

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tevimbra 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 10 mg tislelizumaba (*tislelizumabum*).

Katrs 10 ml flakons satur 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

Tislelizumabs ir ar Fc inženierijas metodi iegūta humanizēta imūnglobulīna G4 (IgG4) varianta monoklonālā antivielā, kas iegūta rekombinantās Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 0,069 mmol (vai 1,6 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums.

Šķīduma pH ir aptuveni 6,5 un osmolalitāte – aptuveni 270 līdz 330 mOsm/kg.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Barības vada plakanšūnu karcinoma (BVPŠK)

Tevimbra monoterapijā indicēts nerezecējamas, lokāli progresējošas vai metastātiskas barības vada plakanšūnu karcinomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem pēc iepriekš veiktas platīnu saturošas ķīmijterapijas.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Tevimbra terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze vēža ārstēšanā.

#### Devas

Ieteicamā Tevimbra deva ir 200 mg intravenozas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.

#### Ārstēšanas ilgums

Pacienti jāārstē ar Tevimbra līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Devas atlikšana vai lietošanas pārtraukšana (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)

Tevimbra devas samazināšana monoterapijā nav ieteicama. Tevimbra lietošana jāatliek vai jāpārtrauc, kā aprakstīts 1. tabulā.

Sīki izstrādātas vadlīnijas ar imūnsistēmu saistītu blakusparādību ārstēšanai ir aprakstītas 4.4. apakšpunktā.

**1. tabula. Tevimbra ieteicamā terapijas pielāgošana**

Ar imūnsistēmu saistīta blakusparādība	Smaguma pakāpe <sup>1</sup>	Tevimbra terapijas pielāgošana
Pneimonīts	2. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu <sup>2,3</sup>
	Atkārtota 2. pakāpe; 3. pakāpe vai 4.	Pilnīgi pārtraukt lietošanu <sup>3</sup>
Hepatīts	ALAT vai ASAT >3 līdz 8 x virs normas augšējās robežas (NAR) vai kopējais bilirubīns >1,5 līdz 3 x NAR	Uz laiku pārtraukt lietošanu <sup>2,3</sup>
	ALAT vai ASAT >8 x NAR vai kopējais bilirubīns >3 x NAR	Pilnīgi pārtraukt lietošanu <sup>3</sup>
Izsitumi	3. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu <sup>2,3</sup>
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu <sup>3</sup>
Smagas nevēlamās ādas reakcijas (SCARs)	Aizdomas par SCARs, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) vai toksisko epidermas nekrolīzi (TEN)	Uz laiku pārtraukt lietošanu <sup>2,3</sup> Ja ir aizdomas par SJS vai TEN, neatsākt, ja vien SJS/TEN nav izslēgts, konsultējoties ar attiecīgiem speciālistiem.
	Apstiprināts SCARs, tostarp SJS vai TEN	Pilnīgi pārtraukt lietošanu
Kolīts	2. vai 3. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu <sup>2,3</sup>
	Atkārtota 3. pakāpe; 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu <sup>3</sup>
Miozīts/rabdomiolīze	2. vai 3. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu <sup>2,3</sup>
	Atkārtota 3. pakāpe; 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu <sup>3</sup>
Hipotireoze	2., 3. vai 4. pakāpe	Hipotireozi var pārvaldīt ar aizstājterapiju, nepārtraucot ārstēšanu.
Hipertireoze	3. vai 4. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu <sup>2</sup> 3. vai 4. pakāpei, kas uzlabojusies līdz ≤2. pakāpei un ir kontrolēta ar vairogdziedzera darbību nomācošo terapiju, ja indicēts, var apsvērt Tevimbra lietošanas turpināšanu pēc kortikosteroīdu devu samazināšanas. Pretējā gadījumā ārstēšana jāpārtrauc.
Virsnieru mazspēja	2. pakāpe	Jāapsver ārstēšanas pārtraukšana līdz panākta kontrole ar hormonu aizstājterapiju (HAT).
	3. vai 4. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu <sup>3</sup> 3. vai 4. pakāpei, kas uzlabojusies līdz ≤2. pakāpei un ir kontrolēta ar HAT, ja indicēts, var apsvērt Tevimbra lietošanas turpināšanu pēc kortikosteroīdu devu samazināšanas. Pretējā gadījumā ārstēšana jāpārtrauc. <sup>3</sup>
Hipofizīts	2. pakāpe	Jāapsver ārstēšanas pārtraukšana līdz panākta kontrole ar HAT.
	3. vai 4. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu <sup>2,3</sup> 3. vai 4. pakāpei, kas uzlabojusies līdz ≤2. pakāpei un ir kontrolēta ar HRT, ja indicēts, var apsvērt Tevimbra lietošanas turpināšanu pēc kortikosteroīdu devu samazināšanas. Pretējā gadījumā ārstēšana jāpārtrauc. <sup>3</sup>

