelizumabi monoterapiiana kasutamise ohutus põhineb mitut tüüpi tuumoritega 1534 patsiendi koondandmetel, kes said 200 mg tislelizumabi iga 3 nädala järel. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid aneemia (29,2%), väsimus (22,9%) ja tõusnud aspartaataminotransferaasi tase (20,9%). Kõige sagedasemad 3./4. raskusastme kõrvaltoimed olid aneemia (5,0%), kopsupõletik (4,2%), hüponatreemia (2,7%), tõusnud aspartaataminotransferaasi tase (2,6%), tõusnud vere bilirubiinisaldus (2,0%), kopsupõletik (2,0%) ja väsimus (2,0%). 1,2%-l patsientidest tekkisid surmaga lõppenud kõrvaltoimed. Surmaga lõppenud kõrvaltoimed olid kopsupõletik (0,78%), hepatiit (0,13%), pneumoniit (0,07%), düspnoe (0,07%), söögiisu vähenemine (0,07%) ja trombotsütopeenia (0,07%). 1534 patsiendist 40,1% said ravi tislelizumabiga kauem kui 6 kuud ning 22,2% kauem kui 12 kuud.

Tislelizumabi ohutus manustatuna kombinatsioonis keemiaraviga põhineb 497 mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendi andmetel. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid aneemia (88,3%), neutropeenia (86,5%), trombotsütopeenia (67,0%), tõusnudalaniini aminotransferaasi sisaldus (46,1%), väsimus (43,1%), tõusnud aspartaadi aminotransferaasi sisaldus (42,3%), iiveldus (41,4%), söögiisu vähenemine (40,6%) ja lööve (26,4%). Kõige sagedasemad 3./4. raskusastme kõrvaltoimed olid neutropeenia (58,6%), trombotsütopeenia (18,3%), aneemia (15,7%), kopsupõletik (5,0%), pneumoniit (3,4%), tõusnudalaniini aminotransferaasi sisaldus (3,2%), lümfopeenia (2,8%), lööve (2,6%) ja väsimus (2,2%). 1,6%-l patsientidest tekkisid surmaga lõppenud kõrvaltoimed. Surmaga lõppenud kõrvaltoimed olid pneumoniit (0,60%), düspnoe (0,40%), müokardiit (0,4%), kopsupõletik (0,20%) ja hüpokaleemia (0,20%). 497 patsiendist 65,8% said ravi tislelizumabiga kauem kui 6 kuud ning 37,8% kauem kui 12 kuud.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Tizvenit monoterapiiana saanud patsientide (n=1534) ja kombinatsioonis keemiaraviga saanud patsientide (n=497) 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 Tizveni kõrvaltoimed monoterapiiana (n=1534) ja kombinatsioonis keemiaraviga (n=497)

	Tislezizumab monoterapiiana n=1534	Tislezizumab koos keemiaraviga n=497
Kõrvaltoimed	Esinemissageduse kategooria (kõik raskusastmed)	Esinemissageduse kategooria (kõik raskusastmed)
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Kopsupõletik ¹	Sage*	Väga sage*
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Aneemia ²	Väga sage	Väga sage
Trombotsütopeenia ³	Sage*	Väga sage
Neutropeenia ⁴	Sage	Väga sage
Lümfopenia ⁵	Sage	Väga sage
Endokriinsüsteemi häired		
Hüpotüreos ⁶	Väga sage	Väga sage
Hüpertüreos ⁷	Sage	Väga sage
Türeoidiit ⁸	Sage	Aeg-ajalt
Neerupealiste puudulikkus ⁹	Aeg-ajalt	–
Hüpfüsiit ¹⁰	Harv	–
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Hüperglükeemia ¹¹	Sage	Väga sage
Hüponatreemia ¹²	Sage	Väga sage
Hüpokaleemia ¹³	Sage	Väga sage*
Suhkurtõbi ¹⁴	Aeg-ajalt	Sage
Närvisüsteemi häired		
Guillaini-Barré sündroom	–	Aeg-ajalt
Silma kahjustused		
Uveit ¹⁵	Aeg-ajalt	–
Südame häired		
Müokardiit ¹⁶	Aeg-ajalt	Sage*
Perikardiit	Harv	–
Vaskulaarsed häired		
Hüpertensioon ¹⁷	Sage	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Köha	Väga sage	Väga sage
Düspnoe	Sage*	Väga sage*
Pneumoniit ¹⁸	Sage*	Väga sage*
Seedetrakti häired		
Iiveldus	Sage	Väga sage
Kõhulahtisus ¹⁹	Sage	Väga sage
Stomatiit ²⁰	Sage	Sage
Pankreatiit ²¹	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Koliit ²²	Aeg-ajalt	Sage
Maksa ja sapiteede häired		
Hepatiit ²³	Sage*	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Lööve ²⁴	Väga sage	Väga sage
Kihelus	Väga sage	Sage
Rasked nahareaktsioonid ²⁵	Harv	–

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Artralgia	Sage	Väga sage
Müalgia	Sage	Sage
Müosiit ²⁶	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Artriit ²⁷	Aeg-ajalt	Sage
Neerude ja kuseteede häired		
Nefriit ²⁸	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väsimus ²⁹	Väga sage	Väga sage
Söögiisu vähenemine	Väga sage*	Väga sage
Uuringud		
Aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine	Väga sage	Väga sage
Alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine	Väga sage	Väga sage
Bilirubiinisalduse suurenemine veres ³⁰	Väga sage	Väga sage
Aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres	Sage	Väga sage
Kreatiniinisalduse suurenemine veres	Sage	Väga sage

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		
Infusiooniga seotud reaktsioonid ³¹	Aeg-ajalt	Sage
1	Kopsupõletik hõlmab järgmisi eelistermineid: kopsupõletik, alumiste hingamisteede infektsioon, alumiste hingamisteede bakteriaalne infektsioon, bakteriaalne kopsupõletik, seente põhjustatud kopsupõletik ja <i>Pneumocystis jirovecii</i> -infektsioon.	
2	Aneemia hõlmab järgmisi eelistermineid: aneemia ja hemoglobiini taseme vähenemine.	
3	Trombotsütopeenia hõlmab järgmisi eelistermineid: trombotsütopeenia ja trombotsüütide arvu vähenemine.	
4	Neutropeenia hõlmab järgmisi eelistermineid: neutropeenia ja neutrofiilide arvu vähenemine.	
5	Lümfopeenia hõlmab järgmisi eelistermineid: lümfopeenia, lümfotsüütide arvu vähenemine ja lümfotsüütide protsendi vähenemine.	
6	Hüpotüreos hõlmab järgmisi eelistermineid: 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, autoimmuunne türeoidiit ja alaäge türeoidiit.	
9	Neerupealiste puudulikkus hõlmab järgmisi eelistermineid: neerupealiste puudulikkus ja sekundaarne adrenokortikaalne puudulikkus.	
10	Hüpofüsiit hõlmab järgmisi eelistermineid: hüpofüsiit ja hüpopituitarism.	
11	Hüperglükeemia hõlmab järgmisi eelistermineid: hüperglükeemia ja vere glükoosisisalduse suurenemine.	
12	Hüponatreemia hõlmab järgmisi eelistermineid: hüponatreemia ja vere naatriumisalduse langus.	
13	Hüpokaleemia hõlmab järgmisi eelistermineid: hüpokaleemia ja vere kaaliumisisalduse langus.	
14	Suhkurtõbi hõlmab järgmisi eelistermineid: <i>diabetes mellitus</i> , 1. tüüpi suhkurtõbi ja latentne autoimmuunne täiskasvanute diabeet.	
15	Uveiid hõlmab järgmisi eelistermineid: uveiid ja iriid.	
16	Müokardiit hõlmab järgmisi eelistermineid: müokardiit, immuunvahendatud müokardiit ja autoimmuunne müokardiit.	
17	Hüpertensioon hõlmab järgmisi eelistermineid: hüpertensioon, kõrge 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: amülaasisalduse suurenemine, lipaasisalduse suurenemine ja äge pankreatiit.	
22	Koliit hõlmab järgmisi eelistermineid: koliit ja immuunvahendatud enterokoliit.	
23	Hepatiit hõlmab järgmisi eelistermineid: hepatiit, maksafunktsiooni häired, immuunvahendatud hepatiit ja maksakahjustus ning autoimmuunne hepatiit.	
24	Lööve hõlmab järgmisi eelistermineid: lööve, makulopapuloosne lööve, ekseem, erütematoosne lööve, dermatiit, allergiline dermatiit, papuloosne lööve, urtikaaria, erüteem, naha eksfoliatsioon, ravimilööve, makulaarne lööve, psoriaas, pustuloosne lööve, aknetaoline dermatiit, kihelev lööve, lihhenoidne keratoos, käelaba dermatiit, immuunvahendatud dermatiit, follikulaarne lööve, äge febriline neutrofiilne dermatoos, nodoosne erüteem ja pemfigoid.	
25	Raske nahareaktsioon hõlmab multiformset erüteemi.	
26	Müosiit hõlmab järgmisi eelistermineid: müosiit ja immuunvahendatud müosiit.	
27	Artriit hõlmab järgmisi eelistermineid: artriit ja immuunvahendatud artriit.	
28	Nefriit hõlmab järgmisi eelistermineid: nefriit, fokaal-segmentaalne glomeruloskleroos ja immuunvahendatud nefriit.	
29	Väsimus hõlmab järgmisi eelistermineid: väsimus, asteenia, halb enesetunne ja letargia.	
30	Vere bilirubiinisalduse suurenemine hõlmab järgmisi eelistermineid: vere bilirubiinisalduse suurenemine, konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine, konjugeerimata bilirubiini sisalduse suurenemine veres ja hüperbilirubineemia.	
31	Infusiooniga seotud reaktsioon hõlmab järgmisi eelistermineid: infusiooniga seotud reaktsioon ja infusiooniga seotud ülitundlikkusreaktsioon.	

