

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

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

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tizveni 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg tislelizumabo (*tislelizumabum*).

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

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

Tirpalo pH yra maždaug 6,5, o osmolališkumas yra maždaug 270-330 mOsm/kg.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSLPV)

Tizveni derinyje su pemetreksedu ir chemoterapija su platinos vaistiniais preparatais skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuotas neplokščialąstelinis nesmulkialąstelinis plaučių vėžys ir kurių navikai turi PD-L1 ekspresiją  $\geq 50\%$  naviko ląstelių pirmos eilės gydymui, be EGFR mutacijų arba ALK mutacijų bei kai yra:

- vietiškai išplitęs NSLPV ir pacientams neketinama atlikti chirurginės rezekcijos ar skirti chemoradioterapijos su platinos vaistiniais preparatais, arba
- metastazavęs NSLPV.

Tizveni derinyje su karboplatina ir arba paklitakseliu, arba nabpaklitakseliu skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuotas plokščialąstelinis nesmulkialąstelinis plaučių vėžys, pirmos eilės gydymui, kai yra:

- vietiškai išplitęs NSLPV ir pacientams neketinama atlikti chirurginės rezekcijos ar skirti chemoradioterapijos su platinos vaistiniais preparatais, arba
- metastazavęs NSLPV.

Tizveni monoterapija skirta vietiskai išplitusiu ar metastazavusiu nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu sergančių suaugusių pacientų gydymui po anksčiau skirtos chemoterapijos su platinos vaistiniais preparatais. Pacientams, kuriems nustatyta EGFR mutacijų arba ALK teigiamas NSLPV, prieš skiriant tislelizumabo anksčiau taip pat turėjo būti skirtas taikininis gydymas.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Pacientai, sergantys pirmos eilės neplokščialąstelinio nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu, turi būti įvertinti dėl gydymo galimybės pagal naviko ląstelių PD-L1 ekspresiją, kurią patvirtina ištyrimas, atliktas sertifikuota *in vitro* diagnostikos medicinos priemone (žr. 5.1 skyrių).

### Dozavimas

#### Tizveni monoterapija

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

#### Tizveni derinio terapija

Rekomenduojama Tizveni dozė yra 200 mg, vartojama infuzija į veną vieną kartą per 3 savaites, derinant su chemoterapija.

Kai Tizveni ir chemoterapijos vaistinis preparatas vartojami tą pačią dieną, Tizveni turi būti suvartotas prieš chemoterapiją. Chemoterapijos vaistinio preparato charakteristikų santrauka (PCS) reikia remtis nustatant dozę ir rekomendacijų dėl kortikosteroidų vartojimo kaip premedikacijos, skirtos su chemoterapija susijusių nepageidaujamų reakcijų prevencijai.

#### Gydymo trukmė

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

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

Tizveni, vartojamo monoterapijai ar deriniuose su kitais vaistiniais preparatais, dozės mažinti nerekomenduojama. Prireikus Tizveni vartojimą reikia laikinai ar visam laikui nutraukti, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Išsamios imuninių nepageidaujamų reakcijų valdymo rekomendacijos pateikiamos 4.4 skyriuje.

### 1 lentelė. Rekomenduojamas gydymo Tizveni koregavimas

Imuninė nepageidaujama reakcija	Sunkumas <sup>1</sup>	Gydymo Tizveni koregavimas
Pneumonitas	2-ojo laipsnio	Laikinais nutraukti vartojimą <sup>2,3</sup>
	Pasikartojęs 2-ojo laipsnio; 3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Visam laikui nutraukti gydymą <sup>3</sup>
Hepatitis	ALT ar AST aktyvumas nuo > 3 iki 8 x VNR arba bendrojo bilirubino koncentracija nuo > 1,5 iki 3 x VNR	Laikinais nutraukti vartojimą <sup>2,3</sup>
	ALT ar AST aktyvumas > 8 x VNR arba bendrojo bilirubino koncentracija > 3 x VNR	Visam laikui nutraukti gydymą <sup>3</sup>
Išbėrimas	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti vartojimą <sup>2,3</sup>
	4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą <sup>3</sup>

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)	Įtariama SNOR, įskaitant SJS arba TEN	Laikiniai nutraukti vartojimą <sup>2,3</sup> Įtarus SJS arba TEN pasireiškimą, gydymo atnaujinti negalima, nebent SJS ar TEN diagnozė buvo atmesta pasikonsultavus su atitinkamu (-ais) specialistu (-ais).
	Patvirtinta SNOR, įskaitant SJS arba TEN	Visam laikui nutraukti gydymą
Kolitas	2-ojo ar 3-iojo laipsnių	Laikiniai nutraukti vartojimą <sup>2,3</sup>
	Pasikartojęs 3-iojo laipsnio; 4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą <sup>3</sup>
Miozitas / rabdomiolizė	2-ojo ar 3-iojo laipsnių	Laikiniai nutraukti vartojimą <sup>2,3</sup>
	Pasikartojęs 3-iojo laipsnio; 4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą <sup>3</sup>
Hipotirozė	2-ojo, 3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Hipotirozę galima gydyti pakaitine hormonų terapija nenutraukiant gydymo Tizveni.
Hipertirozė	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Laikiniai nutraukti vartojimą <sup>2</sup> Po to, kai 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinys palengvėjo iki $\leq$ 2-ojo laipsnio ir yra kontroliuojamas skiriant skydliaukės funkciją slopinančių vaistinių preparatų, galima apsvarstyti gydymo Tizveni tęsimą, jei kliniškai reikalinga ir jei buvo nutrauktas kortikosteroidų vartojimas. Kitu atveju gydymą reikia visam laikui nutraukti.
Antinksčių nepakankamumas	2-ojo laipsnio	Apsvarstyti laikiną gydymo nutraukimą, kol reiškinys nebus kontroliuojamas skiriant PHT.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Laikiniai nutraukti vartojimą <sup>3</sup> Po to, kai 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinys palengvėjo iki $\leq$ 2-ojo laipsnio ir yra kontroliuojamas skiriant PHT, galima apsvarstyti gydymo Tizveni tęsimą, jei kliniškai reikalinga ir jei buvo nutrauktas kortikosteroidų vartojimas. Kitu atveju gydymą reikia visam laikui nutraukti. <sup>3</sup>
Hipofizitas	2-ojo laipsnio	Apsvarstyti laikiną gydymo nutraukimą, kol reiškinys nebus kontroliuojamas skiriant PHT.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Laikiniai nutraukti vartojimą <sup>2,3</sup> Po to, kai 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinys palengvėjo iki $\leq$ 2-ojo laipsnio ir yra kontroliuojamas skiriant PHT, galima apsvarstyti gydymo Tizveni tęsimą, jei kliniškai reikalinga ir jei buvo nutrauktas kortikosteroidų vartojimas. Kitu atveju gydymą reikia visam laikui nutraukti. <sup>3</sup>

1 tipo cukrinis diabetas	1 tipo cukrinis diabetas, susijęs su $\geq$ 3-ojo laipsnio hiperglikemija (gliukozės koncentracija $>$ 250 mg/dl arba $>$ 13,9 mmol/l) arba susijęs su ketoacidoze	Laikinai nutraukti vartojimą Po to, kai 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinys palengvėjo iki $\leq$ 2-ojo laipsnio ir taikoma insulino terapija, galima apsvarstyti gydymo Tizveni tęsimą, jei kliniškai reikalinga ir kai pasiekama metabolinė kontrolė. Kitu atveju gydymą reikia visam laikui nutraukti.
Nefritas su sutrikusia inkstų funkcija	2-ojo laipsnio (kreatinino koncentracija nuo $>$ 1,5 iki 3 kartų viršija pradinės reikšmės arba yra nuo $>$ 1,5 iki 3 x VNR)	Laikinai nutraukti vartojimą <sup>2,3</sup>
	3-ojo laipsnio (kreatinino koncentracija $>$ 3 kartus viršija pradinės reikšmės arba yra nuo $>$ 3 iki 6 x VNR) arba 4-ojo laipsnio (kreatinino koncentracija $>$ 6 x VNR)	Visam laikui nutraukti gydymą <sup>3</sup>
Miokarditas	2-ojo, 3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Visam laikui nutraukti gydymą <sup>3</sup>
Toksinis poveikis nervų sistemai	2-ojo laipsnio	Laikinai nutraukti vartojimą <sup>2,3</sup>
	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Visam laikui nutraukti gydymą <sup>3</sup>
Pankreatitas	3-iojo laipsnio pankreatitas arba 3-iojo ar 4-ojo laipsnių amilazės ar lipazės aktyvumo padidėjimas serume ( $>$ 2 x VNR)	Laikinai nutraukti vartojimą <sup>2,3</sup>
	4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą <sup>3</sup>
Kitos imuninės nepageidaujamos reakcijos	3-iojo laipsnio	Laikinai nutraukti vartojimą <sup>2,3</sup>
	Pasikartojęs 3-iojo laipsnio; 4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą <sup>3</sup>
<b>Kitos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą</b>		
Su infuzija susijusios reakcijos	1-ojo laipsnio	Apsvarstyti premedikacijos skyrimą kitos infuzijos sukeliamų reakcijų profilaktikai. Sumažinti infuzijos greitį 50 %.
	2-ojo laipsnio	Laikinai nutraukti infuziją. Atnaujinti infuziją, jei reiškinys išnyko ar sumažėjo iki 1-ojo laipsnio, bei sumažinti infuzijos greitį 50 %.
	3-iojo ar 4-ojo laipsnių	Visam laikui nutraukti gydymą
<p>ALT – alanino aminotransferazė, AST – aspartato aminotransferazė, PHT – pakaitinė hormonų terapija, SJS – Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, TEN – toksinė epidermio nekrolizė, VNR – viršutinė normos riba.</p> <p><sup>1</sup> Toksinio poveikio sunkumo laipsniai atitinka Nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reiškinų Bendrosios terminologijos kriterijus, versija 4.0 (angl. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4.0</i>). Hipofizito sunkumo laipsniai atitinka NCI-CTCAE v5.0.</p> <p><sup>2</sup> Pacientams gydymą galima atnaujinti, jei reiškinys visiškai ar iš dalies išnyko (palengvėjo iki 0-iojo ar 1-ojo laipsnio) po to, kai kortikosteroidai buvo skirti bent 1 mėnesį ir buvo nutraukti. Visam laikui nutraukti gydymą, jeigu reiškinys visiškai ar iš dalies neišnyko per 12 savaičių nuo kortikosteroidų vartojimo pradžios arba nebuvo galima sumažinti prednizono dozės iki <math>\leq</math> 10 mg per parą ar ekvivalentiškos kito kortikosteroido dozės per parą per 12 savaičių nuo kortikosteroidų vartojimo pradžios.</p> <p><sup>3</sup> Rekomenduojama skirti pradinę 1-2 mg/kg prednizono ar ekvivalentišką kito kortikosteroido dozę per parą, kurią ne anksčiau kaip po 1 mėnesio reikia sumažinti iki <math>\leq</math> 10 mg per parą ar ekvivalentiškos dozės, išskyrus pneumonito atvejus, kai rekomenduojama skirti pradinę 2-4 mg/kg dozę per parą.</p>		

### Ypatingos populiacijos

#### Vaikų populiacija

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

### *Senyviems asmenims*

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

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

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

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

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

### Vartojimo metodas

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

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

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

## **4.3 Kontraindikacijos**

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

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Atsekamumas

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

### Paciento kortelė

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

Gydymosi Tizveni metu vaistinio preparato skiriantis gydytojas privalo aptarti su pacientu imuninių nepageidajamų reakcijų pasireiškimo riziką.