1. tipa cukura diabēts	1. tipa cukura diabēts saistīts ar $\geq 3$ . pakāpes hiperglikēmiju (glikoze $>250$ mg/dl vai $>13,9$ mmol/l) vai saistīts ar ketoacidozi	Uz laiku pārtraukt lietošanu 3. vai 4. pakāpei, kas uzlabojusies līdz $\leq 2$ . pakāpei ar insulīna terapiju, ja indicēts, var apsvērt Tevimbra lietošanas turpināšanu pēc metabolās kontroles sasniegšanas. Pretējā gadījumā ārstēšana jāpārtrauc.
Nefrīts ar nieru darbības traucējumiem	2. pakāpe (kreatinīns $>1,5$ līdz 3 x no sākotnējā stāvokļa vai $>1,5$ līdz 3 x NAR)	Uz laiku pārtraukt lietošanu <sup>2,3</sup>
	3. pakāpe (kreatinīns $>3$ x no sākotnējā stāvokļa vai $>3$ to 6 x NAR) vai 4. pakāpe (kreatinīns $>6$ x NAR)	Pilnīgi pārtraukt lietošanu <sup>3</sup>
Miokardīts	2., 3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu <sup>3</sup>
Neiroloģiskā toksicitāte	2. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu <sup>2,3</sup>
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu <sup>3</sup>
Pankreatīts	3. pakāpes pankreatīts vai 3. vai 4. pakāpes amilāzes vai lipāzes līmeņa paaugstināšanās serumā ( $>2$ x NAR)	Uz laiku pārtraukt lietošanu <sup>2,3</sup>
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu <sup>3</sup>
Citas ar imunitāti saistītas blakusparādības	3. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu <sup>2,3</sup>
	Atkārtota 3. pakāpe; 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu <sup>3</sup>
<b>Citas nevēlamās blakusparādības</b>		
Ar infūziju saistītas reakcijas	1. pakāpe	Apsveriet iespēju pielietot premedikāciju turpmāko infūzijas reakciju profilaksei. Palēnināt infūzijas ātrumu par 50%.
	2. pakāpe	Pārtrauciet infūziju. Atsākt infūziju, ja izzūd vai uzlabojusies līdz 1. pakāpei, un palēnināt infūzijas ātrumu par 50%.
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu
<p>ALAT = alanīnaminotransferāze, ASAT = aspartātaminotransferāze, HAT= hormonu aizstājterapija, SJS = Stīvensa-Džonsona sindroms, TEN = toksiskā epidermas nekrolīze (TEN), NAR = normas augšējā robeža</p> <p><sup>1</sup> Toksicitātes pakāpes norādītas saskaņā ar Nacionālā Vēža institūta vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem 4.0 versiju (NCI-CTCAE v4.0). Hipofizīta smaguma pakāpe norādīta saskaņā ar NCICTCAE v5.0.</p> <p><sup>2</sup> Atsākt lietošanu pacientiem ar pilnīgu vai daļēju uzlabošanos (0. līdz 1. pakāpei) pēc kortikosteroīdu devas samazināšanas vismaz 1 mēneša laikā. Pilnībā pārtraukt lietošanu, ja 12 nedēļu laikā pēc kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanas nav pilnīgas vai daļējas uzlabošanās vai ja 12 nedēļu laikā pēc kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanas nav iespējams samazināt prednizona devu līdz <math>\leq 10</math> mg dienā (vai līdzvērtīgo zāļu deva).</p> <p><sup>3</sup> Ieteicamā sākotnējā prednizona vai līdzvērtīgo zāļu deva ir no 1 līdz 2 mg/kg/dienā, kam seko devas samazināšana līdz <math>\leq 10</math> mg dienā (vai līdzvērtīgi) vismaz 1 mēneša laikā, izņemot pneimonītu, kad ieteicamā sākotnējā deva ir 2 līdz 4 mg/kg/dienā.</p>		