* sh surmaga lõppenud juhud

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Allpool toodud andmed peegeldavad kliinilistest uuringutest saadud teavet monoterapiiana kasutatud tislelizumabi märkimisväärsede kõrvaltoimete kohta. Üksikasjad tislelizumabi märkimisväärsede kõrvaltoimete kohta, kui seda manustatakse kombinatsioonis keemiaraviga, on esitatud juhul, kui täheldati kliiniliselt olulisi erinevusi võrreldes tislelizumabi monoterapiaga.

Immuunseotud pneumoniit

Immuunseotud pneumoniit tekkis 4,3%-l tislelizumabi monoterapiiana 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%).

Mediaanaeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 3,2 kuud (vahemik: 1,0 päeva...16,5 kuud) ja mediaankestus 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 taandus 45,5% patsientidest.

Mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, keda raviti tislelizumabi monoterapiaga, tekkis pneumoniit sagedamini patsientidel, kellel oli anamneesis rindkere kiiritusravi (6,3%), kui patsientidel, kes varem rindkere kiiritust pole saanud (2,8%).

Pneumoniit tekkis 9,1%-l mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidest, keda raviti tislelizumabi ja keemiaravi kombinatsiooniga. Mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, keda raviti tislelizumabi monoterapiaga, tekkis pneumoniit 6,0% patsientidest.

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit tekkis 1,7%-l tislelizumabi monoterapiiana 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%).

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

Immuunsüsteemiga seotud nahareaktsioonid

Immuunsüsteemiga 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%).

Mediaanaeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 2,5 kuud (vahemik: 7,0 päeva...11,6 kuud). Mediaankestus ilmnemisest kuni lahenemiseni oli 11,2 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. Naha kõrvaltoimed taandusid 51,9% patsientidest.

Immuunsüsteemiga seotud koliit

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

Mediaanaeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 6,0 kuud (vahemik: 12,0 päeva...14,4 kuud) ja mediaankestus ilmnemisest kuni lahenemiseni oli 28,0 kuud (vahemik: 9,0 päeva...3,6 kuud). Tislelizumab ei katkestatud jäädavalt ühelgi patsiendil ja ravi tislelizumabiga katkestati 0,6%-l patsientidest. Koliit taandus 81,8% patsientidest.

Immuunsüsteemiga seotud müosiit/rabdomüolüüs

Immuunsüsteemiga 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%).

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

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad

Kilpnäärmehäired

Hüpotüreosis:

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

Mediaanaeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 3,7 kuud (vahemik: 0 päeva...16,6 kuud). Mediaankestus ilmnemisest kuni lahenemiseni oli 15,2 kuud (vahemik: 12,0 päeva...28,6+ kuud). + tähistab tsenseeritud väärtust analüüsi ajaks lahenemata kõrvaltoimete kohta. Tisellezumabi ei jäetud lõplikult ära ühelgi patsiendil ja ravi tisellezumabiga katkestati 0,4%-l patsientidest. Hüpotüreoidism taandus 31,9% patsientidest.

Hüpertüreosis:

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

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

Türeoidiit:

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

Mediaanaeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 2,0 kuud (vahemik: 20,0 päeva...20,6 kuud). Mediaankestus ilmnemisest kuni lahenemiseni ei olnud hetkel kättesaadavate andmete põhjal hinnatav (vahemik: 22,0 päeva...23,1+ kuud). + tähistab tsenseeritud väärtust analüüsi ajaks lahenemata kõrvaltoimete kohta. Tisellezumabi ei jäetud lõplikult ära ühelgi patsiendil ja ravi tisellezumabiga katkestati 0,1%-l patsientidest. Türeoidiit taandus 16,7% patsientidest.

Neerupealiste puudulikkus

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

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

Hüpopüüsiit

Hüpopüüsiit (2. raskusaste) tekkis 0,1%-l tisellezumabi monoterapiiana saanud patsientidest.

1. tüüpi suhkurtõbi

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

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

Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häired

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

Mediaanaeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 1,2 kuud (vahemik: 3,0 päeva...5,7 kuud). Mediaankestus ilmnemisest kuni lahenemiseni oli 1,9 kuud (vahemik: 3,0+ päeva...16,2+ kuud). + tähistab tsenseeritud väärtust analüüsi ajaks lahenemata kõrvaltoimete kohta. Tislezumab jäeti lõplikult ära 0,3%-l patsientidest ja ravi tislezumabiga katkestati 0,3%-l patsientidest. Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häired taandusid 50,0% patsientidest.

Immuunsüsteemiga seotud müokardiit

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

Mediaanaeg esimesest annusest kuni kõrvaltoime ilmnemiseni oli 1,6 kuud (vahemik: 14,0 päeva...6,1 kuud) ja mediaankestus ilmnemisest kuni lahenemiseni oli 5,1 kuud (vahemik: 4,0 päeva...7,6 kuud). Tislezumab jäeti lõplikult ära 0,3%-l patsientidest ja ravi tislezumabiga katkestati 0,2%-l patsientidest. Müokardiit taandus 57,1% patsientidest.

Müokardiit esines 1,4% tislezumabi ja keemiaravi kombinatsiooniga ravitud patsientidest, sealhulgas raskusega 5. raskusaste (0,4%).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioonid tekkisid 3,5%-l tislezumabi monoterapiiana saanud patsientidest, sealhulgas juhud raskusega 3. raskusaste (0,3%). Tislezumab jäeti lõplikult ära 0,3%-l patsientidest ja ravi tislezumabiga katkestati 0,5%-l patsientidest.

Laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Tislezumabi 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%, suurenenud lümfotsüütide arv 0,07%, vähenenud neutrofiilide arv 1,7%, vähenenud trombotsüütide arv 1,1%,alaniini aminotransferaasi suurenenud sisaldus 2,0%, vähenenud albumiinisaldus 0,4%, suurenenud aluselise fosfataasi sisaldus 2,3%, aspartaadi aminotransferaasi suurenenud sisaldus 3,2%, suurenenud bilirubiinisaldus 2,2%, kreatiini kinaasi suurenenud sisaldus 2,0%, suurenenud kreatiniinisaldus 0,9%, suurenenud kaaliumisisaldus 0,9%, vähenenud kaaliumisisaldus 2,2%, suurenenud naatriumisaldus 0,1%, vähenenud naatriumisaldus 5,7%.

Tislezumabi ja keemiaravi kombinatsiooni saanud patsientide seas oli nende patsientide osakaal, kellel uuringueelsega võrreldes toimus laboratoorsete näitajate nihe 3. või 4. raskusastme kõrvalekalleteni, järgmine: vähenenud hemoglobiinisaldus 14,2%, vähenenud leukotsüütide arv 17,3%, vähenenud neutrofiilide arv 41,2%, vähenenud trombotsüütide arv 4,6%,alaniini aminotransferaasi suurenenud sisaldus 3,1%, suurenenud aluselise fosfataasi sisaldus 0,9%, aspartaadi aminotransferaasi suurenenud sisaldus 3,4%, suurenenud bilirubiinisaldus 0,6%, kreatiini kinaasi suurenenud sisaldus 1,6%, suurenenud kreatiniinisaldus 2,5%, suurenenud kaaliumisisaldus 2,8%, vähenenud kaaliumisisaldus 10,2%, suurenenud naatriumisaldus 0,6%, vähenenud naatriumisaldus 18,9%.

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 ADA-positiivsete patsientide ja ADA-negatiivse populatsiooni puhul täheldatud järgmisi kõrvaltoimete esinemissagedusi: ≥ 3 raskusastme kõrvaltoimed 50,9% vs 39,3%, tõsised kõrvaltoimed 37,1% vs. 29,7%, ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimed 10,8% vs 10,2%: (monoteraapia puhul); ≥ 3 raskusastme kõrvaltoimed 85,6% vs 78,2%, tõsised kõrvaltoimed 45,9% vs 38,2%, ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimed 13,5% vs 13,3% (kombinatsioonravi puhul). Patsientidel, kellel tekkisid raviga seotud ADA-d, olid algtasemel üldiselt kehvemad tervise- ja haigusnähud, mis võib segada ohutusanalüüsi tõlgendamist. Olemasolevad andmed ei võimalda teha kindlaid järeldusi ravimi kõrvaltoimete võimalike mustrite kohta.

Eakad

<65-aastaste ja 65...74-aastaste patsientide vahel ei täheldatud tislelizumabi monoteraapia korral 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 müügiloo 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) tüüpi 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 soodustades T-rakkude funktsionaalset aktiivsust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi: BGB-A317-304

BGB-A317-304 oli randomiseeritud avatud mitmekeskuseline III faasi uuring, kus hinnati esmavaliku ravina kasutatud tislelizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis plaatina-pemetrekseediga võrdluses ainult plaatina-pemetrekseedi saavate varem keemiaravi mittesaanud patsientidega, kellel oli lokaalselt levinud mittelamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk ning kes ei olnud kirurgilise reseksiooni ega plaatinapõhise kemoradioterapia kandidaadid, või kellel oli metastaatiline mittelamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel olid aktiivsed peaju või leptomeningeaalsed metastaasid, teadaolevad EGFR-i mutatsioonid või ALK translokatsioonid, mis olid tundlikud saadaoleva sihtmärgistatud inhibiitorravi suhtes; aktiivne autoimmuunhaigus või ükskõik milline haigus, mis vajab süsteemset ravi kortikosteroididega (prednisoon >10 mg ööpäevas või selle ekvivalent) või muid immunosuppressante.