### Imuninės nepageidajamos reakcijos

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

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

#### Imuninis pneumonitas

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

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

#### Imuninis hepatitas

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

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

#### Imuninės odos reakcijos

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

Tislelizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta sunkių nepageidaujamų odos reakcijų (SNOR) atvejų. Pacientų būklę reikia stebėti dėl SNOR požymių ir simptomų (pvz., karščiavimo prodromo, į gripą panašių simptomų, gleivinių pažaidų ar progresuojančio odos išbėrimo) pasireiškimo bei atmesti kitas galimas priežastis. Įtarus SNOR (įskaitant sunkią daugiaformę eritemą [DE], SJS ar TEN), tislelizumabo vartojimą reikia laikinai nutraukti, o pacientą nukreipti specialisto konsultacijai, kad jis įvertintų būklę ir paskirtų gydymą. Patvirtinus SNOR, įskaitant SJS ar TEN, pasireiškimą, tislelizumabo vartojimą reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

#### Imuninis kolitas

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

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

#### Imuninės endokrinopatijos

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

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

### *Skydliaukės sutrikimai*

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

### *Antinksčių nepakankamumas*

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

### *Hipofizitas*

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

### *1 tipo cukrinis diabetas*

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

### *Imuninis nefritas su sutrikusia inkstų funkcija*

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

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

### *Kitos imuninės nepageidaujamos reakcijos*

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

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

### *Solidinio organo transplantato atmetimas*

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

### Su infuzija susijusios reakcijos

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



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

#### I klinikinius tyrimus neįtraukti pacientai

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

#### Pacientai, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste

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

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

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

Prieš pradėdant skirti tislelizumabo reikia vengti sisteminio poveikio kortikosteroidų ar kitų imunosupresantų vartojimo, išskyrus fiziologines sisteminio poveikio kortikosteroidų dozes (10 mg per parą prednizono ar ekvivalentiškos dozės), kadangi pastarieji gali slopinti tislelizumabo farmakodinaminį poveikį ir veiksmingumą. Tačiau pradėjus gydymą tislelizumabu, sisteminio poveikio kortikosteroidų ar kitų imunosupresantų galima skirti pasireiškusių imuninių nepageidaujamų reakcijų gydymui (žr. 4.4 skyrių). Kortikosteroidų taip pat galima skirti premedikacijai, kai tislelizumabo vartojama deriniuose su chemoterapija, siekiant apsaugoti nuo pykinimo ir (arba) palengvinti su chemoterapija susijusias nepageidaujamas reakcijas.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingos moterys / kontracepcija

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

##### Nėštumas

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

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

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

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

### Žindymas

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

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

### Vaisingumas

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

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

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

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Tislelizumabo monoterapijos saugumo duomenys pagrįsti apibendrintais duomenimis, kurie gauti apie 1 534 pacientus, sirgusius įvairiais navikų tipais, kurie vartojo 200 mg tislelizumabo kas 3 savaites. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (29,2 %), nuovargis (22,9 %) ir padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (20,9 %). Dažniausios 3/4-ojo laipsnių nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (5,0 %), pneumonija (4,2 %), hiponatremija (2,7 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (2,6 %), padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje (2,0 %), pneumonitas (2,0 %) ir nuovargis (2,0 %). 1,2 % pacientų patyrė mirtį lėmusių nepageidaujamų reakcijų. Pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, kurios lėmė pacientų mirtį, buvo pneumonija (0,78 %), hepatitas (0,13 %), pneumonitas (0,07 %), dusulys (0,07 %), apetito sumažėjimas (0,07 %) ir trombocitopenija (0,07 %). Tarp 1 534 pacientų, 40,1 % jų tislelizumabą vartojo ilgiau kaip 6 mėnesius, o 22,2 % – ilgiau kaip 12 mėnesių.

Tislelizumabo, skiriamo deriniuose su chemoterapija, saugumo duomenys pagrįsti 497 pacientų, sirgusių NSLPV, duomenimis. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (88,3 %), neutropenija (86,5 %), trombocitopenija (67,0 %) padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (46,1 %), nuovargis (43,1 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas (42,3 %), pykinimas (41,4 %), apetito sumažėjimas (40,6 %) ir išbėrimas (26,4 %). Dažniausios 3/4-ojo laipsnių nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (58,6 %), trombocitopenija (18,3 %), anemija (15,7 %) pneumonija (5,0 %), pneumonitas (3,4 %), padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (3,2 %), limfopenija (2,8 %), išbėrimas (2,6 %) ir nuovargis (2,2 %). 1,6 % pacientų patyrė mirtį lėmusių nepageidaujamų reakcijų. Pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, kurios lėmė pacientų mirtį, buvo pneumonitas (0,60 %), dusulys (0,40 %), miokarditas (0,40 %), pneumonija (0,20 %) ir hipokalemija (0,20 %). Tarp 497 pacientų, 65,8 % jų tislelizumabą vartojo ilgiau kaip 6 mėnesius, o 37,8 % – ilgiau kaip 12 mėnesių.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Apibendrinti nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių Tizveni monoterapiją (n = 1 534) ir derinius su chemoterapija (n = 497) vartojusiems pacientams, duomenys pateikti 2 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio dažnio tvarka. Atitinkamas kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); labai retas ( $< 1/10\ 000$ ); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

**2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios skiriant Tizveni monoterapiją (n = 1 534) ir derinius su chemoterapija (n = 497)**

	<b>Tislelizumabo monoterapija n = 1 534</b>	<b>Tislelizumabas ir chemoterapija n = 497</b>
<b>Nepageidaujamos reakcijos</b>	<b>Dažnio kategorija (visų laipsnių)</b>	<b>Dažnio kategorija (visų laipsnių)</b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>		
Pneumonija <sup>1</sup>	Dažnas*	Labai dažnas*
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>		
Anemija <sup>2</sup>	Labai dažnas	Labai dažnas
Trombocitopenija <sup>3</sup>	Dažnas*	Labai dažnas
Neutropenija <sup>4</sup>	Dažnas	Labai dažnas
Limfopenija <sup>5</sup>	Dažnas	Labai dažnas
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>		
Hipotirozė <sup>6</sup>	Labai dažnas	Labai dažnas
Hipertirozė <sup>7</sup>	Dažnas	Labai dažnas
Tiroditas <sup>8</sup>	Dažnas	Nedažnas
Antinksčių nepakankamumas <sup>9</sup>	Nedažnas	–
Hipofizitas <sup>10</sup>	Retas	–
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>		
Hiperglikemija <sup>11</sup>	Dažnas	Labai dažnas
Hiponatremija <sup>12</sup>	Dažnas	Labai dažnas
Hipokalemija <sup>13</sup>	Dažnas	Labai dažnas*
Cukrinis diabetas <sup>14</sup>	Nedažnas	Dažnas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>		
<i>Gijeno-Bare (Guillain-Barré) sindromas</i>	-	Nedažnas
<b>Akių sutrikimai</b>		
Uveitas <sup>15</sup>	Nedažnas	-

<b>Širdies sutrikimai</b>		
Miokarditas <sup>16</sup>	Nedažnas	Dažnas*
Perikarditas	Retas	-
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>		
Hipertenzija <sup>17</sup>	Dažnas	Dažnas
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>		
Kosulys	Labai dažnas	Labai dažnas
Dusulys	Dažnas*	Labai dažnas*
Pneumonitas <sup>18</sup>	Dažnas*	Labai dažnas*
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		
Pykinimas	Dažnas	Dažnas
Viduriavimas <sup>19</sup>	Labai dažnas	Labai dažnas
Stomatitas <sup>20</sup>	Dažnas	Dažnas
Pankreatitas <sup>21</sup>	Nedažnas	Nedažnas
Kolitas <sup>22</sup>	Nedažnas	Dažnas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>		
Hepatitis <sup>23</sup>	Dažnas*	Dažnas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>		
Išbėrimas <sup>24</sup>	Labai dažnas	Labai dažnas
Niežėjimas	Labai dažnas	Dažnas
Sunkios odos reakcijos <sup>25</sup>	Retas	-
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>		
Artralgija	Dažnas	Labai dažnas
Mialgija	Dažnas	Dažnas
Miozitas <sup>26</sup>	Nedažnas	Nedažnas
Artritas <sup>27</sup>	Nedažnas	Dažnas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>		
Nefritas <sup>28</sup>	Nedažnas	Nedažnas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		
Nuovargis <sup>29</sup>	Labai dažnas	Labai dažnas
Apetito sumažėjimas	Labai dažnas*	Labai dažnas
<b>Tyrimai</b>		
Padidėjęs aspartato aminotferazės aktyvumas	Labai dažnas	Labai dažnas
Padidėjęs alanino aminotferazės aktyvumas	Labai dažnas	Labai dažnas
Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje <sup>30</sup>	Dažnas	Labai dažnas
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Dažnas	Labai dažnas
Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Dažnas	Labai dažnas

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

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toliau pateikti duomenys atspindi informaciją apie reikšmingų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą tislelizumabo monoterapijos klinikinių tyrimų metu. Duomenys apie reikšmingų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą tislelizumabo skiriant deriniuose su chemoterapija pateikiami tuomet, kai nustatyta kliniškai reikšmingų skirtumų, lyginant su tislelizumabo monoterapija.

### Imuninis pneumonitas

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

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

Iš tislelizumabo monoterapija gydytų pacientų pneumonitas pasireiškė dažniau tiems, kuriems taikyta krūtinės ląstos spindulinė terapija (6,3 %), nei tiems, kuriems ji nebuvo taikyta (2,8 %).

Pneumonitas atsirado 9,1 % NSLPV sergančių pacientų, gydytų tislelizumabu kartu su chemoterapija. Pneumonitas atsirado 6,0 % NSLPV sergančių pacientų, gydytų tislelizumabo monoterapija.

### Imuninis hepatitas

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

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

### Imuninės nepageidaujamos odos reakcijos

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

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

### Imuninis kolitas

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

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

### Imuninis miozitas ar rabdomiolizė

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

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

#### Imuninės endokrinopatijos

##### Skydliaukės sutrikimai

###### Hipotirozė

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

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

###### Hipertirozė

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

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 31,0 dienos (svyravo nuo 19,0 dienos iki 14,5 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 1,4 mėnesio (svyravo nuo 22,0 dienų iki 4,0 + mėnesio). „+“ reiškia koreguotą reikšmę, kai analizės atlikimo metu reiškinys vis dar tęsėsi. Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,1% pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimo nenutraukė nė vienas pacientas. Hipertirozė praėjo 80,0 % pacientų.