### Īpašas pacientu grupas

#### *Pediātriskā populācija*

Tevimbra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Pacientiem  $\geq 65$  gadu vecumā devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir pārāk maz, lai sniegtu ieteikumus par devām šai pacientu grupai (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir pārāk maz, lai sniegtu ieteikumus par devām šai pacientu grupai (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

Tevimbra paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Tas jāievada infūzijas veidā, un to nedrīkst ievadīt intravenozas vai vienas bolus injekcijas veidā. Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pirmā infūzija jāievada 60 minūtēs. Ja pirmās infūzijas panesamība ir laba, turpmākās infūzijas var ievadīt 30 minūtēs. Infūzija jāievada ar intravenozu līniju, kas aprīkota ar sterilu, nepirogēnu, olbaltumvielas maz saistošu 0,2 vai 0,22 mikronu iestrādātu vai pievienotu filtru. Citas zāles nedrīkst sajaukt vai lietot vienlaicīgi caur to pašu infūzijas līniju.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Pacienta kartīte

Pacientiem, kuri ārstēti ar Tevimbra, jāizsniedz Pacienta kartīte, lai informētu par riskiem, ko rada ar imunitāti saistītas blakusparādības Tevimbra terapijas laikā (skatīt arī lietošanas instrukciju).

Zāļu izrakstītajam ar pacientu jāpārrunā ar imunitāti saistītu blakusparādību risks Tevimbra terapijas laikā.

#### Ar imunitāti saistītas blakusparādības

Tislelizumaba terapijas laikā ziņots par ar imunitāti saistītām nevēlamām blakusparādībām, tostarp par gadījumiem ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairums no tām uzlabojās, pārtraucot tislelizumaba lietošanu, uzsākot lietot kortikosteroīdus un/vai atbalstošu aprūpi. Par ar imunitāti saistītām blakusparādībām ziņots arī pēc pēdējās tislelizumaba devas saņemšanas. Vienlaicīgi var rasties ar imunitāti saistītas blakusparādības, kas skar vairāk nekā vienu orgānu sistēmu.

Ja ir aizdomas par ar imunitāti saistītām blakusparādībām, jānodrošina atbilstošs novērtējums, lai apstiprinātu etioloģiju vai izslēgtu alternatīvus cēloņus, tostarp infekciju. Ņemot vērā blakusparādības smagumu, tislelizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc un jālieto kortikosteroīdi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz ierobežotiem klīnisko pētījumu datiem, pacientiem, kuriem ar imunitāti saistītās nevēlamās blakusparādības nebija kontrolētas, lietojot kortikosteroīdus, var apsvērt citu sistēmisku imūnsupresantu lietošanu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Ja stāvoklis uzlabojas līdz ≤1. pakāpei, jāuzsāk kortikosteroīdu lietošanas samazināšana, kas jāturpina vismaz 1 mēnesi.

#### Ar imunitāti saistīts pneimonīts

Pacientiem, kuri saņēma tislelizumabu, ziņots par ar imunitāti saistītu pneimonītu, tostarp par gadījumiem ar letālu iznākumu. Pacienti jānovēro, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi. Pacientiem ar aizdomām par pneimonītu jāveic rentgenoloģiska izmeklēšana un jāizslēdz ar infekciju vai slimību saistīta etioloģija.