Kokku randomiseeriti (2:1) 334 patsienti saama tislelizumabi 200 mg kombinatsioonis pemetrekseediga 500 mg/m² ja karboplatiiniga AUC 5 mg/ml/min või tsisplatiiniga 75 mg/m² (T+PP rühm, n=223) või pemetrekseedi 500 mg/m² ja karboplatiini AUC 5 mg/ml/min või tsisplatiini 75 mg/m² (PP rühm, n=111). Platinapreparaadi (tsisplatiin või karboplatiin) valis uuringuarst.

Ravi manustati 3-nädalase tsükliks. Pärast 4, 5 või 6 keemiaravi või uuringuarsti valitud keemiaravimiga kombineeritud tislelizumabi tsükli manustamist said T+PP rühma patsiendid kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni 3-nädalase tsükli jooksul tislelizumabi 200 mg kombinatsioonis pemetrekseediga annuses 500 mg/m²; PP rühma patsiendid said kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni ainult pemetrekseedi annuses 500 mg/m² ning patsientidele, kelle haiguse progresseerumist kinnitas sõltumatu hindamiskomisjon (*Independent Review Committee, IRC*), anti võimalus minna üle 3-nädalase tsükliga monoterapiale tislelizumabiga.

Randomiseerimine oli stratifitseeritud PD-L1 ekspressiooni järgi kasvajakudedes (*tumour cells, TC*) (<1% versus 1...49% versus ≥50%) ning haiguse staadiumi järgi (IIIB versus IV), mida hinnati Ameerika vähivastase võitluse ühiskomitee AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) vähkkasvajate staadiumite määramise juhendi 7. väljaande järgi. PD-L1 ekspressiooni hinnati kesklaboris, kasutades Ventana PD-L1 (SP263) analüüsimeetodit, mis tuvastas PD-L1 värvumise kasvajakudedes. Esimesel 6 kuul hinnati kasvajat iga 6 nädala järel, järgmisel 6 kuul iga 9 nädala järel, edasi iga 12 nädala järel.

Uuringu BGB-A317-304 patsientide ravieelsed omadused olid järgmised: mediaanvanus 61 aastat (vahemik 25...75), 29% vanuses 65 aastat või rohkem; 74% mehed; 100% Aasia päritolu (kõik registreeritud Hiinas); 23,4% ECOG skoor 0 ja 76,6% ECOG skoor 1; 18,3% haiguse staadium IIIB; 26,6% ALK ümberkorralduse staatus teadmata ja 73,4% ALK ümberkorraldus negatiivne; 36,2% polnud kunagi suitsetanud; 5,4% peaju metastaasidega. Vanuse, soo, ECOG skoori, staadiumi, suitsetamise staatuse, PD-L1 TC skoori ja eelnevate vähivastaste raviskeemide omadused olid ravirühmade vahel tasakaalus.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elumus, mida hindas RECIST v1.1 järgi sõltumatu hindamiskomisjon ravikavatsuse (*intent-to-treat, ITT*) analüüsis. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elumus, objektiivne ravivastuse määr ja ravivastuse kestus sõltumatu hindamiskomisjoni ning uuringuarsti hinnangul.

Vaheanalüüsi ajaks (andmete seisu kuupäev 23. jaanuar 2020 ja uuringu järelkontrolliperioodi kestuse mediaan 9,8 kuud) saavutati uuringus esmane tulemusnäitaja, mis näitab T+PP rühmas võrreldes PP-ga progressioonivaba elumuse osas statistiliselt olulist paranemist. Stratifitseeritud riskitiheduste suhe oli 0,65 (95% CI: 0,47...0,91; p=0,0054), progressioonivaba elumuse mediaan T+PP puhul 9,7 kuud ja PP puhul 7,6 kuud.

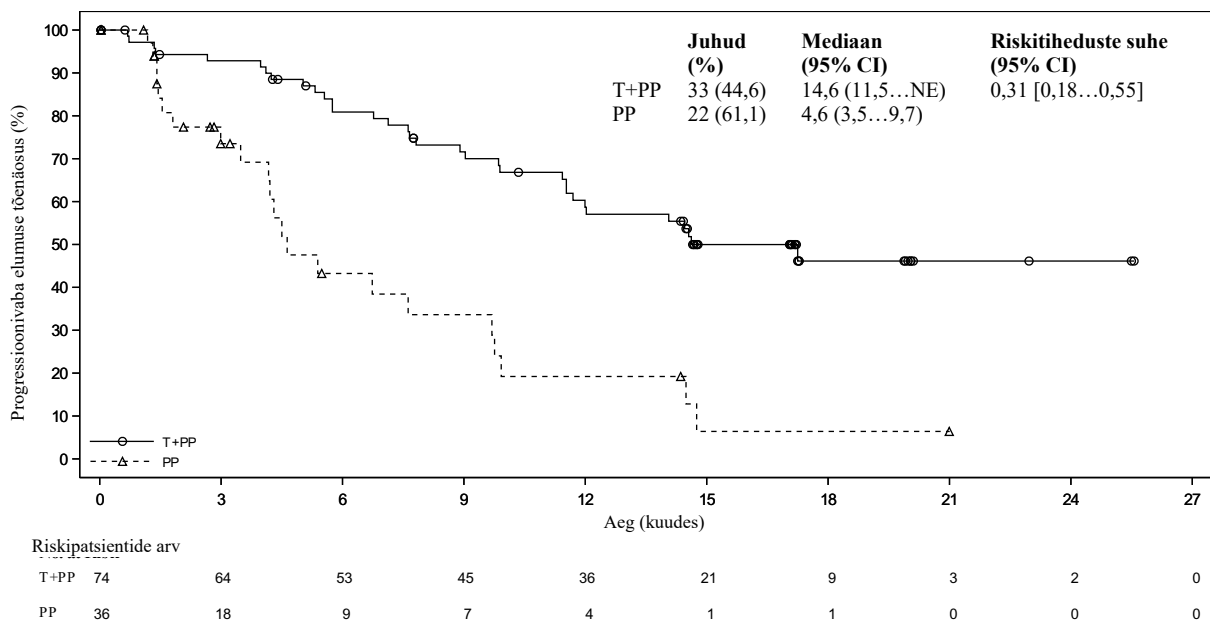
Lõppanalüüsi efektiivsustulemused (andmete seisu kuupäev 26. oktoober 2020 ja uuringu järelkontrolliperioodi kestuse mediaan 16,1 kuud) olid kooskõlas vaheanalüüsi tulemustega.

Uuringu BGB-A317-304 334 patsiendi hulgas oli 110 (33%) patsiendil kasvajakude PD-L1 ekspressioon $\geq 50\%$. Neist 74 patsienti olid tislelizumabi ja keemiaravi rühmas ning 36 patsienti platseebo ja keemiaravi rühmas. Patsientide lõppanalüüsi efektiivsustulemused kasvajakude PD-L1 ekspressiooniga $\geq 50\%$ on näidatud tabelis 3 ja Kaplani-Meieri kõver PFS-i ja OS-i kohta on esitatud vastavalt joonistel 1 ja 2.

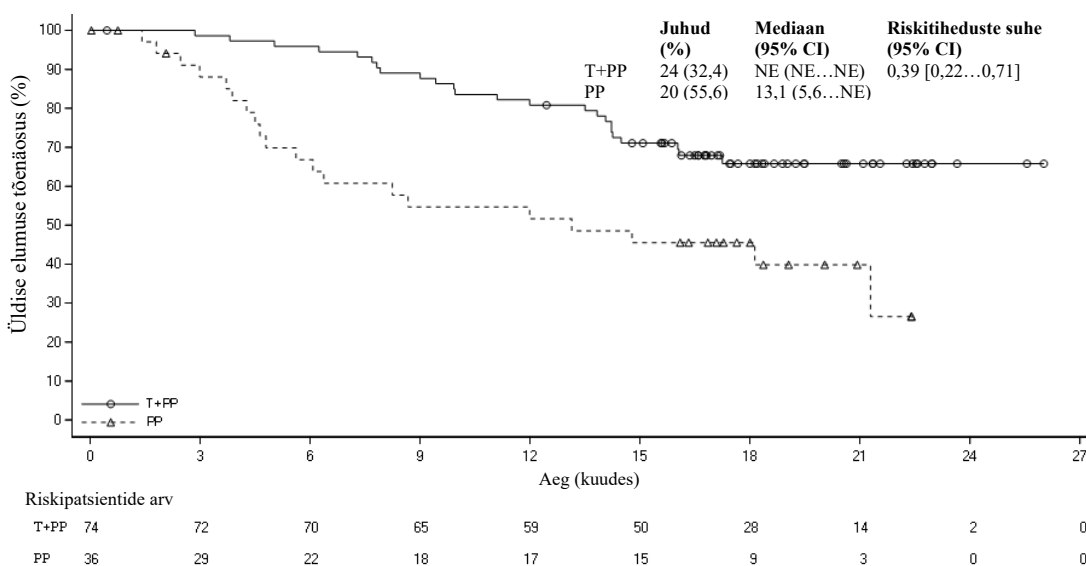
Tabel 3 Efektiivsustulemused uuringus BGB-A317-304, kelle PD-L1 ekspressioon on $\geq 50\%$

Tulemusnäitaja	Tislelizumab + pemetrekseed + plaatina (n=74)	Pemetrekseed + plaatina (n=36)
PFS		
Juhud, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
PFS-i mediaan (kuudes) (95% CI)	14,6 (11,5...NE)	4,6 (3,5...9,7)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe ^{a, b} (95% CI)	0,31 (0,18...0,55)	
OS		
Surmad, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
OS-i mediaan (kuudes) (95% CI)	NE (NE...NE)	13,1 (5,6...NE)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe ^{a, b} (95% CI)	0,39 (0,22...0,71)	
Parim üldine ravivastus, n (%)^c		
ORR, n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95% CI ^d	(58,5...80,3)	(16,3...48,1)
CR, n(%)	7 (9,5)	0 (0,0)
PR (%)	45 (60,8)	11 (30,6)
DoR^c		
DoR-i mediaan (kuudes) (95% CI)	NE (13,2...NE)	8,5 (3,3...NE)
PFS = progressioonivaba elumus (<i>progression-free survival</i>); CI = usaldusvahemik (<i>confidence interval</i>); OS = üldine elumus (<i>overall 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>); DoR = ravivastuse kestus (<i>duration of response</i>); NE = ei ole hinnatav (<i>not estimable</i>).		
Mediaane hinnati Kaplani-Meieri meetodil, 95% usaldusvahemikku hinnati Brookmayeri ja Crowley meetodil.		
^a Riskitiheduste suhet hinnati stratifitseeritud Coxi mudelil, kus võrdlusrühmaks oli pemetrekseedi + plaatina rühm ning stratifitseerimine põhines haiguse staadiumil (IIIB versus IV).		
^b PFS põhines sõltumatu hindamiskomisjoni hinnangul ja ORR/DoR põhines sõltumatu hindamiskomisjoni kinnitatud ravivastusel.		
^c 95% usaldusvahemik arvutati Clopperi-Pearsoni meetodil.		