###### Tiroiditas

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

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 2,0 mėnesio (svyravo nuo 20,0 dienų iki 20,6 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana šiuo metu turimais duomenimis nebuvo įvertinama (svyravo nuo 22,0 dienų iki 23,1 + mėnesio). „+“ reiškia koreguotą reikšmę, kai analizės atlikimo metu reiškinys vis dar tęsėsi. Tislelizumabo vartojimo visam laikui nenutraukė nė vienas pacientas, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,1 % pacientų. Tiroiditas praėjo 16,7 % pacientų.

#### Antinksčių nepakankamumas

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

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

#### Hipofizitas

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

### 1 tipo cukrinis diabetas

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

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

### Imuninis nefritas su sutrikusia inkstų funkcija

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

Laiko nuo pirmosios dozės vartojimo iki reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 1,2 mėnesio (svyravo nuo 3,0 dienų iki 5,7 mėnesio). Laiko nuo reiškinio pradžios iki išnykimo mediana buvo 1,9 mėnesio (svyravo nuo 3,0 + dienos iki 16,2 + mėnesio). „+“ reiškia koreguotą reikšmę, kai analizės atlikimo metu reiškinys vis dar tęsėsi. Tislelizumabo vartojimą visam laikui nutraukė 0,3 % pacientų, o laikinai tislelizumabo vartojimą nutraukė 0,3 % pacientų. Imuninis nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas praėjo 50,0 % pacientų.

### Imuninis miokarditas

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

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

Miokarditas atsirado 1,4 % pacientų, gydytų tislelizumabu kartu su chemoterapija, įskaitant 5 laipsnį (0,4 %).

### Su infuzija susijusios reakcijos

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

### Laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai

Tislelizumabo monoterapiją vartojusių pacientų dalis, kuriems laboratorinių tyrimų rezultatai nuo pradinių reikšmių pakito iki 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinų buvo tokia: 0,1 % nustatyta padidėjusi hemoglobino koncentracija, 4,4 % nustatyta sumažėjusi hemoglobino koncentracija, 0,9 % nustatytas sumažėjęs leukocitų skaičius, 8,5 % nustatytas sumažėjęs limfocitų skaičius, 0,07 % padidėjęs limfocitų skaičius, 1,7 % nustatytas sumažėjęs neutrofilų skaičius, 0,1,1 % nustatytas sumažėjęs trombocitų skaičius, 2,0 % nustatytas padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, 0,4 % nustatyta sumažėjusi albumino koncentracija, 2,3 % nustatytas padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, 3,2 % nustatytas padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, 2,2 % nustatyta padidėjusi bilirubino koncentracija, 2,0 % nustatytas padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas, 0,9 % nustatyta padidėjusi kreatinino koncentracija, 0,9 % nustatyta padidėjusi kalio koncentracija, 2,2 % nustatyta sumažėjusi kalio koncentracija, 0,1 % nustatyta padidėjusi natrio koncentracija, 5,7 % nustatyta sumažėjusi natrio koncentracija.



Tislelizumabo derinius su chemoterapija vartojusių pacientų dalis, kuriems laboratorinių tyrimų rezultatai nuo pradinių reikšmių pakito iki 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reiškinų buvo tokia: 14,2 % nustatyta sumažėjusi hemoglobino koncentracija, 17,3 % nustatytas sumažėjęs leukocitų skaičius, 41,2 % nustatytas sumažėjęs neutrofilų skaičius, 4,6 % nustatytas sumažėjęs trombocitų skaičius, 3,1 % nustatytas padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, 0,9 % nustatytas padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, 3,4 % nustatytas padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, 0,6 % nustatyta padidėjusi bilirubino koncentracija, 1,6 % nustatytas padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas, 2,5% nustatyta padidėjusi kreatinino koncentracija, 2,8 % nustatyta padidėjusi kalio koncentracija, 10,2 % nustatyta sumažėjusi kalio koncentracija, 0,6 % nustatyta padidėjusi natrio koncentracija, 18,9 % nustatyta sumažėjusi natrio koncentracija.

#### Imunogeniškumas

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

Tarp pacientų, kurių buvo galima įvertinti APV, stebėtas šis nepageidaujamų reiškinų (NR) dažnis, atitinkamai APV teigiamos ir APV neigiamos populiacijos duomenimis:  $\geq 3$  laipsnio NR – 50,9 % ir 39,3 %, sunkūs nepageidaujami reiškiniai (SNR) – 37,1 % ir 29,7 %, NR, dėl kurių teko nutraukti gydymą – 10,8 % ir 10,2 %: (monoterapijos);  $\geq 3$  laipsnio NR – 85,6 % ir 78,2 %, NR – 45,9 % ir 38,2 %, NR, dėl kurių teko nutraukti gydymą – 13,5 % ir 13,3 % (derinio terapijos). Pacientai, kuriems atsiranda gydymo sukelti APV, paprastai pasižymėjo prastesnėmis sveikatos ir ligos charakteristikomis per pradinį įvertinimą, o tai gali iškraipyti saugos analizės aiškinimą. Turimų duomenų nepakanka padaryti patikimas išvadas dėl galimo nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą pobūdžio.

#### Senyviems pacientams

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

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

#### **4.9 Perdozavimas**

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

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

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

#### Veikimo mechanizmas

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

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### *Nesmulkiąstelinis plaučių vėžys*

*Pirmos eilės neplokščialąstelinio NSLPV gydymas: BGB-A317-304*

BGB-A317-304 buvo atsitiktinių imčių, atvirasis, daugiacentris, III fazės tyrimas, skirtas įvertinti tislelizumabo derinio su platinos vaistiniais preparatais ir pemetreksedu veiksmingumą bei saugumą, lyginant su vien platinos vaistinių preparatų ir pemetreksedo poveikiu, jų skiriant pirmos eilės gydymui vietiškai išplitusiu neplokščialąstelinio NSLPV sirgusiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirta chemoterapija ir kuriems neketinta atlikti chirurginės rezekcijos ar skirti chemoradioterapijos su platinos vaistiniais preparatais, arba sirgusiems metastazavusiu neplokščialąstelinio NSLPV.

Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta aktyvių metastazių galvos smegenyse ar minkštuosiuose smegenų dangaluose, nustatytos EGFR mutacijos ar ALK translokacijos, jautrios registruotam taikininiam gydymui inhibitoriais, nustatyta aktyvi autoimuninė liga ar bet kokia kita būklė, kuriai gydyti reikėjo sisteminio poveikio gydymo arba kortikosteroidais (> 10 mg per parą prednizono ar ekvivalentiškos dozės), arba kitais imunosupresantais.

Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 334 pacientai, kurie atsitiktiniu būdu (santykiu 2:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta vartoti 200 mg tislelizumabo derinyje su 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedo ir AUC 5 mg/ml/min. karboplatinos ar 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos (T + PP grupė, n = 223) arba 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedo ir AUC 5 mg/ml/min. karboplatinos ar 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos (PP grupė, n = 111). Platinos vaistinio preparato (cisplatinos ar karboplatinos) pasirinkimą lėmė tyrėjo sprendimas.

Gydymas buvo skiriamas 3 savaitių trukmės ciklais. Paskyrus 4, 5 ar 6 ciklus chemoterapijos arba tislelizumabo derinio su chemoterapija, tyrėjo sprendimu, T + PP grupės pacientams toliau buvo skiriama 200 mg tislelizumabo derinyje su 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedo 3 savaitių trukmės ciklais iki ligos progresavimo ar nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo; PP pacientams toliau buvo skiriama vien 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedo iki ligos progresavimo ar nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo, o vėliau tiems pacientams, kuriems Nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK) patvirtino ligos progresavimą, buvo suteikiama galimybė pereiti į kitą grupę ir vartoti tislelizumabo monoterapiją 3 savaitių trukmės ciklais.

Randomizacija buvo stratifikuojama pagal PD-L1 ekspresiją ant naviko ląstelių (NL) (< 1 %, 1-49 % arba ≥ 50 %) ir ligos stadiją (IIIB arba IV), klasifikuojama pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto (angl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*), 7-osios versijos vėžio stadijų nustatymo vadovą. PD-L1 ekspresija buvo nustatoma centralizuotoje laboratorijoje, naudojant *Ventana* PD-L1 (SP263) tyrimo metodą, kuris aptinka PD-L1 žymenis ant naviko ląstelių. Naviko įvertinimo tyrimai buvo atliekami kas 6 savaites per pirmuosius 6 mėnesius, tuomet kas 9 savaites kitus 6 mėnesius, o vėliau kas 12 savaitių.

Pradinės tyrimo BGB-A317-304 pacientų ypatybės buvo tokios: amžiaus mediana 61 metai (svyravo nuo 25 iki 75 metų), 29 % buvo 65 metų ar vyresni; 74 % buvo vyrai; 100 % buvo azijiečiai (visi iš Kinijos); 23,4 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 balų, o 76,6 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 1 balas; 18,3 % liga buvo IIIB stadijos; 26,6 % ALK mutacijų rezultatai buvo nežinomi, o 73,4 % ALK mutacijų nebuvo nustatyta; 36,2 % anksčiau niekada nerūkė; 5,4 % nustatyta metastazių galvos smegenyse. Tiriamųjų pogrupių sudėtis buvo panaši pagal amžių, lytį, ECOG funkcinę būklę, ligos stadiją, ankstesnę rūkymą, PD-L1TK įvertį ir anksčiau skirtą gydymą nuo vėžio.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), įvertintas NPK pagal RECIST v1.1 kriterijus ketintų gydyti pacientų populiacijoje (angl. *intent-to-treat, ITT*). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo NPK ir tyrėjo įvertinti bendrasis išgyvenamumas (BI), objektyvaus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT).

Tarpinės duomenų analizės duomenimis, tyrimo metu buvo pasiekta pirminė vertinamoji baigtis (duomenų analizės data 2020 m. sausio 23 d., o stebėjimo trukmės mediana buvo 9,8 mėnesio), rodanti statistiškai reikšmingą IBLP rodmens pagerėjimą T + PP grupėje, lyginant su PP grupe. Stratifikuotas rizikos santykis buvo 0,65 (95 % PI: 0,47; 0,91;  $p = 0,0054$ ), kai IBLP mediana buvo 9,7 mėnesio T + PP grupėje ir 7,6 mėnesio PP grupėje.

Galutinės duomenų analizės veiksmingumo rezultatai (duomenų analizės data 2020 m. spalio 26 d., o stebėjimo trukmės mediana 16,1 mėnesio) atitiko tarpinės analizės rezultatus.

Iš 334 tyrime BGB-A317-304 dalyvavusių pacientų, 110 (33%) pacientų naviko ląstelių PD-L1 ekspresija buvo  $\geq 50\%$ . Iš jų 74 pacientai buvo iš tislelizumabo su chemoterapija grupės, o 36 pacientai – iš placebo su chemoterapija grupės. Pacientų su naviko ląstelių PD-L1 ekspresija  $\geq 50\%$  veiksmingumo rezultatai iš galutinės analizės pateikti atitinkamai 3 lentelėje ir *Kaplan-Meier* kreivės IBLP ir BI pateikti atitinkamai 1 bei 2 paveiksluose.