Pacienti ar imunitāti saistītu pneimonītu jāārstē atbilstoši 1. tabulā ieteiktai terapijas pielāgošanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Ar imunitāti saistīts hepatīts

Pacientiem, kuri ārstēti ar tislelizumabu, ziņots par ar imunitāti saistītu hepatītu, tostarp par gadījumiem ar letālu iznākumu. Pacienti jānovēro, vai nerodas hepatīta pazīmes un simptomi un izmaiņas aknu darbībā. Aknu funkciju testi jāveic, uzsakot ārstēšanu, un periodiski ārstēšanas laikā.

Pacienti ar imunitāti saistītu hepatītu jāārstē atbilstoši 1. tabulā ieteiktai terapijas pielāgošanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Ar imunitāti saistītas ādas reakcijas

Pacientiem, kuri lietoja tislelizumabu, ziņots par ar imunitāti saistītiem ādas izsitumiem vai dermatītu. Pacienti jānovēro, vai nerodas iespējamās ādas reakcijas, un jāizslēdz citi to cēloņi. Ņemot vērā ādas nevēlamo blakusparādību smagumu, tislelizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc vai pilnībā jāpārtrauc, kā ieteikts 1. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lietoja tislelizumabu, ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), tostarp daudzformu eritēmu [*erythema multiforme*, EM], Stīvensa-Džonsona sindromu [*Stevens-Johnson Syndrome*, SJS] vai toksisku epidermas nekrolīzi [*Toxic epidermal necrolysis*, TEN] (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai neparādās SCARs pazīmes vai simptomi (piemēram, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, gļotādas bojājumi vai progresējoši ādas izsitumi), un jāizslēdz citi cēloņi. Ja ir aizdomas par SCAR, tislelizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc un pacients jānosūta pie speciālista diagnozes noteikšanai un ārstēšanai. Ja SCAR tiek apstiprinātas, tislelizumaba lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Ar imunitāti saistīts kolīts

Pacientiem, kuri ārstēti ar tislelizumabu, ziņots par ar imunitāti saistītu kolītu, kas bieži saistīts ar caureju. Pacienti jānovēro, vai nerodas kolīta pazīmes un simptomi. Jāizslēdz ar infekciju un slimībām saistīti cēloņi.

Pacienti ar imunitāti saistītu kolītu jāārstē atbilstoši 1. tabulā ieteiktai terapijas pielāgošanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Ar imunitāti saistītas endokrinopātijas

Pacientiem, kuri ārstēti ar tislelizumabu, ziņots par ar imunitāti saistītām endokrinopātijām, tajā skaitā vairogdziedzera darbības traucējumiem, virsnieru mazspēju, hipofīzītu un 1. tipa cukura diabētu. Atkarībā no konkrētajiem endokrīnajiem traucējumiem to ārstēšanai var būt nepieciešama balstterapija. Ar imunitāti saistītās endokrinopātijas gadījumā var būt nepieciešama ilgstoša hormonu aizstājterapija (HAT).

Pacienti ar imunitāti saistītām endokrinopātijām jāārstē atbilstoši 1. tabulā ieteiktai terapijas pielāgošanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Vairogdziedzera darbības traucējumi

Pacientiem, kuri ārstēti ar tislelizumabu, ziņots par vairogdziedzera darbības traucējumiem, tajā skaitā tireoidītu, hipotireozi un hipertireozi. Pacienti jānovēro (ārstēšanas sākumā, periodiski ārstēšanas laikā un atbilstoši klīniskajam novērtējumam), vai nerodas vairogdziedzera darbības izmaiņas un vairogdziedzera darbības traucējumu klīniskās pazīmes un simptomi. Hipotireozi var ārstēt ar HAT bez ārstēšanas pārtraukšanas un nelietojot kortikosteroīdus. Hipertireozi var pārvaldīt, ārstējot simptomātiski (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Virsnieru mazspēja

Pacientiem, kuri ārstēti ar tislelizumabu, ziņots par virsnieru mazspēju. Pacienti jānovēro, vai nerodas virsnieru mazspējas pazīmes un simptomi. Jāapsver virsnieru darbības un hormonu līmeņa uzraudzība. Kortikosteroīdi un HAT jālieto atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Hipofizīts*