Joonis 1 Kaplani-Meieri PFS-i graafik BGB-A317-304 uuringu patsientidel, kellel on PD-L1 $\geq 50\%$



Joonis 2 Kaplani-Meieri OS-i graafik BGB-A317-304 uuringu patsientidel, kellel on PD-L1 $\geq 50\%$



Lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi: BGB-A317-307

BGB-A317-307 oli randomiseeritud avatud mitmekeskuseline III faasi uuring, kus võrreldi esmavaliku ravina kasutatud tislelizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis paklitakseeli pluss karboplatiiniga või nab-paklitakseeli pluss karboplatiiniga võrdluses ainult paklitakseeli pluss karboplatiiniga varem keemiaravi mittesaanud patsientidega, kellel oli lokaalselt levinud lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk ning kes ei olnud kirurgilise resektsiooni ega plaatinapõhise kemoradioterapia kandidaadid, või kellel oli metastaatiline lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel olid aktiivsed peaju või leptomeningealsed metastaasid, teadaolevad EGFR-i mutatsioonid või ALK translokatsioonid, mis olid tundlikud saadaoleva sihtmärgistatud inhibiitorravi suhtes; aktiivne autoimmuunhaigus või ükskõik milline haigus, mis vajab süsteemset ravi kortikosteroididega (prednisoon >10 mg ööpäevas, või selle ekvivalent) või muud immunosupressiivset ravi.

Kokku randomiseeriti (1:1:1) 360 patsienti saama tislelizumabi 200 mg kombinatsioonis paklitakseeliga 175 mg/m² ja karboplatiiniga AUC 5 mg/ml/min (T+PC rühm, n=120) või tislelizumabi 200 mg kombinatsioonis nab-paklitakseeliga 100 mg/m² ja karboplatiiniga AUC 5 mg/ml/min (T+nPC rühm, n=119) või paklitakseeli 175 mg/m² ja karboplatiini AUC 5 mg/ml/min (PC rühm, n=121).

Ravi manustati 3-nädalase tsüklina, kuni patsient oli saanud 4...6 tsüklit keemiaravi või tislelizumabi kombinatsioonis uuringuarsti valitud keemiaraviga. T+nPC ja T+PC rühma patsiendid said tislelizumabi kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. PC rühmas anti patsientidele haiguse progresseerumise korral võimalus minna üle 3-nädalaste tsüklitena manustatavale monoterapiale tislelizumabiga.

Randomiseerimine oli stratifitseeritud PD-L1 ekspressiooni järgi kasvajakudedes (*tumour cells*, TC) (<1% versus 1...49% versus ≥50%) ning kasvaja staadiumi järgi (IIIB versus IV), mida hinnati Ameerika vähivastase võitluse ühiskomitee AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) vähkkasvajate staadiumite määramise juhendi 7. väljaande järgi. PD-L1 ekspressiooni hinnati kesklaboris, kasutades Ventana PD-L1 (SP263) analüüsimeetodit, mis tuvastas PD-L1 värvumise kasvajakudedes. Esimesel 6 kuul hinnati kasvajat iga 6 nädala järel, edasi esimese aasta jooksul iga 9 nädala järel, seejärel kuni haiguse progresseerumiseni iga 12 nädala järel.

Uuringupopulatsiooni ravieelsed karakteristikud olid järgmised: mediaanvanus 62,0 aastat (vahemik: 34...74), 35,3% vanuses 65 aastat või rohkem; 91,7% mehed; 100% Aasia päritolu (kõik registreeritud Hiinas); 23,6% ECOG skoor 0 ja 76,4% ECOG skoor 1; uuringu alguses diagnoositud haiguse staadium IIIB 33,9% ja IV staadium 66,1%; 16,4% polnud kunagi suitsetanud; 38,3% PD-L1 TC-skooriga <1%, 25,3% PD-L1 TC-skooriga ≥1%...≤49%, 34,7% PD-L1 TC-skooriga ≥50. Vanuse, soo, ECOG skoori, staadiumi, suitsetamise staatuse, PD-L1 TC-skoori ja eelnevate vähivastaste ravide omadused olid ravirühmade vahel tasakaalus.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elumus, mida hindas RECIST v1.1 järgi sõltumatu hindamiskomisjon ITT-analüüsis, mida testiti järjestikku rühmades T+PC versus PC ning rühmades T+nPC versus PC. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elumus, objektiivne ravivastuse määr ja ravivastuse kestus sõltumatu hindamiskomisjoni ja uuringuarsti hinnangul.

Vaheanalüüsi ajaks (andmete seisu kuupäev 6. detsember 2019 ja uuringu järelkontrolliperioodi kestuse mediaan 8,4 kuud) saavutati uuringus esmane tulemusnäitaja, mis näitab progressioonivaba elumuse osas statistiliselt olulist paranemist tislelizumabi ja paklitakseeli-karboplatiini kombinatsiooni (T+PC) rühmas ning tislelizumabi ja nab-paklitakseeli-karboplatiini kombinatsiooni (T+nPC) rühmas võrreldes ainult paklitakseeli ja karboplatiiniga (PC rühm). Stratifitseeritud riskitiheduste suhe (T+PC rühm versus PC rühm) oli 0,48 (95% CI: 0,34, 0,69; p <0,0001). Stratifitseeritud riskitiheduste suhe (T+nPC rühm versus PC rühm) oli 0,45 (95% CI: 0,32, 0,64; p <0,0001). Keskmine PFS oli T+PC rühmas 7,6 kuud, T+nPC rühmas 7,6 kuud ja PC rühmas 5,4 kuud.

Lõppanalüüs (andmete seisu kuupäev 30. september 2020 ja uuringu järelkontrolliperioodi kestuse mediaan 16,7 kuud) näitas vaheanalüüsi järjekindlaid tulemusi.

Lõppanalüüsi efektiivsustulemused on näidatud tabelis 4, joonisel 3 ja joonisel 4.

Tabel 4 Efektiivsustulemused uuringus BGB-A317-307

Tulemusnäitaja	Tislelizumab + nab-paklitakseel + karboplatiin (n=120)	Tislelizumab + nab-paklitakseel + karboplatiin (n=119)	Paklitakseel + karboplatiin (n=121)
PFS			
Juhud, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
PFS-i mediaan (kuudes) (95% CI)	7,7 (6,7...10,4)	9,6 (7,4...10,8)	5,5 (4,2...5,6)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe ^a (95% CI)	0,45 (0,33...0,62)	0,43 (0,31...0,60)	–
OS			
Surmad, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
OS-i mediaan (kuudes) (95% CI)	22,8 (19,1...NE)	NE (18,6...NE)	20,2 (16,0...NE)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe (95% CI)	0,68 (0,45...1,01)	0,75 (0,50...1,12)	–
ORR^b			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95% CI	(52,4...70,4)	(52,8...70,9)	(28,6...46,4)
CR, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
PR, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
DoR^b			
DoR-i mediaan (kuudes) (95% CI)	13,2 (7,85...18,79)	10,4 (8,34...17,15)	4,8 (4,04...5,72)

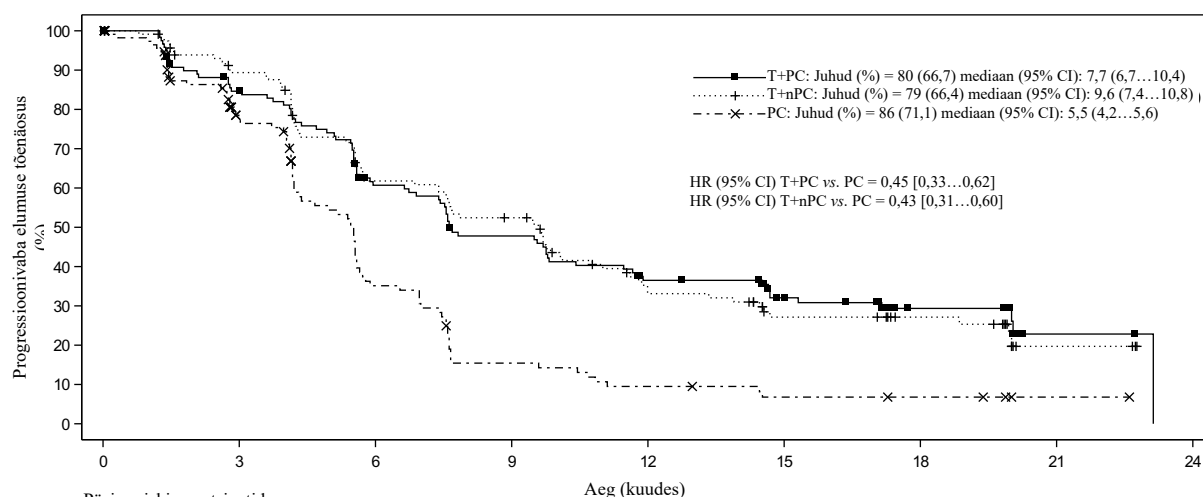
PFS = progressioonivaba elumus (*progression-free survival*); CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); OS = üldine elumus (*overall survival*); ORR = objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*); CR = täielik ravivastus (*complete response*); PR = osaline ravivastus (*partial response*); DoR = ravivastuse kestus (*duration of response*); NE = ei ole hinnatav (*not estimable*).