**3 lentelė. Pacientų su naviko ląstelių PD-L1 ekspresija  $\geq 50\%$  veiksmingumo duomenų rezultatai BGB-A317-304 tyrimo duomenimis**

<b>Vertinamoji baigtis</b>	<b>Tislelizumabas + pemetreksedas + platinos vaistiniai preparatai (N = 74)</b>	<b>Pemetreksedas + platinos vaistiniai preparatai (N = 36)</b>
<b>IBLP</b>		
Atvejų skaičius, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
IBLP mediana (mėnesiais) (95 % PI)	14,6 (11,5; NĮ)	4,6 (3,5; 9,7)
Stratifikuotas rizikos santykis <sup>a</sup> (95 % PI)	0,31 (0,18; 0,55)	
<b>BI</b>		
Mirčių skaičius, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
BI mediana (mėnesiais) (95 % PI)	NĮ (NĮ; NĮ)	13,1 (5,6; NĮ)
Stratifikuotas rizikos santykis <sup>a</sup> (95 % PI)	0,39 (0,22; 0,71)	
<b>Geriausias bendrasis atsakas, n (%)<sup>b</sup></b>		
<b>OAD<sup>b</sup>, n (%)</b>	52 (70,3)	11 (30,6)
95 % PI <sup>c</sup>	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
VA, n (%)	7 (9,5)	0 (0,0)
DA, n (%)	45 (60,8)	11 (30,6)
<b>AT<sup>b</sup></b>		
AT mediana (mėnesiais) (95 % PI)	NĮ (13,2; NĮ)	8,5 (3,3; NĮ)

IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; PI – pasikliautinis intervalas; BI – bendras išgyvenamumas  
 OAD – objektyvaus atsako dažnis; VA – visiškas atsakas; DA – dalinis atsakas; AT – atsako trukmė;  
 NĮ – neįvertinamas.

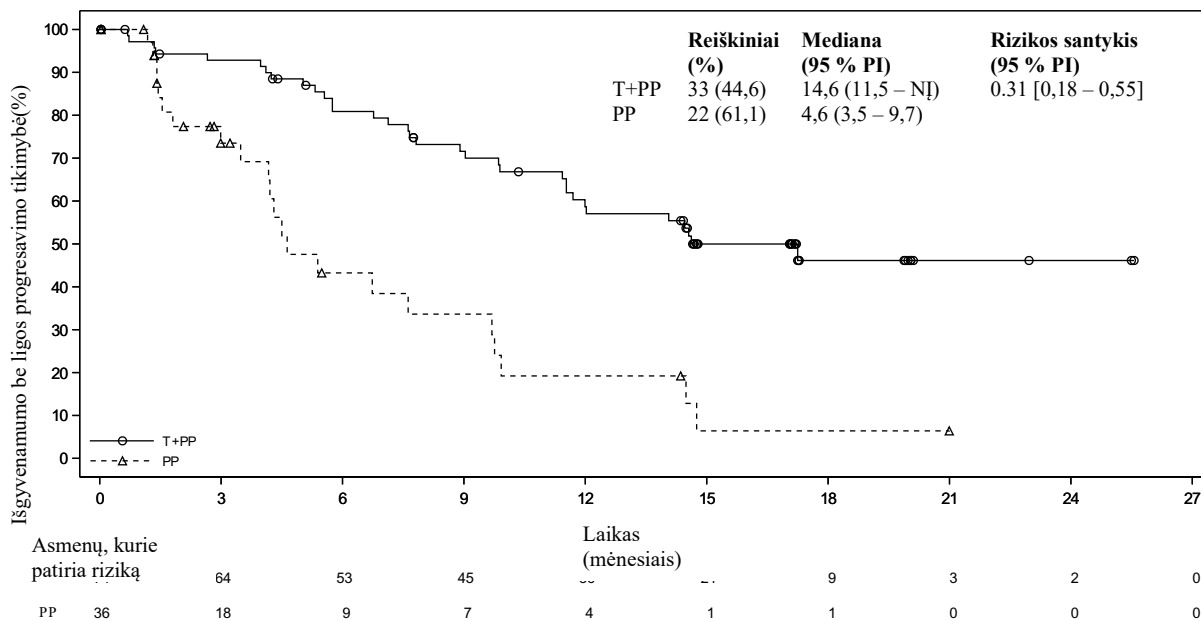
Medianos buvo apskaičiuotos *Kaplan-Meier* metodu, o 95 % PI apskaičiuotas naudojant *Brookmeyer* ir *Crowley* metodą.

a Rizikos santykis buvo apskaičiuotas naudojant stratifikuotą *Cox* modelį, kai pemetreksedo + platinos vaistinių preparatų grupė buvo palyginamoji grupė ir stratifikuota pagal ligos stadiją (IIIB ir IV).

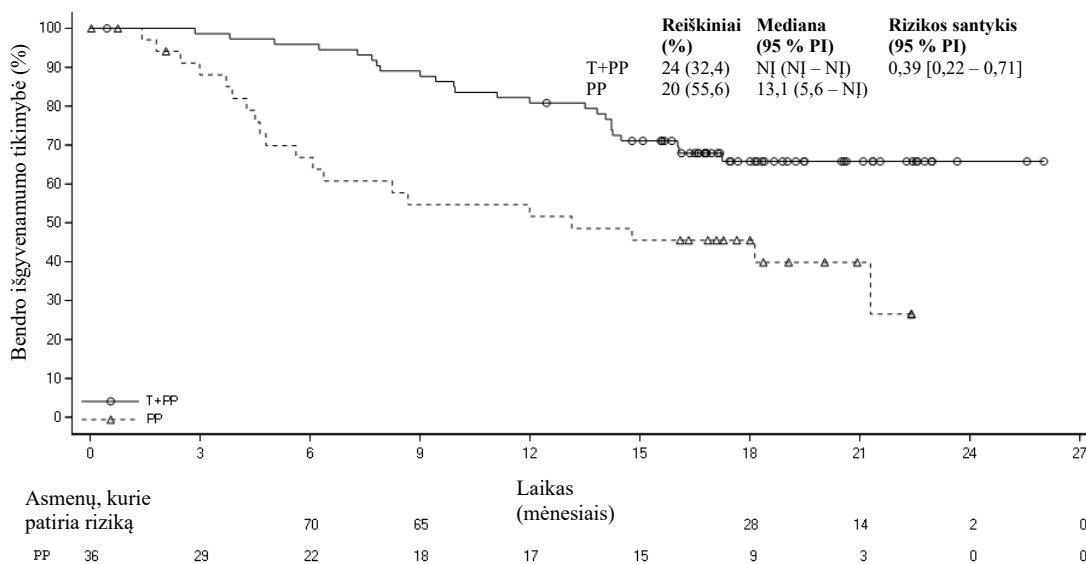
b IBLP buvo grindžiamas pagal NPK įvertinimą, o OAD / AT – NPK patvirtintu atsaku.

c 95 % PI apskaičiuotas naudojant *Clopper-Pearson* metodą.

**1 paveikslas. Kaplan-Meier grafikas – tyrimo BGB-A317-304 pacientų su PD-L1 ≥ 50 % IBLP grafikas**



**2 paveikslas Kaplan-Meier grafikas – tyrimo BGB-A317-304 pacientų su PD-L1 ≥ 50 % BI grafikas**



*Pirmos eilės plokščialąstelinio NSLPV gydymas: BGB-A317-307*

BGB-A317-307 buvo atsitiktinių imčių, atvirasis, daugiacentris, III fazės tyrimas, skirtas įvertinti tislelizumabo derinių su paklitakseliu ir karboplatina arba su nabpaklitakseliu ir karboplatina veiksmingumą bei saugumą, lyginant su vien paklitakselio ir karboplatinės poveikiu, jų skiriant pirmos eilės gydymui vietiškai išplitusiu plokščialąstelinio NSLPV sirgusiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirta chemoterapija ir kuriems neketinta atlikti chirurginės rezekcijos ar skirti chemoradioterapijos su platinos vaistiniai preparatai, arba sirgusiems metastazavusiu plokščialąstelinio NSLPV.

Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta aktyvių metastazių galvos smegenyse ar minkštuosiuose smegenų dangaluose, nustatytos EGFR mutacijos ar ALK translokacijos, jautrios registruotam taikininiam gydymui inhibitoriais, nustatyta aktyvi autoimuninė liga ar bet kokia kita būklė, kuriai gydyti reikėjo sisteminio poveikio gydymo arba kortikosteroidais (> 10 mg per parą prednizono ar ekvivalentiškos dozės), arba kitais imunosupresantais.

Į tyrimą buvo įtraukta iš viso 360 pacientų, kurie atsitiktiniu būdu (santykiu 1:1:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta vartoti 200 mg tislelizumabo derinyje su 175 mg/m<sup>2</sup> paklitakselio ir AUC 5 mg/ml/min. karboplatinės (T + PC grupė, n = 120), arba 200 mg tislelizumabo derinyje su 100 mg/m<sup>2</sup> nabpaklitakselio ir AUC 5 mg/ml/min. karboplatinės (T + nPC grupė, n = 119), arba 175 mg/m<sup>2</sup> paklitakselio ir AUC 5 mg/ml/min. karboplatinės (PC grupė, n = 121).

Gydymas buvo skiriamas 3 savaitių trukmės ciklais, kol tyrėjo sprendimu pacientui buvo skirti 4-6 ciklai chemoterapijos arba tislelizumabo derinio su chemoterapija. T + nPC ir T + PC grupių pacientams tislelizumabo buvo skiriama iki ligos progresavimo ar nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo. PC grupės pacientams, kuriems buvo nustatytas ligos progresavimas, buvo suteikiama galimybė pereiti į kitą grupę ir vartoti tislelizumabo monoterapiją 3 savaitių trukmės ciklais.

Randomizacija buvo stratifikuojama pagal PD-L1 ekspresiją ant naviko ląstelių (NL) (< 1 %, 1-49 % arba ≥ 50 %) ir naviko stadiją (IIIB arba IV), klasifikuojamą pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto (angl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*), 7-osios versijos vėžio stadijų nustatymo vadovą. PD-L1 ekspresija buvo nustatoma centralizuotoje laboratorijoje, naudojant *Ventana* PD-L1 (SP263) tyrimo metodą, kuris aptinka PD-L1 žymenis ant naviko ląstelių. Naviko įvertinimo tyrimai buvo atliekami kas 6 savaites per pirmuosius 6 mėnesius, tuomet kas 9 savaites iki pirmųjų tyrimo metų pabaigos, o vėliau kas 12 savaitių iki ligos progresavimo.

Pradinės tiriamosios populiacijos ypatybės buvo tokios: amžiaus mediana 62,0 metų (svyravo nuo 34 iki 74 metų), 35,3 % buvo 65 metų ar vyresni; 91,7 % buvo vyrai; 100 % buvo azijiečiai (visi iš Kinijos); 23,6 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 balų, o 76,4 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 1 balas; 33,9 % diagnozuota IIIB stadijos liga, o 66,1 % buvo IV stadijos liga jau tyrimo pradžioje; 16,4 % anksčiau niekada nerūkė; 38,3 % PD-L1 ekspresijos NL įvertinimas buvo < 1 %, 25,3 % PD-L1 NL įvertinimas buvo 1-49 %, o 34,7 % PD-L1 NL įvertinimas buvo ≥ 50 %. Tiriamųjų pogrupių sudėtis buvo panaši pagal amžių, lytį, ECOG funkcinę būklę, ligos stadiją, ankstesnę rūkymą, PD-L1 ekspresiją ir anksčiau skirtą gydymą nuo vėžio.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), įvertintas NPK pagal RECIST v1.1 kriterijus ITT populiacijoje ir analizuotas paeiliui T + PC grupėje, lyginant su PC grupe, bei T + nPC grupėje, lyginant su PC grupe. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo NPK ir tyrėjo įvertinti bendrasis išgyvenamumas (BI), objektyvaus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT).