Pacientiem, kuri ārstēti ar tislelizumabu, ziņots par hipofizītu. Pacienti jānovēro, vai nerodas hipofizīta/hipopituitārisma pazīmes un simptomi. Jāapsver hipofīzes funkcijas un hormonu līmeņa uzraudzība. Kortikosteroīdi un HAT jālieto atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *1. tipa cukura diabēts*

Pacientiem, kuri ārstēti ar tislelizumabu, ziņots par 1. tipa cukura diabētu, tostarp diabētisko ketoacidozi. Pacienti jānovēro, vai nerodas hiperglikēmija un citi diabēta pazīmes un simptomi. Pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu jālieto insulīns. Pacientiem ar smagu hiperglikēmiju vai ketoacidozi ( $\geq 3$ . pakāpes) tislelizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc un jāveic antihiperglikēmiska ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstēšana ar tislelizumabu var atsākt, kad ir sasniegta vielmaiņas kontrole.

### *Ar imunitāti saistīts nefrīts ar nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem, kuri ārstēti ar tislelizumabu, ziņots par ar imunitāti saistītu nefrītu ar nieru darbības traucējumiem. Pacienti jānovēro, vai nerodas izmaiņas nieru darbībā (paaugstināts kreatinīna līmenis serumā), un jāizslēdz citi nieru darbības traucējumu cēloņi.

Pacienti ar imunitāti saistītu nefrītu ar nieru darbības traucējumiem jāārstē atbilstoši 1. tabulā ieteiktai terapijas pielāgošanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Citas ar imunitāti saistītas blakusparādības*

Tislelizumaba lietošanas laikā ziņots par citām klīniski nozīmīgām ar imunitāti saistītām blakusparādībām: miozītu, miokardītu, artrītu, reimatisko polimialģiju, perikardītu un Gijēna-Barē sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar imunitāti saistītām citām blakusparādībām jāārstē atbilstoši 1. tabulā ieteiktai terapijas pielāgošanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Orgānu transplantāta atgrūšana*

Pēcregistrācijas periodā ziņots par orgānu transplantāta atgrūšanu pacientiem, kuri ārstēti ar PD 1 inhibitoriem. Ārstēšana ar tislelizumabu var palielināt atgrūšanas risku orgānu transplantācijas recipientiem. Šiem pacientiem jāapsver ieguvums no ārstēšanas ar tislelizumabu salīdzinājumā ar iespējamo orgāna atgrūšanas risku.

### *Ar infūziju saistītas reakcijas*

Pacientiem, kuri lietoja tislelizumabu monoterapijā, ziņots par smagām ar infūziju saistītām 3. vai augstākas pakāpes reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas ar infūziju saistītu reakciju pazīmes un simptomi.

Ar infūziju saistītas reakcijas jānovērš, kā ieteikts 1. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### No klīniskajiem pētījumiem izslēgtie pacienti

No klīniskiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar kādu no šādiem stāvokļiem: sākotnējais ECOG veiktspējas rādītājs ir lielāks vai vienāds ar 2; aktīvas metastāzes smadzenēs vai leptomeningeālas metastāzes; aktīva autoimūna slimība vai autoimūnas slimības anamnēzē, kas var recidivēt; jebkurš stāvoklis, kura dēļ nepieciešama sistēmiska ārstēšana ar kortikosteroīdiem ( $>10$  mg/dienā prednizona vai līdzvērtīgas zāles) vai citiem imūnsupresantiem 14 dienās pirms ārstēšanas uzsākšanas; aktīvs vai neārstēts HIV; neārstēti B hepatīta vai C hepatīta nēsātāji; intersticiāla plaušu slimība anamnēzē; dzīvas vakcīnas ievadīšana 14 dienas pirms ārstēšanas uzsākšanas; infekcija, kurai nepieciešama sistēmiska terapija 14 dienas pirms ārstēšanas uzsākšanas; smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret citu monoklonālu antivielu anamnēzē. Tā kā dati nav pieejami, tislelizumabu šajās populācijās jālieto piesardzīgi, rūpīgi izvērtējot iespējamo ieguvumu/risku attiecību individuāli.