^a Stratifitseeritud järgmiste stratifitseerimisfaktorite järgi: haiguse staadium (IIIB versus IV) ja PD-L1 ekspressioon kasvajakududes (*tumour cell, TC*) ($\geq 50\%$ TC versus 1% kuni 49% TC versus $<1\%$ TC).

^b PFS põhines sõltumatu hindamiskomisjoni hinnangul ja ORR/DoR põhines sõltumatu hindamiskomisjoni kinnitatud ravivastusel.

Joonis 3 Kaplani-Meieri graafik: progressioonivaba elumus uuringus BGB-A317-307 sõltumatu hindamiskomisjoni hinnangul

T+PC rühm versus T+nPC rühm versus PC rühm

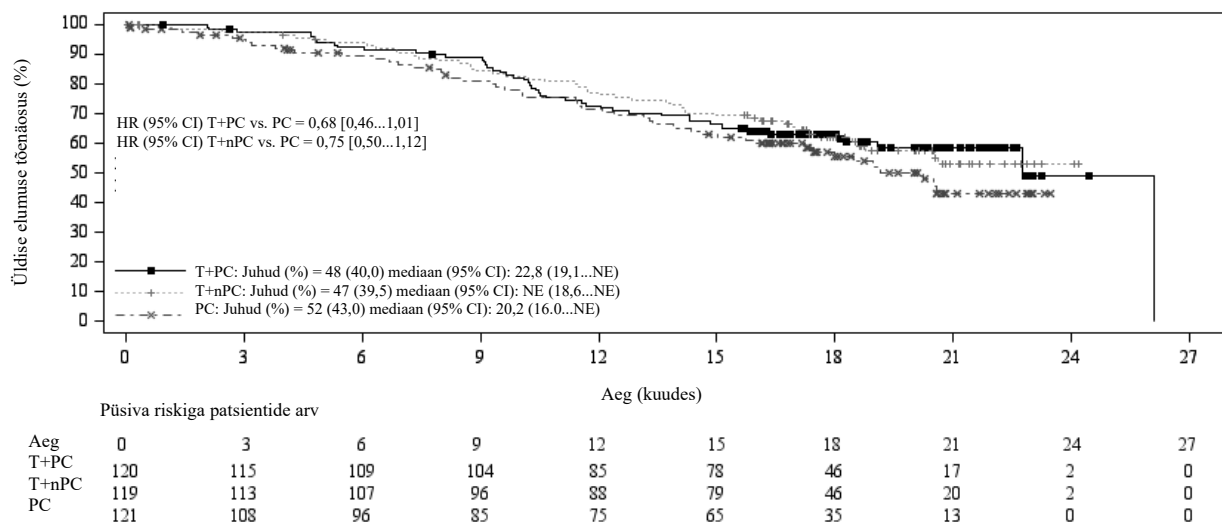


Aeg	0	3	6	9	12	15	18	21	24
T+PC	120	97	66	51	37	27	13	2	0
T+nPC	119	99	66	55	31	20	15	3	0
PC	121	74	31	13	8	5	4	1	0

CI = usaldusvahemik; T+PC = tislelizumab + paklitakseel + karboplatiin; T+nPC = tislelizumab + nab-paklitakseel + karboplatiin; PC = paklitakseel + karboplatiin.

Joonis 4 Kaplani-Meieri graafik: üldine elulemus uuringus BGB-A317-307

T+PC rühm *versus* T+nPC rühm *versus* PC rühm



CI = usaldusvahemik; T+PC = tislelizumab + paklitakseel + karboplatiin; T+nPC = tislelizumab + nab-paklitakseel + karboplatiin; PC = paklitakseel + karboplatiin; NE = ei ole hinnatav.

Alarühmade analüüsid näitasid progressioonivaba elumuse osas järjepidevat raviefekti kõigis suuremates demograafilistes ning prognostilistes alarühmades, sealhulgas PD-L1 ekspressiooni puhul <1%, 1...49% ja ≥50% ja haiguse staadiumites IIIB ja IV:

- T+PC puhul, kui PFS HR on 0,57 (95% CI, HR=0,34...0,94) PD-L1 puhul <1%, 0,40 (95% CI, HR=0,21...0,76), 1 kuni 49% ja 0,44 (95% CI, HR=0,26...0,75) ≥50% puhul.
- T+nPC puhul, PFS HR 0,65 (95% CI, HR=0,40...1,06) PD-L1 puhul <1%, 0,40 (95% CI, HR=0,22...0,74) 1 kuni 49% ja 0,33 (95% CI, HR=0,18...0,59) ≥50% puhul.

Mitteväikerakk-kopsuvähi teise rea ravi BGB-A317-303

BGB-A317-303 oli randomiseeritud avatud mitmekeskuseline III faasi uuring, milles hinnati tislelizumabi efektiivsust ja ohutust võrreldes dotsetakseeliga patsientidel, kellel oli lokaalselt levinud või metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk (lamerakuline või mittelamerakuline) ning kellel eelneva platinapõhise ravi ajal või järel oli haigus progresseerunud.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli teadaolev EGFR-i mutatsioon või ALK ümberkorraldus, eelnev ravi PD-(L)1 inhibiitoriga või CTLA-4 inhibiitoriga; aktiivne autoimmuunhaigus või ükskõik milline haigus, mis vajas süsteemset ravi kortikosteroididega (prednisoon >10 mg ööpäevas või selle ekvivalent) või muud immunosupressiivset ravi.

Kokku randomiseeriti (2:1) 805 patsienti saama tislelizumabi 200 mg intravenoosselt iga 3 nädala järel (n=535) või dotsetakseeli 75 mg/m² intravenoosselt iga 3 nädala järel (n=270). Randomiseerimine stratifitseeriti histoloogia järgi (lamerakuline *versus* mittelamerakuline), ravivaliku järgi (teine *versus* kolmas valik) ja PD-L1 ekspressiooni järgi kasvajakudedes (≥25% *versus* <25%). Dotsetakseeli ja tislelizumabi manustamist jätkati kuni haiguse progresseerumiseni, mida hindas RECIST v1.1 järgi uuringuarst, või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. PD-L1 ekspressiooni hinnati kesklaboris, kasutades Ventana PD-L1 (SP263) analüüsimeetodit, mis tuvastas PD-L1 värvumise kasvajakudedes. 52 nädala jooksul pärast randomiseerimist hinnati kasvajat iga 9 nädala järel, seejärel iga 12 nädala järel. Elumuse staatust hinnati pärast uuringuravi lõpetamist iga 3 kuu järel.

Uuringupopulatsiooni ravieelsed karakteristikud olid järgmised: mediaanvanus 61 aastat (vahemik: 28...88), 32,4% vanuses 65 aastat või rohkem; 3,2% vanuses 75 aastat või rohkem; 77,3% mehed; 17,0% europiidid ja 79,9% Aasia päritolu; 20,6% ECOG skoor 0 ja 79,4% ECOG skoor 1; 85,5% metastaatilise haigusega; 30,3% polnud kunagi suitsetanud; 46,0% lamerakulise ja 54,0% mittelamerakulise histoloogiaga; 65,8% metsiktüüpi ja 34% teadmata EGFR-i staatusega; 46,1% metsiktüüpi ja 53,9% teadmata ALK staatusega; 7,1% eelnevalt ravitud peaaegu metastaasidega.

57,0%-l patsientidest oli PD-L1 TC skoor <25% ja 42,5%-l PD-L1 TC skoor ≥25%. Kõik patsiendid olid eelnevalt saanud plaatina-kaksikravi: 84,7% patsientidest said ühte eelnevat ravi, 15,3% olid saanud kahte eelnevat ravi.

Esmase efektiivsuse topelettumuse näitajad olid üldine elumus ITT ja PD-L1 TC skoori ≥25% analüüsirühmades. Täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elumus, objektiivse ravivastuse määr ja ravivastuse kestus uuringuarsti hinnangul.

Uuringus BGB-A317-303 saavutati üldise elumuse topelettumuse näitajad nii ITT-analüüsi rühmas kui ka PD-L1 ≥25% analüüsi rühmas. Eelmäetatud vaheanalüüsi ajal (andmete seisu kuupäev 10. august 2020 ja järelkontrolliperioodi kestuse mediaan 11,7 kuud) täheldati ITT-rühmas üldise elumuse osas statistiliselt olulist paranemist. Tulemused eelistasid tislelizumabi rühma: suhteline risk vähenes 36% võrreldes dotsetakseeliga (HR=0,64; 95% CI: 0,53...0,78; p<0,0001). Üldise elumuse mediaan oli tislelizumabi rühmas 17,2 kuud ja dotsetakseeli rühmas 11,9 kuud. Lõppanalüüsis (andmete lõppkuupäev 15. juuli 2021, jälgimisperioodi kestuse mediaan 14,2 kuud) täheldati PD-L1 ≥25% analüüsikomplektis statistiliselt olulist OS-i paranemist, eelistades tislelizumabi rühma (stratifitseeritud HR=0,53; 95% CI: 0,41...0,70; p < 0,0001), kusjuures OS-i mediaan oli tislelizumabi rühmas 19,3 kuud ja dotsetakseeli rühmas 11,5 kuud.