Tarpinės duomenų analizės duomenimis, tyrimo metu buvo pasiekta pirminė vertinamoji baigtis (duomenų analizės data 2019 m. gruodžio 6 d., o stebėjimo trukmės mediana buvo 8,4 mėnesio), rodanti statistiškai reikšmingą IBLP rodmenų pagerėjimą tislelizumabo derinio su paklitakseliu ir karboplatina grupėje (T + PC grupėje) bei tislelizumabo derinio su nabpaklitakseliu ir karboplatina grupėje (T + nPC grupėje), lyginant su vartojusiais vien paklitakselio ir karboplatinės (PC grupe). Stratifikuotas RS (T+PK grupė ir PK grupė) buvo 0,48 (95 % PI: 0,34; 0,69; p < 0,0001).

Stratifikuotas RS (T+nPK grupė ir PK grupė) buvo 0,45 (95 % PI: 0,32; 0,64;  $p < 0,0001$ ). IBLP mediana T+PK grupėje buvo 7,6 mėnesio, T+nPK grupėje – 7,6 mėnesio, o PK grupėje – 5,4 mėnesio.

Galutinė duomenų analizė (duomenų analizės data 2020 m. rugsėjo 30 d., o stebėjimo trukmės mediana 16,7 mėnesio) parodė tarpinę analizę atitinkančius rezultatus..

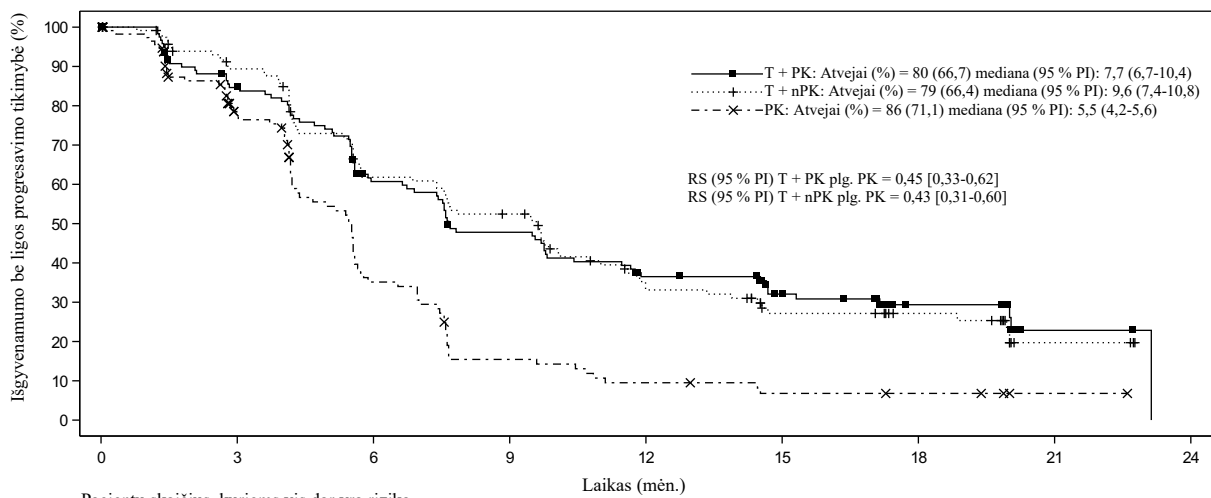
Galutinės veiksmingumo duomenų analizės rezultatai nurodyti 4 lentelėje, 3 paveiksle ir 4 paveiksle.

**4 lentelė. Veiksmingumo duomenų rezultatai BGB-A317-307 tyrimo duomenimis**

Vertinamoji baigtis	Tislezumabas + paklitakselis + karboplatina (n = 120)	Tislezumabas + nabpaklitakselis + karboplatina (n = 119)	Paklitakselis + karboplatina n = 121
<b>IBLP</b>			
Atvejų skaičius, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
IBLP mediana (mėnesiais) (95 % PI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Stratifikuotas rizikos santykis <sup>a</sup> (95 % PI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
<b>BI</b>			
Mirčių skaičius, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
BI mediana (mėnesiais) (95 % PI)	22,8 (19,1; NĮ)	NĮ (18,6; NĮ)	20,2 (16,0; NĮ)
Stratifikuotas rizikos santykis (95 % PI)	0,68 (0,45; 1,01)	0,75 (0,50; 1,12)	-
<b>OAD<sup>b</sup></b>			
OAD, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95 % PI	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
VA, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
DA, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
<b>AT<sup>b</sup></b>			
AT mediana (mėnesiais) (95 % PI)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)
IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; PI – pasikliautinis intervalas; BI – bendras išgyvenamumas; OAD – objektyvaus atsako dažnis; VA – visiškas atsakas; DA – dalinis atsakas; AT – atsako trukmė; NĮ – neįvertinamas.			
<sup>a</sup> Stratifikuota naudojant stratifikavimo veiksniais: ligos stadiją (IIIB arba IV) ir PD-L1 ekspresiją ant naviko ląstelių ( $\geq 50$ % NL, 1-49 % NL arba $< 1$ % NL).			
<sup>b</sup> IBLP buvo grindžiamas pagal NPK įvertinimą, o OAD / AT – NPK patvirtintu atsaku.			

**3 pav. NPK įvertinto IBLP rodmens Kaplan-Meier kreivė BGB-A317-307 tyrimo duomenimis**

T + PC grupė, lyginant su T + nPC grupe ir lyginant su PC grupe

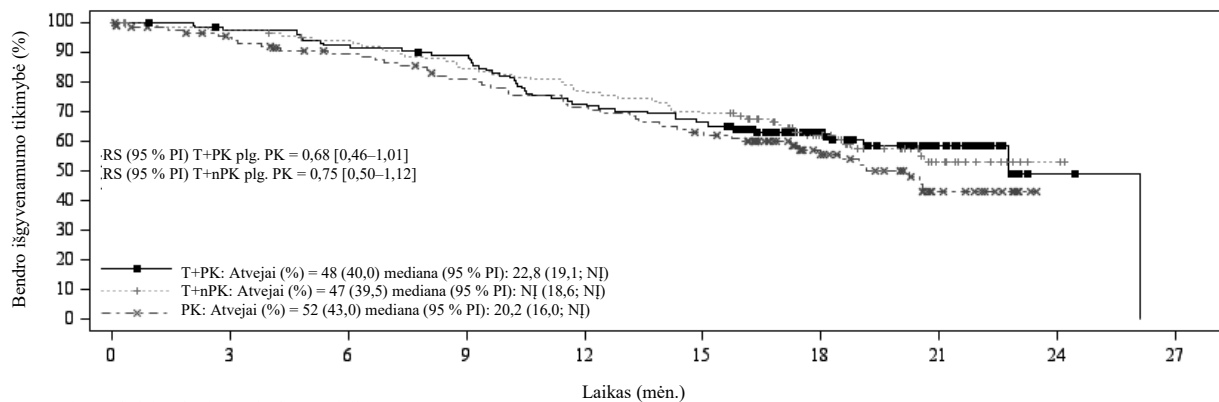


Laikas	0	3	6	9	12	15	18	21	24
T + PK	120	97	66	51	37	27	13	2	0
T + nPK	119	99	66	55	31	20	15	3	0
PK	121	74	31	13	8	5	4	1	0

PI – pasikliautinis intervalas; T+PK – tislelizumabas + paklitakselis + karboplatina;  
T + nPC – tislelizumabas + nabpaklitakselis + karboplatina; PC – paklitakselis + karboplatina.

**4 paveikslas. Kaplan-Meier BI grafikas tyrime BGB-A317-307**

T+PK grupė, T+nPK grupės ir PK grupė



Laikas	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
T + PK	120	115	109	104	85	78	46	17	2	0
T + nPK	119	113	107	96	88	79	46	20	2	0
PK	121	108	96	85	75	65	35	13	0	0

PI – pasikliautinis intervalas; T+PK – tislelizumabas + paklitakselis + karboplatina; T+nPK – tislelizumabas + nab-paklitakselis + karboplatina; PK – paklitakselis + karboplatina; NĮ – neįmanoma įvertinti.

Pogrūpių analizės parodė panašų teigiamą gydymo poveikį IBLP rodmeniui, vertinant visuose pagrindiniuose pogrūpiuose, sudarytuose pagal demografinius ir prognostinius rodmenis, įskaitant PD-L1 ekspresiją <1 %, nuo 1 % iki 49% ir ≥50 %, ir IIIB arba IV ligos stadijas:

- T+PK, BI IBLP 0,57 (95 % PI, RS = 0,34; 0,94), kai PD-L1 <1 %; 0,40 (95 % PI, RS = 0,21; 0,76), kai 1–49 %, ir 0,44 (95 % PI, RS = 0,26; 0,75), kai ≥50 %
- T+nPK, BI IBLP 0,65 (95 % PI, RS = 0,40; 1,06), kai PD-L1 <1 %; 0,40 (95 % PI, RS = 0,22; 0,74), kai 1–49 %, ir 0,33 (95 % PI, RS = 0,18; 0,59), kai ≥50 %

*Antros eilės NSLPV gydymas: BGB-A317-303*

BGB-A317-303 buvo atsitiktinių imčių, atvirasis, daugiacentris, III fazės tyrimas, skirtas įvertinti tislelizumabo derinio su docetakseliu veiksmingumą bei saugumą vietiškai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV (plokščialąstelinio ar neplokščialąstelinio) sirgusiems pacientams, kuriems pasireiškė ligos progresavimas po anksčiau skirto gydymo su platinos vaistiniais preparatais.

Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatytos EGFR mutacijos ar ALK translokacijos, anksčiau buvo skirtas gydymas PD-(L)1 inhibitoriumi ar CTLA-4 inhibitoriumi, nustatyta aktyvi autoimuninė liga ar bet kokia kita būklė, kuriai gydyti reikėjo sisteminio poveikio gydymo arba kortikosteroidais (> 10 mg per parą prednizono ar ekvivalentiškos dozės), arba kitais imunosupresantais.

Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 805 pacientai, kurie atsitiktiniu būdu (santykiu 2:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta vartoti 200 mg tislelizumabo į veną kas 3 savaites (n = 535) arba 75 mg/m<sup>2</sup> docetakselio į veną kas 3 savaites (n = 270). Randomizacija buvo stratifikuojama pagal histologinio tyrimo duomenis (plokščialąstelinis vėžys arba neplokščialąstelinis vėžys), gydymo eilę (antroji arba trečioji) bei PD-L1 ekspresiją ant naviko ląstelių (NL) ( $\geq 25\%$  arba  $< 25\%$ ). Docetakselio ir tislelizumabo buvo skiriama iki ligos progresavimo, įvertinto tyrėjo pagal RECIST v1.1 kriterijus, arba nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo. PD-L1 ekspresija buvo nustatoma centralizuotoje laboratorijoje, naudojant *Ventana* PD-L1 (SP263) tyrimo metodą, kuris aptinka PD-L1 žymenis ant naviko ląstelių. Naviko įvertinimo tyrimai buvo atliekami kas 9 savaites 52 savaites po atsitiktinės atrankos, o vėliau kas 12 savaitių. Išgyvenamumo duomenys buvo vertinami kas 3 mėnesius nuo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pabaigos.