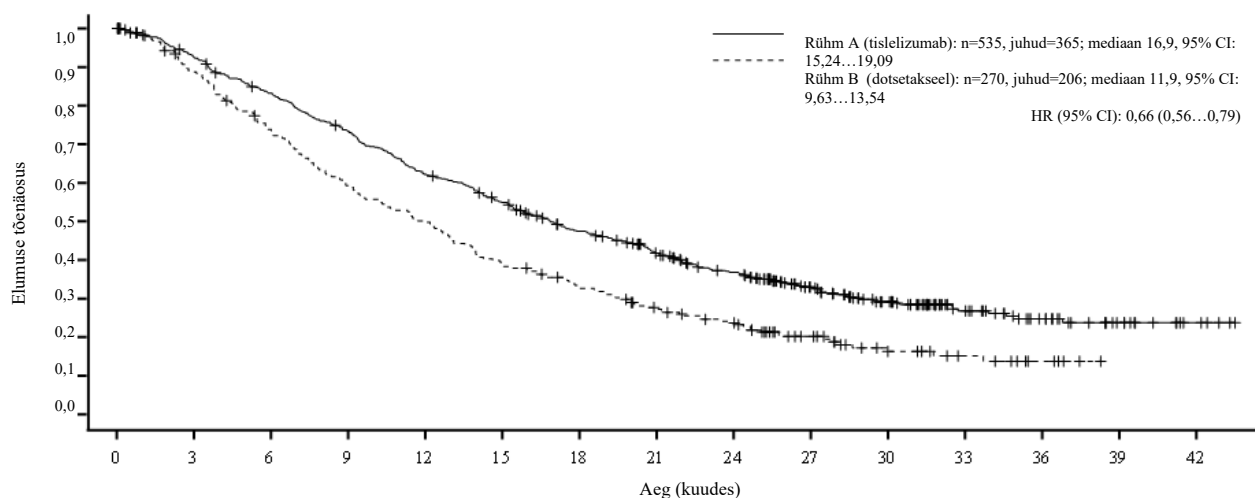
Lõppanalüüs (andmete seisu kuupäev 15. juuli 2021 ja järelkontrolliperioodi kestuse mediaan 14,2 kuud) näitas ITT-rühmas efektiivsustulemusi, mis olid kooskõlas vaheanalüüsiga.

Tabel 5 ja joonis 5 võtavad kokku uuringu BGB-A317-303 (ITT-analüüsi rühm) efektiivsustulemused lõppanalüüsis.

Tabel 5 Efektiivsustulemused uuringus BGB-A317-303

Tulemusnäitaja	Tislelizumab (n=535)	Dotsetakseel (n=270)
OS		
Surmad, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
OS-i mediaan (kuudes) (95% CI)	16,9 (15,24...19,09)	11,9 (9,63...13,54)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^{a, b}	0,66 (0,56...0,79)	
PFS		
Juhud, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
PFS-i mediaan (kuudes) (95% CI)	4,2 (3,88...5,52)	2,6 (2,17...3,78)
Riskitiheduste suhe ^a (95% CI)	0,63 (0,53...0,75)	
ORR (%) (95% CI)^c	20,9 (17,56...24,63)	3,7 (1,79...6,71)
Parim üldine ravivastus, n (%) ^c		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
DoR^c		
DoR-i mediaan (kuudes) (95% CI)	14,7 (10,55...21,78)	6,2 (4,11...8,31)
OS = üldine elumus (<i>overall survival</i>); CI = usaldusvahemik (<i>confidence interval</i>); PFS = progresseerumisvaba 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>); DoR = ravivastuse kestus (<i>duration of response</i>).		
Mediaane hinnati Kaplani-Meieri meetodil, 95% usaldusvahemikku hinnati Brookmeyer ja Crowley meetodil.		
^a Riskitiheduste suhet hinnati stratifitseeritud Coxi mudelil, kus võrdlusrühmaks oli dotsetakseeli rühm.		
^b Stratifitseeritud stratifitseerimisfaktorite järgi: histoloogia (lamerakuline <i>versus</i> mittelamerakuline), ravivalik (teine <i>versus</i> kolmas) ja PD-L1 ekspressioon kasvajakarades (PD-L1 skoor ≥25% <i>versus</i> PD-L1 skoor <25%).		
^c Uuringuarsti kinnitatud.		

Joonis 5 Kaplani-Meieri graafik: üldine elumus uuringus BGB-A317-303 (ITT-analüüsi rühm)



Riskiga patsientide arv

Aeg:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Rühm A	535	491	439	386	327	286	239	201	166	120	87	48	30	15	5
Rühm B	270	227	187	150	126	99	80	64	52	32	17	11	5	0	

Eel määratletud alarühma analüüsides oli tislelizumabi soodsam raviefekt järjepidev kõigis suuremates demograafilistes ja prognostilistes alarühmades.

Tabel 6 võtab kokku eel määratletud alarühmade analüüside efektiivsustulemused progressioonivaba elumuse osas kasvaja PD-L1 (<25% TC, ≥25% TC) ekspressioonide kaupa.

Table 6 Efektiivsustulemused üldise elumuse osas kasvaja PD-L1 (<25% TC, ≥25% TC) ekspressioonide kaupa uuringus BGB-A317-303

	Tislelizumabi rühm n=535	Dotsetakseeli rühm n=270
PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudes <25%, n	307	152
Juhud, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Üldine elumus (kuudes), mediaan (95% CI)	15,2 (13,4...17,6)	12,3 (9,3...14,3)
Riskitiheduse suhe ^a (95% CI)	0,79 (0,64...0,99)	
PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudes ≥25%, n	227	115
Juhud, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Üldine elumus (kuudes), mediaan (95% CI)	19,3 (16,5...22,6)	11,5 (8,2...13,5)
Riskitiheduse suhe ^a (95% CI)	0,54 (0,41...0,71)	
^a Riskitiheduse suhe ja selle 95% CI hinnati stratifitseeritud Coxi mudeli põhjal.		

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tislelizumabi farmakokineetikat hinnati Tizveni puhul nii monoteerapiana kui ka kombinatsioonis keemiaraviga.

Tislelizumabi farmakokineetikat iseloomustati populatsiooni farmakokineetilise analüüsi abil, lähtudes 2596 patsiendilt kogutud kontsentratsioonandmetest; patsientidel olid kaugelearenenud pahaloomulised kasvaja 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% tasakaalukontsentratsioonist ligikaudu 84 päevaga (12 nädalat) ning tislelizumabi farmakokineetilise ekspositsiooni kumuleerumise määr tasakaalukontsentratsioonil on ligikaudu kahekordne.

Imendumine

Tislelizumabi manustatakse intravenoosselt, seepärast on biosaadavus kohene ja täielik.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs viitab, et tasakaalukontsentratsioonil 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 farmakokineetilise analüüsi põhjal oli tislelizumabi kliirens 0,153 l ööpäevas, individidevaheline 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.

Eriühmad

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

Neerukahjustus

Spetsiaalseid uuringuid tislelizumabi kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis 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 farmakokineetilises analüüsis ei leitud tislelizumabi kliirensis kerge maksakahjustusega (bilirubiin \leq ULN ja ASAT $>$ ULN või bilirubiin $>1,0 \dots 1,5$ x ULN ja mis tahes ASAT väärtus; n=396) ega mõõduka maksakahjustusega (bilirubiin $>1,5 \dots 3$ 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 13 nädala jooksul intravenoosseid annuseid 3, 10, 30 või 60 mg/kg iga 2 nädala järel (7 annuse manustamist), ei täheldatud ilmseid raviga seotud toksilisi toimeid ega histopatoloogilisi muutusi annuste puhul kuni 30 mg/kg iga 2 nädala järel, mis vastavad 4,3...6,6-kordsele ekspositsioonile inimestel kliinilise annuse 200 mg korral.

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

Tislelizumabi kartsinogeensuse ega genotoksilisuse hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraatdihüdraat
Sidrunhappemonohüdraat
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
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

Tizveni 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 Tizveni kontsentraati tarnitakse läbipaistvas I tüüpi klaasist viaalis, millel on hall FluroTeci kattega klorobutüülist punnkork, alumiiniumümbris ja eemaldatav kate.

Tizveni 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 Tizveni 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 viaalidest välja (kokku 200 mg 20 ml-s) süstlasse ja lisage see intravenoosse infusioonilahuse kotti, mis sisaldab 0,9% naatriumkloriidi (9 mg/ml) infusioonilahust, 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 liigutamist.

Manustamine

- Manustage lahjendatud Tizveni lahus intravenoosse infusioonina, kasutades infusioonisüsteemi, mille juurde kuulub või millele on lisatud steriilne apürogeenne, 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.
- Tizvenit ei tohi manustada kiire intravenoosse süste ega boolussüstena.
- Infusiooni lõppedes tuleb infusioonisüsteem läbi loputada.
- Hävitage viaali allesjäänud kasutamata lahus.
- Tizveni 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-mail: bg.ireland@beigene.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1797/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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 Tizveni turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima patsiendikaardi sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsioonivahendid, levitamisviisid ja kava mis tahes muud aspektid.

Patsiendikaardi eesmärk on parandada patsientide teadlikkust nähtudest ja sümptomitest, mis on olulised võimalike immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete varaseks äratundmiseks/tuvastamiseks, ning juhtida tähelepanu olukordadele, kui on vaja otsida arstiabi. See sisaldab ka juhiseid arsti kontaktandmete sisestamiseks ja teiste arstide hoiatamiseks, et patsienti ravitakse Tizveniga. Patsiendikaart on loodud nii, et patsient saaks seda alati kaasas kanda ja seda tuleb esitada igale tervishoiutöötajale, kes võib teda aidata.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Tizvenit turustatakse, on kõigile tervishoiutöötajatele, kes eeldatavalt Tizvenit välja kirjutavad, ja patsientidele/hooldajatele, kes seda ravimit kasutavad, juurdepääs tervishoiutöötajate kaudu levitatavale patsiendikaardile.