Pradinės tiriamosios populiacijos ypatybės buvo tokios: amžiaus mediana 61 metai (svyravo nuo 28 iki 88 metų), 32,4 % buvo 65 metų ar vyresni, 3,2 % buvo 75 metų ar vyresni; 77,3 % buvo vyrai; 17,0 % buvo baltodžiai, o 79,9 % azijiečiai; 20,6 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 balų, o 79,4 % funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 1 balas; 85,5 % nustatyta metastazavusi liga; 30,3 % anksčiau niekada nerūkė; 46,0 % nustatytas plokščialąstelinis vėžys, o 54,0 % neplokščialąstelinio vėžio histologiniai duomenys; 65,8 % nustatytas nemutavęs rodmuo, o 34 % EGFR mutacijų rezultatai buvo nežinomi; 46,1 % nustatytas nemutavęs rodmuo, o 53,9 % ALK mutacijų rezultatai buvo nežinomi; 7,1 % pacientų anksčiau buvo gydyti dėl metastazių galvos smegenyse.

57,0 % pacientų PD-L1 NL įvertinimas buvo  $< 25\%$ , o 42,5 % PD-L1 NL įvertinimas buvo  $\geq 25\%$ . Visiems pacientams anksčiau buvo skirtas gydymas su platinos vaistinių preparatų deriniais: 84,7 % pacientų anksčiau buvo skirtas vienos eilės gydymas, o 15,3 % pacientų anksčiau buvo skirtos dvi gydymo eilės.

Dvilypės pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI ITT populiacijoje bei PD-L1 TK vertinimo rodmenys  $\geq 25\%$  populiacijoje. Papildomos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo tyrėjo įvertinti IBLP, OAD ir AT rodmenys.

BGB-A317-303 tyrimo metu buvo pasiektos dvilypės pirminės vertinamosios baigtys, t. y. BI ITT populiacijoje bei PD-L1 vertinimo rodmenys  $\geq 25\%$  populiacijoje. Iš anksto numatytos tarpinės analizės duomenimis (duomenų analizės data 2020 m. rugpjūčio 10 d., o stebėjimo trukmės mediana 11,7 mėnesio), nustatytas statistiškai patikimas BI rodmenys pagerėjimas ITT populiacijoje. Rezultatai rodo geresnį tislelizumabo grupės rezultatą (RS = 0,64; 95 % PI: 0,53; 0,78;  $p < 0,0001$ ). BI rodmenys mediana tislelizumabo grupėje buvo 17,2 mėnesio, o docetakselio grupėje – 11,9 mėnesio. Galutinės analizės duomenimis (duomenų rinkimo pabaigos data 2021-07-15, o tolesnio stebėjimo trukmės mediana – 14,2 mėnesio), PD-L1  $\geq 25\%$  analizė parodė statistiškai reikšmingą BI padidėjimą, kai geresni rezultatai buvo tislelizumabo grupėje (stratifikuotas RS = 0,53; 95 % PI: 0,41; 0,70;  $p < 0,0001$ ); BI mediana 19,3 mėnesio tislelizumabo grupėje ir 11,5 mėnesio docetakselio grupėje..

Galutinė duomenų analizė (duomenų analizės data 2021 m. liepos 15 d., o stebėjimo trukmės mediana 14,2 mėnesio) parodė panašius veiksmingumo rezultatus ITT populiacijoje, kaip ir tarpinės analizės duomenys.

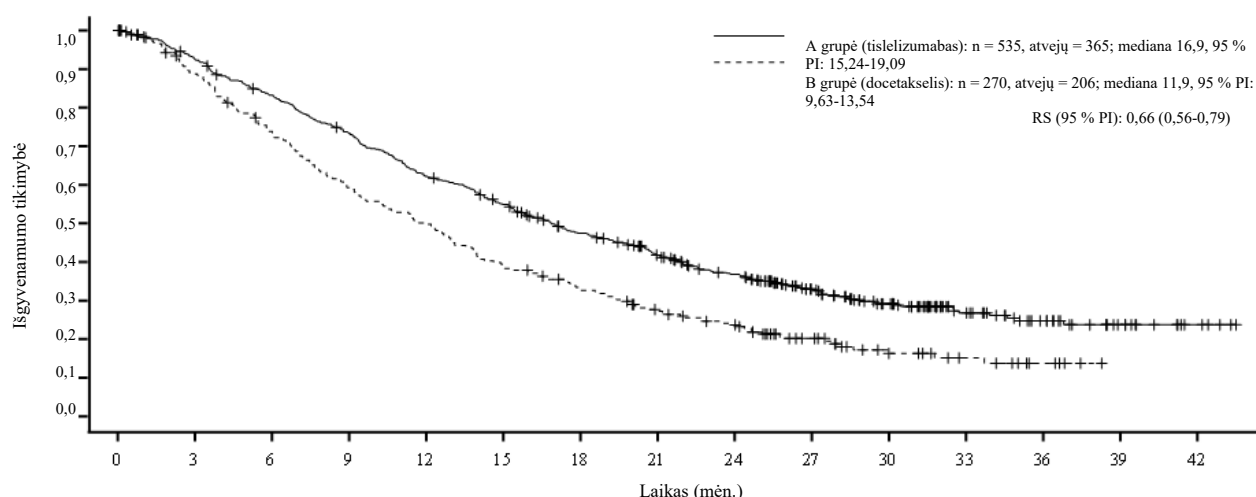


5 lentelėje ir 5 pav. apibendrinti BGB-A317-303 tyrimo galutinės veiksmingumo analizės rezultatai (ITT populiacijoje).

**5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai BGB-A317-303 tyrimo duomenimis**

Vertinamoji baigtis	Tislelizumabas (n = 535)	Docetakselis (n = 270)
<b>BI</b>		
Mirčių skaičius, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
BI mediana (mėnesiais) (95 % PI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>a, b</sup>	0,66 (0,56; 0,79)	
<b>IBLP</b>		
Atvejų skaičius, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
IBLP mediana (mėnesiais) (95 % PI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Rizikos santykis <sup>a</sup> (95 % PI)	0,63 (0,53; 0,75)	
<b>OAD (%) (95 % PI)<sup>c</sup></b>	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
Geriausias bendrasis atsakas <sup>c</sup>		
VA (%)	1,7	0,4
DA (%)	19,3	3,3
<b>AT<sup>c</sup></b>		
AT mediana (mėnesiais) (95 % PI)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)
BI – bendrasis išgyvenamumas; PI – pasikliautinis intervalas; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; OAD – objektyvaus atsako dažnis; VA – visiškas atsakas; DA – dalinis atsakas; AT – atsako trukmė. Medianos buvo apskaičiuotos <i>Kaplan-Meier</i> metodu, o 95 % PI apskaičiuotas naudojant <i>Brookmeyer</i> ir <i>Crowley</i> metodą.		
<sup>a</sup> Rizikos santykis buvo apskaičiuotas naudojant stratifikuotą <i>Cox</i> modelį, kai docetakselio grupė buvo palyginamoji grupė.		
<sup>b</sup> Stratifikuota naudojant stratifikavimo veiksnius: histologinio tyrimo duomenis (plokščialąstelinis vėžys arba neplokščialąstelinis vėžys), gydymo eilę (antroji arba trečioji), bei PD-L1 ekspresiją ant naviko ląstelių ( $\geq 25$ % PD-L1 įvertinimas arba $< 25$ % PD-L1 įvertinimas).		
<sup>c</sup> Patvirtintas tyrėjo.		

**5 pav. BI rodmens *Kaplan-Meier* kreivė BGB-A317-303 tyrimo duomenimis (ITT populiacijoje)**



Pacientų skaičius, kuriems yra rizika

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

Iš anksto numatytos pogrupių analizės parodė nuoseklų teigiamą gydymo tislelizumabu poveikį BI rodmeniui, vertinant visuose pagrindiniuose pogrupiuose.

6 lentelėje apibendrinti BI rodmens veiksmingumo analizės rezultatai pagal PD-L1 (<25 % NL, ≥25 % NL) ekspresiją ant naviko ląstelių iš anksto numatytuose pacientų pogrupiuose.

**6 lentelė. BI veiksmingumo rezultatai pagal naviko PD-L1 ekspresiją (<25 % NL, ≥25 % NL) tyrime BGB-A317-303**

	<b>Tislelizumabo pogrupis</b>	<b>Docetakselio pogrupis</b>
	<b>n = 535</b>	<b>n = 270</b>
<b>PD-L1 ekspresija naviko ląstelėse &lt;25 %, n</b>	307	152
Reiškinių, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
BI mediana (mėnesiai) (95 % PI)	15,2 (13,4; 17,6)	12,3 (9,3; 14,3)
Rizikos santykis <sup>a</sup> (95 % PI)	0,79 (0,64; 0,99)	
<b>PD-L1 ekspresija naviko ląstelėse ≥25 %, n</b>	227	115
Reiškinių, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
BI mediana (mėnesiai) (95 % PI)	19,3 (16,5; 22,6)	11,5 (8,2; 13,5)
Rizikos santykis <sup>a</sup> (95 % PI)	0,54 (0,41; 0,71)	

<sup>a</sup> Rizikos santykis ir jo 95 % PI buvo apskaičiuoti pagal nestratifikuotą Coxo modelį.

### Vaikų populiacija

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

### **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Tislelizumabo farmakokinetinės savybės (FK) buvo įvertintos tiek skiriant Tizveni monoterapiją, tiek ir deriniuose su chemoterapija.

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

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

### Absorbcija

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

### Pasiskirstymas

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

### Biotransformacija

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

## Eliminacija

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

## Tiesinis / netiesinis pobūdis

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

## Ypatingos populiacijos

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

### Inkstų funkcijos sutrikimas

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

### Kepenų funkcijos sutrikimas

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

## **5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

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

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

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

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

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

### **6.2 Nesuderinamumas**

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

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Neatidarytas flakonas

3 metai

#### Atidarius flakoną

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

#### Paruošus infuzinį tirpalą

Tizveni sudėtyje nėra konservantų. Nustatyta, kad paruošto tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas išlieka iki 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. 24 valandų laikotarpis apima praskiesto tirpalo laikymą šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 20 valandų, sušildymui iki kambario temperatūros (25 °C ar žemesnės) reikalingą laiką ir laiką iki infuzijos pabaigos (4 valandų laikotarpį).

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

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

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

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

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

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

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

### Infuzinio tirpalo paruošimas

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

### Suleidimas

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

### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. REGISTRUOTOJAS**

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

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/24/1797/001-002

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

## **II PRIEDAS**

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

**A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vokietija

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

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

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

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

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

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

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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



- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

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

Šia Paciento kortele siekiama didinti pacientų budrumą, kad jie gebėtų anksti atpažinti galimų imuninių nepageidaujamų reakcijų požymius ir simptomus bei suprastų, kada reikėtų nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Joje taip pat nurodoma įrašyti gydytojo kontaktinius duomenis ir įspėti kitus gydytojus, kad pacientas yra gydomas Tizveni. Paciento kortelė yra skirta pacientui nešioti visą laiką ir pateikti visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie gali jam teikti paslaugas.

Registruotojas užtikrina, kad visose šalyse narėse, į kurių rinką yra tiekiamas Tizveni, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, tikėtina, išrašys Tizveni, bei pacientai, kurie bus gydomi Tizveni, ar jų globėjai būtų gavę arba turėtų prieigą prie Paciento kortelės, kuri dalijama per sveikatos priežiūros specialistus.

Paciento kortelėje turi būti toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- svarbiausių imuninių nepageidaujamų reakcijų (pneumonitas, kolitas, hepatitas, endokrinopatija, imuninės sistemos sukeltos odos nepageidaujamos reakcijos, nefritas ir kitos su imunitetu susijusios NR) ir su infuzija susijusios reakcijų požymių ar simptomų apibūdinimas bei nurodymas, kad svarbu nedelsiant pasakyti gydytojui, jeigu pasireikštų šių simptomų;
- nurodymas, kad negalima bandyti patiems gydyti kokių nors patiriamų simptomų prieš tai nepasitarus su sveikatos priežiūros specialistu;
- nurodymas, kad svarbu visada turėti su savimi Paciento kortelę ir parodyti ją visiems sveikatos priežiūros specialistams (kitiems nei gydantis gydytojas) visų vizitų metu (pvz., skubiosios pagalbos skyriuose);
- įspėjimas, informuojantis sveikatos priežiūros specialistus, kurie bet kada gydo pacientą, įskaitant skubios pagalbos teikimą, kad pacientas yra gydomas Tizveni;
- priminimas, kad apie visas žinomas arba įtariamas nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą (NRV) galima pranešti ir vietos priežiūros institucijoms;
- Tizveni skyrusio gydytojo kontaktiniai duomenys.

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

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tizveni 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
*tislelizumabum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 10 ml flakone yra 100 mg tislelizumabo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

**Koncentratas infuziniam tirpalui**

1 flakonas  
100 mg/10 ml

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

**Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.**

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

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

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

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/24/1797/001

1 flakonas

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

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

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (SU MĒLYNUOJU LANGELIU)

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tizveni 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
*tislelizumabum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 10 ml flakone yra 100 mg tislelizumabo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

**Koncentratas infuziniam tirpalui**

Sudėtinė pakuotė: 2 (2 x 1) flakonai

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

**Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.**

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

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

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

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) flakonai

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

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

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **TARPINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOJO LANGELIO)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tizveni 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
*tislelizumabum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename 10 ml flakone yra 100 mg tislelizumabo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

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

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

**Koncentratas infuziniam tirpalui**

1 flakonas. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodamas.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

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

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

**Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.**

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

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

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

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) flakonai

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

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

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

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

## INFORMACIJA ANT VIDINIŲ PAKUOČIŲ

### FLAKONO ETIKETĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tizveni 100 mg sterilus koncentratas  
*tislelizumabum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 10 ml flakone yra 100 mg tislelizumabo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

100 mg/10 ml

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

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

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

Beigene Ireland Limited

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/24/1797/001

1 flakonas

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) flakonai

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

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

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

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

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Tizveni 100 mg koncentratas infuziniam tirpalui tislelizumabas (*tislelizumabum*)

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

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

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

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tizveni ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tizveni
3. Kaip vartoti Tizveni
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tizveni
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Tizveni ir kam jis vartojamas

Tizveni yra vaistas nuo vėžio, kuriame yra veikliosios medžiagos tislezumabo. Tai yra monokloninis antikūnas – tam tikro tipo baltymas, kuris sukurtas atpažinti iri prisijungti prie konkretaus taikinio organizme, vadinamo užprogramuotos mirties-1 receptoriūmi (PD-1) ir kuris aptinkamas T ir B ląstelių (baltųjų kraujo ląstelių, sudarančių natūralios organizmo apsaugos (imuninės sistemos) tipas) paviršiuje. Kai vėžio ląstelės aktyvina PD-1, jis gali išjungti T ląstelių aktyvumą. Užblokuodamas PD-1 Tizveni neleidžia jam išjungti Jūsų T ląstelių ir tai padeda imuninei sistemai kovoti su vėžiu.

Tizveni vartojamas gydyti suaugusiuosius, kuriems yra:

- nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, kai vėžys išplito į kitas organizmo sritis ir anksčiau dar nebuvo skirta chemoterapija ir negalima taikyti chirurginio būdo. Gydant šio tipo vėžį, Tizveni skiriamas derinyje su chemoterapija;
- nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, kai vėžys išplito į kitas organizmo sritis ir anksčiau jau buvo skirta chemoterapija. Gydant šio tipo vėžį, skiriama vien Tizveni.

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

Tizveni gali būti skiriamas kartu su kitais vaistais nuo vėžio. Svarbu, kad taip pat perskaitytumėte šių kartu vartojamų vaistų pakuotės lapelius. Jeigu turite kokių nors klausimų apie šiuos vaistus, kreipkitės į gydytoją.

#### 2. Kas žinotina prieš Jums vartojant Tizveni

##### Tizveni vartoti draudžiama

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

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

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

- autoimunine liga (tai būklė, kai organizmo apsaugos sistema kovoja su normaliomis ląstelėmis);
- kepenų uždegimu (hepatitu) ar kitais kepenų sutrikimais;
- inkstų uždegimu (nefritu);
- pneumonija ar plaučių uždegimu (pneumonitu);
- žarnyno uždegimu (kolitu);
- sunkiu išbėrimu;
- hormonų gaminančių liaukų (įskaitant antinksčių, hipofizės ir skydliaukės) veiklos sutrikimais;
- 1 tipo cukriniu diabetu;
- Jums buvo atlikta solidinio organo transplantacija;
- Jums pasireiškė su infuzija susijusių reakcijų.

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

### Stebėkite dėl sunkių šalutinių reiškinių pasireiškimo

Tizveni gali turėti sunkų šalutinį poveikį, kuris kartais gali būti pavojingas gyvybei ir baigtis mirtimi. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu gydymosi Tizveni metu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų sunkių šalutinių poveikių:

- kepenų uždegimas (hepatitas) arba kiti kepenų sutrikimai;
  - inkstų uždegimas (nefritas);
  - plaučių uždegimas (pneumonitas);
  - žarnyno uždegimas (kolitas);
  - sunkios odos reakcijos: jų simptomais gali būti karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, išbėrimas, niežėjimas, pūslių susidarymas odoje arba burnos ar kitų gleivinių išopėjimas;
  - hormonų gaminančių liaukų (ypatingai antinksčių, hipofizės ir skydliaukės) veiklos sutrikimai: jų simptomais gali būti pagreitinėjęs širdies susitraukimų ritmas, stiprus nuovargis, svorio didėjimas ar mažėjimas, galvos svaigimas ar alpimo pojūtis, plaukų slinkimas, šalčio pojūtis, vidurių užkietėjimas, nepraeinantis galvos skausmas ar neįprastas galvos skausmas;
  - 1 tipo cukrinis diabetas;
  - su infuzija susijusios reakcijos;
  - raumenų uždegimas (miozitas);
  - širdies raumens uždegimas (miokarditas);
  - dangalo aplink širdį uždegimas (perikarditas)
  - sąnarių uždegimas (artritas);
  - uždegiminis sutrikimas, kuris sukelia raumenų skausmą ir sustingimą, ypač pečių ir klubų srityse (reumatinė polimialgija); galimi simptomai: pasireiškia pečių, kaklo, žastų, sėdmenų, klubų ar šlaunų skausmas, šių sričių sustingimas, riešų, alkūnių ar kelių skausmas ar sustingimas;
  - nervų uždegimas: galimi simptomai yra skausmas, galūnių silpnumas ir paralyžius (Gijeno-Baré sindromas).
- Daugiau informacijos apie anksčiau nurodytų sutrikimų simptomus skaitykite 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu turite kokių nors klausimų ar kas nors kelia susirūpinimą, pasitarkite su gydytoju.

### **Paciento kortelė**

Pagrindinė informacija iš šio pakuotės lapelio bus pateikta ir Paciento kortelėje, kurią Jums davė gydytojas. Svarbu, kad Paciento kortelę visada nešiotumėtės su savimi ir parodytumėte sveikatos priežiūros specialistui, jeigu atsiranda požymių ir simptomų, kurie gali rodyti su imunitetu susijusias nepageidaujamas reakcijas (pirmiau išvardytas skirsnyje „Stebėkite dėl sunkių šalutinių reiškinių pasireiškimo“), kad būtų nedelsiant nustatyta diagnozė ir tinkamai gydoma.

### **Jūsų būklės stebėjimas gydymosi Tizveni metu**

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

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

### **Vaikams ir paaugliams**

Tizveni negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Tizveni**

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

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

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

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

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

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

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

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Tizveni Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Nuovargio ar silpnumo pojūtis yra galimi šalutiniais Tizveni sukeliama reiškiniai. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų po Tizveni suleidimo, kol neįsitikinsite, kad jaučiatės gerai.

### **Tizveni sudėtyje yra natrio**

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

## **3. Kaip vartoti Tizveni**

Tizveni Jums bus suleista liginėje ar gydymo įstaigoje prižiūrint patyrusiam gydytojui.

- Įprastinė Tizveni paros dozė yra 200 mg, kuri leidžiama infuzijos į veną (lašinama į veną) būdu kas 3 savaites.
- Pirmoji Tizveni dozė bus suleista infuzijos būdu per 60 minučių. Jeigu gerai toleruosite pirmąją dozę, tuomet kitos infuzijos gali būti leidžiamos per 30 minučių.

- Kai Tizveni vartojamas kartu su chemoterapija, pirmiausia suvartosite Tizveni, o paskui bus atliekama chemoterapija.
- Skaitykite kitų vaistų nuo vėžio pakuotės lapelį, kad suprastumėte tų vaistų vartojimą. Jeigu kiltų kokių nors klausimų, klauskite gydytojo.
- Gydytojas nuspręs, kiek kartų Jums reikia lašinti šio vaisto.

#### **Pamiršus pavartoti Tizveni**

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

#### **Nustojus vartoti Tizveni**

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

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

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

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

Tam tikras Tizveni šalutinis poveikis gali būti sunkus (žr. šio pakuotės lapelio 2 skyriaus skirsnį „Stebėkite dėl sunkių šalutinių reiškinių pasireiškimo“). Jeigu patiriate tokį sunkų šalutinį poveikį, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

#### **Vartojant vien Tizveni pastebėtas ir toliau nurodytas šalutinis poveikis.**

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

- hipotirozė (susilpnėjusi skydliaukės veikla, dėl ko gali pasireikšti nuovargis, svorio didėjimas, odos ir plaukų pokyčių);
- kosulys;
- išbėrimas;
- niežėjimas;
- nuovargis;
- apetito sumažėjimas;
- silpnumas (savaiminis kraujavimas arba kraujosruvos ir dažnos infekcijos, karščiavimas, šaltkrėtis ir gerklės perštėjimas (mažakraujystė);
- didelis raudonųjų kraujo ląstelių irimo produkto bilirubino lygis kraujyje; tai gali sukelti odos ir akių pageltimą, rodantį kepenų negalavimą;
- padidėjęs kepenų fermento aspartato aminotransferazės aktyvumas kraujyje;
- padidėjęs kepenų fermento alanino aminotransferazės aktyvumas kraujyje.