Patsiendikaart peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetele viitavate peamiste nähtude ja sümptomite (pneumoniit, koliit, hepatiit, endokrinopaatiad, immuunvahendatud naha kõrvaltoimed, nefriit ja muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed) ja infusiooniga seotud reaktsioonid, 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 hoiatuskaarti endaga alati kaasas kanda ning miks seda tuleb näidata iga arsti vastuvõtul peale ravimi määranud arsti (nt tervishoiutöötajatele kiirabis või EMO-s).
- Hoiatusteade, mis teavitab patsienti ravivaid tervishoiutöötajaid igal ajal, sealhulgas hädaolukorras, et patsienti ravitakse Tizveniga.
- Meeldetuletus, et kõikidest teadaolevatest või arvatavatest ravimite kõrvaltoimetest võib teatada ka kohalikele reguleerivatele asutustele.
- Tizveni retsepti väljakirjutaja kontaktandmed.

Patsiendikaart 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

Tizveni 100 mg infusioonilahuse kontsentraat
tislelizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg tislelizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: naatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, 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
Irimaa
Tel. +353 1 566 7660
E-mail: bg.ireland@beigene.com

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1797/001

1 viaal

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, 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

Tizveni 100 mg infusioonilahuse kontsentraat
tislelizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg tislelizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: naatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20 ja süstevesi. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

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
Irimaa
Tel. +353 1 566 7660
E-mail: bg.ireland@beigene.com

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1797/002

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-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, 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

Tizveni 100 mg infusioonilahuse kontsentraat
tislelizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg tislelizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: naatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20 ja süstevesi. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1797/002

2 (2x1) 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

Tizveni 100 mg steriilne kontsentraat
tislelizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg tislelizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: naatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20 ja süstevesi. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Beigene Ireland Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1797/001
EU/1/24/1797/002

1 viaal
2 (2x1) 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

Tizveni 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 ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- On tähtis, et kannaksite ravi ajal patsiendikaarti 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 Tizveni ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tizveni kasutamist
3. Kuidas Tizvenit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tizvenit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tizveni ja milleks seda kasutatakse

Tizveni on vähiravim, mis sisaldab toimeainena tislelizumabi. See on monoklonaalne antikeha, teatud tüüpi valk, mis on loodud tuvastama kehas spetsiifilist sihtmärki, mida nimetatakse programmeeritud rakusurma-1 retseptoriks (PD-1) ja mis asub T- ja B-rakkude (valgete vereliblede tüübid, mis moodustavad osa immuunsüsteemist ehk keha loomulikust kaitsemehhanismist) pinnal. Kui vähirakud aktiveerivad PD-1, võib see T-rakkude aktiivsuse välja lülitada. Blokeerides PD-1, takistab Tizveni sellel teie T-rakke välja lülitamast, mis aitab teie immuunsüsteemil vähiga võidelda.

Tizvenit kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste raviks:

- mitteväikerakk-kopsuvähk, mis on levinud ka teistesse kehapiirkondadesse ja mida ei ole veel keemiaraviga ravitud ja mida ei saa kirurgiliselt eemaldada. Seda tüüpi vähkkasvaja raviks kasutatakse Tizveni ja keemiaravi kombinatsiooni;
- mitteväikerakk-kopsuvähk, mis on levinud ka teistesse kehapiirkondadesse ja mida juba on keemiaraviga ravitud. Seda tüüpi vähkkasvaja raviks kasutatakse Tizvenit üksinda.

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

Tizvenit võib manustada kombinatsioonis teiste vähivastaste ravimitega. On tähtis, et te loeksite ka nende teiste ravimite pakendite infolehti. Kui teil on nende ravimite kohta küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Tizveni kasutamist

Tizvenit ei tohi kasutada

- 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 Tizveni kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui teil on või on olnud:

- autoimmuunhaigus (kus keha enda kaitsesüsteem ründab normaalseid rakke);
- maksapõletik (hepatiit) või muud maksaprobleemid;
- neerupõletik (nefriit);
- kopsupõletik (pneumoniit);
- jämesoole põletik (koliit);
- tõsine lööve;
- probleemid hormoone tootvate näärmetega (sealhulgas neerupealised, hüpofüüs ja kilpnääre);
- 1. tüüpi suhkurtõbi;
- siirdatud soliidorgan;
- infusiooniga seotud reaktsioon.

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

Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes

Tizvenil võivad olla tõsised kõrvaltoimed, mis võivad mõnikord muutuda eluohtlikuks ja lõppeda surmaga. Rääkige viivitamata oma arstile, kui teil tekib ravi ajal Tizveniga ükskõik milline neist tõsistest kõrvaltoimetest:

- maksapõletik (hepatiit) või muud maksaprobleemid;
- neerupõletik (nefriit);
- kopsupõletik (pneumoniit);
- jämesoole põletik (koliit);
- rasked nahareaktsioonid; 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);
- südamelihase põletik (müokardiit);
- südant ümbritseva membraani põletik (perikardiit);
- liigesepõletik (artriit);
- põletikuline häire, mis põhjustab lihasvalu ja -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;
- närvipõletik: sümptomiteks võivad olla valu, nõrkus ja jäsemete halvatus (Guillaini-Barré sündroom).

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

Patsiendikaart

Selles pakendi infolehes leiduv põhiteave on olemas ka patsiendikaardis, mille olete saanud oma arstilt. On tähtis, et kannaksite patsiendikaarti alati endaga kaasas ja näitaksite seda tervishoiutöötajale, kui teil tekivad sümptomid, mis võivad viidata immuunvahendatud kõrvaltoimetele (loetletud ülalpool jaotises „Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes“). See on vajalik kiireks diagnoosimiseks ja asjakohaseks raviks.

Jälgimine ravi ajal Tizveniga

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

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Tizveni

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 Tizveni toimet. Kuid pärast ravi alustamist Tizveniga 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 selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Teile ei tohi Tizvenit anda raseduse ajal, välja arvatud siis, kui arst on selle teile välja kirjutanud. Tizveni toimed rasedatele on teadmata, aga on võimalik, et toimeaine tislelizumab võib loodet kahjustada.

- Kui te olete rasedumisvõimeline naine, siis peate te ravi ajal Tizveniga ja vähemalt 4 kuu vältel pärast Tizveni viimase annuse manustamist kasutama tõhusat rasedumisvastast 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 Tizveni eritub rinnapiima. Riski imikule ei saa välistada. Kui te imetate, rääkige sellest oma arstile. Ravi ajal Tizveniga ja vähemalt 4 kuud pärast viimast Tizveni annust ei tohi imetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tizveni mõjutab kergelt teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

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

Tizveni sisaldab naatriumi

Kui olete väikese naatriumisaldusega (soolasisaldusega) dieedil, rääkige sellest enne Tizveni manustamist arstile. Ravim sisaldab 1,6 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) kontsentraadi ühes milliliitris. Tizveni ühekordne infusioon sisaldab 32 mg naatriumi kahes 10 ml viaalis. See on võrdne 1,6%-ga soovitatavast naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Tizvenit kasutada

Tizvenit manustatakse teile haiglas või kliinikus kogenud arsti järelevalve all.

- Tizveni tavaline ööpäevane annus on 200 mg, mis manustatakse intravenoosse infusioonina (veeni tilgutades) iga 3 nädala järel. Tizveni esimene annus manustatakse teile 60 minuti jooksul infusioonina veeni. Kui talute esimest annust hästi, siis võib järgmine veeniinfusioon kesta 30 minutit.
- Kui Tizvenit manustatakse kombinatsioonis keemiaraviga, antakse teile esmalt Tizveni ja seejärel keemiaravi.
- Palun lugege teiste vähivastaste ravimite pakendi infolehte, et mõista nende ravimite kasutamist. Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Teie arst otsustab, mitut ravikorda te vajate.

Kui teil jääb Tizveni annus vahele

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

Kui te lõpetate Tizveni ravi

Ravi katkemisel võib ravimi toime kaduda. Ärge katkestage ravi Tizveniga 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 Tizveni kõrvaltoimed võivad olla tõsised (vt loetelu selle infolehe lõigus 2 jaotises „Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes“). Kui teil tekib mõni neist tõsistest kõrvaltoimetest, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.**

Ainult Tizveni kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

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

- hüpotüreos (kilpnäärme alatalitus, mis võib põhjustada väsimust, kehakaalu suurenemist, naha ja juuste muutusi);
- köha;
- lööve;
- sügelus (pruriit);
- väsimus (kurnatus);
- söögiisu vähenemine;
- nõrkus (spontaanne verejooks või verevalumid ja sagedased infektsioonid, palavik, külmavärinad ja kurguvalu (aneemia));
- kõrge bilirubiini, punaste vereliblede lagunemissaaduse, tase veres, mis võib põhjustada naha ja silmade kollasust, viidates maksaprobleemidele;
- maksaensüüm aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine veres;
- maksaensüümalaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine veres.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- kopsupõletik;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- spontaanne verejooks või verevalumid (trombotsütopeenia);
- infektsioonidest tingitud sagedased põletikud, palavik, külmavärinad, kurguvalu või suuhaavandid (neutropeenia või lümfopeenia);
- iiveldus, oksendamine, isutus, valu kõhu paremal küljel, naha või silmavalgete kollasus, unisus, tumedat värvi uriin, veritsus või verevalumid, mis tekivad tavalisest kergemini – maksaprobleemide (hepatiidi) võimalikud sümptomid;
- liigesevalu (artralgia);
- lihasevalu (müalgia);
- õhupuudus, köha või valu rinnus - kopsuprobleemide (pneumoniit) võimalikud sümptomid;
- väsimus, turse kaela alumisel osal, valu kõri ees – kilpnäärme probleemide (türeoidiit) võimalikud sümptomid;
- kõrge veresuhkru tase, janu, suukuivus, sagedasem urineerimisvajadus, väsimus, suurenenud söögiisu koos kehakaalu langusega, segasus, iiveldus, oksendamine, puuviljalõhnaline hingeõhk, hingamisraskused ja kuiv või punetav nahk – hüperglükeemia võimalikud sümptomid;
- väsimus, segasus, lihastõmbused, krambid (hüponatreemia);
- lihasnõrkus, lihasspasmid, ebanormaalne südamerütm (hüpokaleemia);

- hüpertüreos (kilpnäärme ületalitlus, mis võib põhjustada hüperaktiivsust, higistamist, kehakaalu vähenemist ja janu);
- hingamisraskused (düsfpnoe);
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- haavandid suus või haavandid koos igemepõletikuga (stomatiit);
- maksaensüümi aluselise fosfataasi suurenenud sisaldus veres;
- ensüümi kreatiinkinaasi kõrge sisaldus veres;
- kõrge kreatiniini tase veres.

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

- muutused uriini koguses või värvis, valu urineerimisel, valu neerupiirkonnas – neeruprobleemide võimalikud sümptomid (nefriit);
- kõhulahtisus või tavalisest sagedasem roojamine, musta tõrva meenutav, kleepuv väljaheide, veri või lima väljaheites, tugev valu või tundlikkus maos – sooleprobleemide võimalikud sümptomid (koliit);
- tugev valu ülakõhus, iiveldus, oksendamine, palavik, valulik kõht – kõhunäärmeprobleemide võimalikud sümptomid (pankreatiit);
- kõrge veresuhkur, tavapärasest suurem nälja- või janutunne, tavalisest sagedamini urineerimine – suhkurtõve võimalikud sümptomid;
- lihavalu, jäikus, nõrkus, valu rinnus või tugev väsimus – lihaspõõleemide võimalikud sümptomid (müosiit);
- valu rinnus, kiire või ebanormaalne südametegevus, õhupuudus puhkeasendis või tegevuse ajal, vedeliku kogunemine koos säärite, pahklude ja labajala tursega, väsimus – südamelihase põõleemide võimalikud sümptomid (müokardiit);
- liigesevalu, jäikus, turse või punetus, liigese liikumisulatus vähenemine – liigese põõleemide võimalikud sümptomid (artriit);
- silmade punetus, silmavalu ja turse - võimalikud sümptomid, mis mõjutavad uueat ehk silmamuna valge osa alust kihti (uveiit);
- neerupealiste puudulikkus (häire, mille korral neerupealised ei tooda piisavalt teatud hormoone);
- närvipõõletik: sümptomiteks võivad olla valu, nõrkus ja jäsemete halvatus (Guillaini-Barré sündroom);
- külmavärinad või värisemine, sügelus või lööve, õhetus, õhupuudus või vilistav hingamine, pearinglus või palavik, mis võivad tekkida infusiooni ajal või kuni 24 tundi pärast infusiooni – infusiooniga seotud reaktsiooni võimalikud sümptomid;
- leukotsüütide madal tase veres;
- kõrge hemoglobiini, kaaliumi ja naatriumi sisaldus veres;
- madal albumiini tase veres.

Harv (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- valu rinnus, palavik, kõha, südamepekslemine – südame ümber oleva membraani võimalikud sümptomid (perikardiit);
- sagedased peavalud, nägemishäired (kas vaegnägemine või kahelinägemine), väsimus ja/või nõrkus, segasus, vererõhu langus, pearinglus – hüpopfüüsi põõleemide võimalikud sümptomid (hüpopfüsiit);
- naha sügelus või koorumine, nahahaavandid – raskete nahareaktsioonide võimalikud sümptomid.

Tizveni kasutamisel koos teiste vähivastaste ravimitega on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest

Pidage meeles, et on tähtis lugeda ka teiste teile manustatavate vähivastaste ravimite pakendite infolehti, sest ka need ravimid võivad põhjustada kõrvaltoimeid.

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

- õhupuudus, kõha või valu rindkeres – võimalikud kopsupõõleemide (pneumoniit) 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;
- kilpnäärme alatalitus, mis võib põhjustada väsimust, kehakaalu tõusu, naha ja juuste muutusi (hüpotüreoos);
- kilpnäärme ületalitus, mis võib põhjustada hüperaktiivsust, higistamist, kehakaalu langust ja janu (hüpertüreoos);
- köha;
- hingamisraskused (düspnoe);
- kõhulahtisus;
- lööve;
- liigesevalu (artralgia);
- väsimus (kurnatus);
- maksaensüümi aspartaataminotransferaasi taseme tõus veres;
- maksaensüümialaniinaminotransferaasi taseme tõus veres;
- bilirubiini, punaste vereliblede lagunemissaaduse, taseme tõus veres;
- maksaensüümi aluselise fosfataasi taseme tõus veres;
- madal hemoglobiini tase;
- järgmiste vererakkude madal tase: leukotsüüdid, neutrofiilid, trombotsüüdid;
- järgmiste ensüümide kõrge tase:alaniinaminotransferaas, aluseline fosfataas, aspartaataminotransferaas;
- kõrge bilirubiini tase;
- kõrge kreatiinkinaasi ja kreatiniini tase;
- kõrge kaaliumisisaldus;
- madal kaaliumi- ja naatriumisisaldus.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- 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;
- kõhulahtisus või tavapärasest sagedasem sooletühjendamine, must kleepjas tõrvataoline väljaheide, veri või lima väljaheites, tugev kõhuvalu või kõhu puutehellus – võimalikud sooleprobleemide (jämesoolepõletik ehk koliit) sümptomid;
- vere suur glükoosisisaldus, tavapärasest suurem nälja- või janutunne, tavapärasest sagedasem urineerimine – võimalikud suhkurtõve (diabeet) sümptomid;
- külmavärinad või värisemine, sügelus või lööve, õhetus, õhupuudus või vilisev hingamine, pearinglus või palavik, mis võivad tekkida infusiooni ajal või kuni 24 tunni jooksul pärast infusiooni – võimalikud infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomid;
- rindkerevalu, kiired või ebanormaalsed südamelöögid, õhupuudus rahuolekus või tegutsedes, vedeliku kogunemine ning sääрте, pahklude ja jalalabade paistetus, väsimus – võimalikud südamelihaseprobleemide (südamelihasepõletik ehk müokardiit) sümptomid;
- liigeste valu, jäikus, paistetus või punetus, liigeste liikuvuse vähenemine – võimalikud liigeseprobleemide (liigesepõletik ehk artriit) sümptomid;
- suuhaavandid või haavandid koos igemepõletikuga (stomatiit);
- sügelus (pruriit);
- lihasvalu (müalgia);
- kõrge hemoglobiini tase;
- kõrge naatriumisisaldus.

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;
- väsimus, kaela esiosa paistetus, kurguesine valu – võimalikud kilpnäärme probleemide (kilpnäärme põletik ehk türeoidiit) sümptomid;
- tugev ülakõhuvalu, iiveldus, oksendamine, palavik, kõhu puutehellus – võimalikud kõhunäärme probleemide (kõhunäärme põletik ehk pankreatiit) sümptomid;

- lihaste valu, jäikus, nõrkus, rindkerevalu või tugev väsimus – võimalikud lihaseprobleemide (lihasepõletik ehk müosiit) sümptomid;
- rasked närviprobleemid, mis võivad põhjustada hingamisraskusi; torkimis- või surisemistunnet sõrmedes, varvastes, pahkluude või randmete piirkonnas; nõrkust jalgades, mis levib ülakehasse; ebakindlat kõnnakut või kõndimisvõimetust või suutmatust trepist käia; raskusi näolihaste liigutamisel, sealhulgas kõnelemisel, närimisel või neelamisel; kahelinägemist või võimetust silmi liigutada; raskusi põie- või sooletegevuse kontrollimisel; südame löögisageduse suurenemist ja halvatust – need võivad olla Guillaini-Barré sündroomi sümptomid.

Kui teil tekib ükskõik milline ülalloetletud tõsine kõrvaltoime, rääkige sellest viivitamata oma arstile.

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 Tizvenit säilitada

Teie arst, apteeker või meditsiiniõde vastutab selle ravimi säilitamise ja kasutamata jäänud toote õige hävitamise eest. 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.

Tizveni 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 allesjäänud infusioonilahust hilisemaks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tizveni 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, „Tizveni sisaldab naatriumi“), sidrunhappe monohüdraat, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Tizveni välja näeb ja pakendi sisu

Tizveni infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) on selge kuni kergelt veiklev, värvitu kuni kergelt kollakas lahus.

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

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Tizveni viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks. Üks viaal sisaldab 100 mg tizelizumabi.

Lahjendatud infusioonilahuse peab ette valmistama tervishoiutöötaja, järgides aseptika reegleid.

Infusioonilahuse ettevalmistamine

- Ühe annuse ettevalmistamiseks on vaja kahte Tizveni 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 välja (kokku 200 mg 20 ml-s) süstlasse 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 liigutamist.

Manustamine

- Manustage lahjendatud Tizveni lahus intravenoosse infusioonina, kasutades infusioonisüsteemi, mille juurde kuulub või millele on lisatud steriilne apürogeenne, 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.
- Tizveni ei tohi manustada kiire intravenoosse süste ega boolussüstena.
- Tizveni 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.
- Hävitage viaali allesjäänud kasutamata lahus.
- Infusiooni lõppedes tuleb infusioonisüsteem läbi loputada.
- Tizveni viaalid on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.