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

- plaučių uždegimas;
- viduriavimas;
- pykinimas;
- savaiminis kraujavimas arba kraujosruvos (trombocitopenija);
- dažnos infekcijos, karščiavimas, šaltkrėtis, gerklės perštėjimas arba burnos opos dėl infekcijų (neutropenija arba limfopenija);
- pykinimas, vėmimas, apetito stoka, skausmas dešinėje pilvo pusėje, odos arba akių baltymų pageltimas, mieguistumas, tamsios spalvos šlapimas, lengviau nei paprastai atsirandantis kraujavimas arba kraujosruvos – galimi kepenų sutrikimo (hepatito) simptomai;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų skausmas (mialgija);
- dusulys, kosulys arba krūtinės skausmas – galimi plaučių sutrikimo (pneumonito) simptomai;
- nuovargis, kaklo apačios patinimas, gerklės priekinės dalies skausmas – galimi skydliaukės sutrikimų (tiroidito) simptomai;



- padidėjęs cukraus lygis kraujyje, troškulys, burnos sausmė, dažnesnis poreikis šlapintis, nuovargis, padidėjęs apetitas su svorio netekimu, sumišimas, pykinimas, vėmimas, vaisių kvapas burnoje, sunkumas kvėpuoti ir sausa arba paraudusi oda – galimi hiperglikemijos simptomai;
- nuovargis, sumišimas, raumenų trūkčiojimas, konvulsijos (hiponatremija);
- raumenų silpnumas, raumenų spazmai, nenormalus širdies ritmas (hipokalemija);
- hipertirozė (sustiprėjusi skydliaukės veikla, dėl ko gali pasireikšti hiperaktyvumas, prakaitavimas, svorio mažėjimas ir troškulys);
- pasunkėjęs kvėpavimas (dusulys);
- kraujospūdžio padidėjimas (hipertenzija);
- burnos gleivinės išopėjimas su dantenų uždegimu (stomatitas);
- padidėjęs kepenų fermento šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje;
- aukštas fermento kreatino kinazės aktyvumas kraujyje;
- aukštas kreatinino lygis kraujyje.

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

- šlapimo kiekio arba spalvos pokyčiai, skausmas šlapinantis, skausmas inkstų srityje – galimi inkstų sutrikimų (nefrito) simptomai;
- viduriavimas arba dažnesnis nei įprastai tuštinimasis, juodos lipnios išmatos, kraujas arba gleivės išmatose, stiprus pilvo skausmas arba jautrumas – galimi žarnyno sutrikimų (kolito) simptomai;
- stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, pykinimas, vėmimas, karščiavimas, pilvo jautrumas – galimi kasos sutrikimų (pankreatito) simptomai;
- aukštas cukraus lygis kraujyje, didesnis nei įprastai alkis arba troškulys, dažnesnis šlapinimasis – galimi cukrinio diabeto simptomai;
- raumenų skausmas, standumas, silpnumas, krūtinės skausmas arba didžiulis nuovargis – galimi raumenų sutrikimų (miozito) simptomai;
- krūtinės skausmas, greitas arba nenormalus širdies ritmas, dusulys ramybės būsenoje arba ką nors veikiant, skysčio kaupimasis su kojų, kulkšnių ir pėdų patinimu, nuovargis – galimi širdies raumens sutrikimų (miokardito) simptomai;
- sąnarių skausmas, standumas, patinimas arba paraudimas, sumažėjusi sąnarių judesio amplitudė – galimi sąnarių sutrikimų (artrito) simptomai;
- akių paraudimas, skausmas ir patinimas – galimi po akių baltymu esančio sluoksnio – kraujagyslinio dangalo – sutrikimų (uveito) simptomai;
- antinksčių nepakankamumas (sutrikimas, kai antinksčiai negamina pakankamai tam tikrų hormonų);
- nervų uždegimas: galimi simptomai yra skausmas, galūnių silpnumas ir paralyžius (Gijeno-Barė sindromas);
- šaltkrėtis ir drebulys, niežėjimas arba išbėrimas, kraujo antplūdis, dusulys arba švokštimas, galvos svaigimas arba karščiavimas, kurie gali pasireikšti per infuziją arba iki 24 valandų laikotarpiui po infuzijos – galimi su infuzija susijusios reakcijos simptomai;
- žemas leukocitų lygis kraujyje;
- žemas hemoglobino, kalio ir natrio lygis kraujyje;
- žemas albumino lygis kraujyje.

**Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- krūtinės skausmas, karščiavimas, kosulys, širdies permušimai – galimi dangalo aplink širdį sutrikimų (perikardito) simptomai;
- dažnas galvos skausmas, regos pokyčiai (prastas matymas arba dvejinimasis akyse), nuovargis ir (arba) silpnumas, sumišimas, sumažėjęs kraujospūdis, galvos svaigimas – galimi hipofizės sutrikimų (hipofizito) simptomai;
- niežtinti arba besilupanti oda, odos opos – galimi sunkios odos reakcijos simptomai.

## **Tizveni skiriant kartu su kitais vaistais nuo vėžio pranešta apie toliau nurodytą šalutinį poveikį**

Atkreipkite dėmesį, kad svarbu taip pat perskaityti kitų kartu Jūsų vartojamų vaistų nuo vėžio pakuočių lapelius, kadangi jie taip pat gali sukelti šalutinių reiškinių.

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

- dusulys, kosulys ar krūtinės skausmas – galimi plaučių sutrikimų (pneumonito) simptomai;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, troškulys, burnos sausmė, padažnėjęs šlapinimasis, nuovargis, padidėjęs apetitas su svorio mažėjimu, sumišimas, pykinimas, vėmimas, saldus išskvepiamo oro kvapas, ap sunkintas kvėpavimas ir sausa ar paraudusi oda – galimi hiperglikemijos simptomai;
- per mažas skydliaukės aktyvumas, kuris gali sukelti nuovargį, svorio padidėjimą, odos ir plaukų pokyčius (hipotirozė);
- per didelis skydliaukės aktyvumas, kuris gali sukelti hiperaktyvumą, prakaitavimą, svorio netekimą ir troškulį (hipertirozė);
- kosulys;
- pasunkėjęs kvėpavimas (dusulys);
- viduriavimas;
- išbėrimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- nuovargis;
- kepenų fermento aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas kraujyje;
- kepenų fermento alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas kraujyje;
- padidėjęs raudonųjų kraujo ląstelių irimo produkto bilirubino lygis kraujyje;
- padidėjęs kepenų fermento šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje ;
- žemas hemoglobino lygis;
- žemas šių kraujo ląstelių lygis: leukocitų, neutrofilų, trombocitų;
- aukštas šių fermentų aktyvumas: alanino aminotransferazės, šarminės fosfatazės, aspartato aminotransferazės;
- aukštas bilirubino lygis;
- aukštas kreatino kinazės aktyvumas ir kreatinino lygis;
- aukštas kalio lygis;
- žemas kalio ir natrio lygis.

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

- pykinimas, vėmimas, apetito nebuvimas, skausmas dešinėje pilvo pusėje, odos ar akių baltymų pageltimas, mieguistumas, tamsios spalvos šlapimas, greitesnis nei įprasta kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas – galimi kepenų sutrikimų (hepatito) simptomai;
- viduriavimas ar dažnesnis nei įprasta tuštinimasis, juodos, deguto spalvos, lipnios išmatos, kraujas ar gleivės išmatose, stiprus pilvo skausmas ar maudimas – galimi žarnyno sutrikimų (kolito) simptomai;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, neįprastas alkio ar troškulio jausmas, padažnėjęs šlapinimasis – galimi cukrinio diabeto simptomai;
- šaltkrėtis ar drebulys, niežėjimas ar išbėrimas, karščio pylimas, dusulys ar švokštimas, galvos svaigimas ar karščiavimas, kurie gali pasireikšti infuzijos metu arba iki 24 valandų po infuzijos pabaigos – galimi su infuzija susijusių reakcijų simptomai;
- krūtinės skausmas, greitas ar sutrikęs širdies susitraukimų ritmas, dusulys ramybėje ar fizinio krūvio metu, skysčių susikaupimas organizme su kojų, čiurnų ir pėdų patinimu, nuovargis - galimi širdies raumens sutrikimų (miokardito) simptomai;
- sąnarių skausmas, sustingimas, patinimas ar paraudimas, sumažėjusi sąnarių judrumo amplitudė – galimi sąnarių sutrikimų (artrito) simptomai;
- burnos pūslelės ir opos su dantenu uždegimu (stomatitas);
- niežėjimas;
- raumenų skausmas (mialgija);
- aukštas hemoglobino lygis;
- aukštas natrio lygis.

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

- pasikeitę šlapimo kiekis ar spalva, skausmingas šlapinimasis, skausmas inkstų srityje – galimi inkstų sutrikimų (nefrito) simptomai;
- nuovargis, apatinės kaklo srities patinimas, priekinės gerklės srities skausmas - galimi skydliaukės sutrikimų (tiroidito) simptomai;
- stiprus viršutinės pilvo srities skausmas, pykinimas, vėmimas, karščiavimas, jautrus pilvas – galimi kasos sutrikimų (pankreatito) simptomai;
- raumenų skausmas, sustingimas, silpnumas, krūtinės ląstos skausmas ar stiprus nuovargis – galimi raumenų sutrikimų (miozito) simptomai;
- sunkus nervų sutrikimas, dėl kurio gali pasireikšti apsunkintas kvėpavimas, dilgčiojimo ar dūrimo pojūtis rankų pirštuose, kojų pirštuose, čiurnose ar riešuose, kojų silpnumas, kuris kyla aukštyn, nestabili eisena arba negalėjimas vaikščioti ar lipti laiptais, pasunkėję veido judesiai, įskaitant kalbėjimą, kramtymą ar rijimą, dvejinimasis akyse ar negalėjimas pajudinti akių, negalėjimas kontroliuoti šlapinimosi ar tuštinimosi, pagreitėjęs širdies susitraukimų ritmas ir paralyžius – galimi vadinamojo *Gijeno-Bare* sindromo simptomai.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš anksčiau nurodytų sunkių šalutinių reiškinių.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

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

## **5. Kaip laikyti Tizveni**

Jūsų gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas yra atsakingas už šio vaisto laikymą ir tinkamą nesuvaroto vaisto šalinimą. Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Tizveni sudėtyje nėra konservantų. Nustatyta, kad paruošto tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas išlieka iki 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. 24 valandų laikotarpis apima praskiesto tirpalo laikymą šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 20 valandų, sušildymui iki kambario temperatūros (25 °C ar žemesnės) reikalingą laiką ir laiką iki infuzijos pabaigos (4 valandų laikotarpį).

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

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

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

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Tizveni sudėtis

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

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

### Tizveni išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

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

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vokietija

### Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

### Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

## **Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams**

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

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

### **Infuzinio tirpalo paruošimas**

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

### **Suleidimas**

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