## Pacienti ar kontrolētu nātrija diētu

Katrs ml šo zāļu satur 0,069 mmol (vai 1,6 mg) nātrija. Šīs zāles satur 16 mg nātrija katrā 10 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,8% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Tislelizumabs ir humanizēta monoklonālā antivielas, kas no asinsrites izdalās katabolisma ceļā. Tādēļ, formāli farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tā kā citohroma P450 (CYP) enzīmi vai citi zāļu metabolizējoši enzīmi nemetabolizē monoklonālās antivielas, nav paredzams, ka šo enzīmu inhibīcija vai indukcija, lietojot vienlaicīgi ar zālēm, ietekmēs tislelizumaba farmakokinētiku.

Pirms tislelizumaba lietošanas uzsākšanas jāizvairās no sistēmisku kortikosteroīdu un citu imūnsupresantu lietošanas, izņemot fizioloģiskas sistēmisku kortikosteroīdu devas (10 mg/prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā), jo tie var ietekmēt tislelizumaba farmakodinamisko aktivitāti un efektivitāti. Tomēr sistēmiskus kortikosteroīdus un citus imūnsupresantus var lietot ar imunitāti saistītu blakusparādību ārstēšanai pēc tislelizumaba lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu /Kontracepcija

Tislelizumabu nedrīkst lietot sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepciju, ja vien sievietēm klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar tislelizumabu. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās tislelizumaba devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcijas metode (metodes, kuru rezultātā grūtniecības iestāšanās iespējamība ir mazāka par 1%).

### Grūtniecība

Dati par tislelizumaba lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Ņemot vērā darbības mehānismu, tislelizumabs, lietojot grūtniecēm, var izraisīt augļa bojājumus.

Reproduktivitātes pētījumi dzīvniekiem ar tislelizumabu nav veikti. Tomēr peļu grūsnības modeļos ir pierādīts, ka PD 1/PD L1 signālu blokāde izjauc augļa toleranci un palielina augļa zaudēšanu.

Zināms, ka cilvēka IgG4 (imūnglobulīni) šķērso placentāro barjeru. Tāpēc tislelizumabs, kas ir IgG4 variants, var no mātes nonākt auglī. Sievietes jābrīdina par iespējamo risku auglim.

Tislelizumabu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar tislelizumabu.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tislelizumabs izdalās cilvēka pienā. Nav zināma arī tā ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, un uz piena produkciju.

Tā kā ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem no Tevimbra var rasties nopietnas nevēlamas zāļu blakusparādības, sievietēm ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās Tevimbra devas lietošanas jāiesaka nebarot bērnu ar krūti.



## Fertilitāte

Klīniskie dati par tislelizumaba iespējamo ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Reproductīvās toksicitātes un toksiskas ietekmes uz attīstību pētījumi ar tislelizumabu nav veikti. Pamatojoties uz 3 mēnešus ilgu atkārtotu devu toksicitātes pētījumu, 13 nedēļas (7 devu lietošana) tislelizumabu lietojot 3, 10 vai 30 mg/kg devā ik pēc 2 nedēļām, nenovēroja ievērojamu ietekmi uz makakas sugas pērtiķu tēviņu un mātišu reproductīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Tevimbra maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem pēc tislelizumaba lietošanas ziņots par nogurumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Tislelizumaba lietošanas drošums monoterapijā pamatojas uz apkopotiem datiem par 1 534 pacientiem ar dažādu veidu audzējiem, kuri saņēma 200 mg tislelizumaba ik pēc 3 nedēļām. Visbiežākā nevēlamā blakusparādība bija anēmija (29,2%). Visbiežāk novērotās 3./4. pakāpes blakusparādības bija anēmija (5,0%) un pneimonija (4,2%). 1,17% pacientu novēroja blakusparādības, kuru dēļ iestājās nāve. Blakusparādības, kas izraisīja nāvi, bija pneimonija (0,78%), hepatīts (0,13%), pneimonīts (0,07%), aizdusa (0,07%), samazināta ēstgriba (0,07%) un trombocitopēnija (0,07%). No 1 534 pacientiem 40,1% bija pakļauti tislelizumaba iedarbībai ilgāk par 6 mēnešiem, bet 22,2% – ilgāk par 12 mēnešiem.

#### Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, par kurām ziņots apkopotajos datos pacientiem, kuri ārstēti ar Tevimbra monoterapijā (n = 1 534) norādītas 2. tabulā. Blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmas grupā blakusparādības uzrādītas to sastopamības biežuma samazinājuma secībā. Attiecīgo sastopamības biežuma kategoriju katrai blakusparādībai definē šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

### **2. tabula. Blakusparādības, lietojot Tevimbra monoterapijā (N = 1 534)**

<b>Blakusparādības</b>	<b>Biežuma kategorija (visas pakāpes)</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Pneimonija <sup>1</sup>	Bieži*
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Anēmija <sup>2</sup>	Ļoti bieži
Trombocitopēnija <sup>3</sup>	Bieži*
Neitropēnija <sup>4</sup>	Bieži
Limfopēnija <sup>5</sup>	Bieži
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	
Hipotireoze <sup>6</sup>	Ļoti bieži
Hipertireoze <sup>7</sup>	Bieži
Tireoidīts <sup>8</sup>	Bieži
Virsnieru mazspēja <sup>9</sup>	Retāk
Hipofizīts <sup>10</sup>	Reti

<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Hiperglikēmija <sup>11</sup>	Bieži
Hiponatrēmija <sup>12</sup>	Bieži
Hipokalēmija <sup>13</sup>	Bieži
Cukura diabēts <sup>14</sup>	Retāk
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Gijēna-Barē sindroms	Retāk**
<b>Acu bojājumi</b>	
Uveīts <sup>15</sup>	Retāk
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
Miokardīts <sup>16</sup>	Retāk
Perikardīts	Reti
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Hipertensija <sup>17</sup>	Bieži
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Klepus	Ļoti bieži
Aizdusa	Bieži*
Pneimonīts <sup>18</sup>	Bieži*
<b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b>	
Slikta dūša	Bieži
Caureja <sup>19</sup>	Bieži
Stomatīts <sup>20</sup>	Bieži
Pankreatīts <sup>21</sup>	Retāk
Kolīts <sup>22</sup>	Retāk
<b>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Hepatīts <sup>23</sup>	Bieži*
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Izsitumi <sup>24</sup>	Ļoti bieži
Nieze	Ļoti bieži
Smagas ādas reakcijas <sup>25</sup>	Reti
Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>26</sup>	Nav zināms
Toksiska epidermas nekrolīze <sup>26</sup>	Nav zināms*
<b>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Artralģija	Bieži
Mialģija	Bieži
Miozīts <sup>27</sup>	Retāk
Artrīts <sup>28</sup>	Retāk
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Nefrīts <sup>29</sup>	Retāk
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>	
Nogurums <sup>30</sup>	Ļoti bieži
Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži*
<b>Izmeklējumi</b>	
Paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis	Ļoti bieži
Paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis	Ļoti bieži
Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs <sup>31</sup>	Ļoti bieži
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Bieži
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži

Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Ar infūziju saistīta reakcija <sup>32</sup>	Retāk
1	Pneimonija ietver vēlamos terminus (PTs – <i>preferred terms</i> ): pneimonija, apakšējo elpceļu infekcija, bakteriāla apakšējo elpceļu infekcija, bakteriāla pneimonija, sēnīšu pneimonija un <i>pneumocystis jirovecii</i> pneimonija.
2	Anēmija ietver PTs: anēmija un hemoglobīna pazemināšanās.
3	Trombocitopēnija ietver PTs: trombocitopēnija un samazināts trombocītu skaits.
4	Neitropēnija ietver PTs: neitropēnija un samazināts neitrofilo leukocītu skaits.
5	Limfopēnija ietver PTs: limfopēnija, samazināts limfocītu skaits un limfocītu procentuālā samazināšanās.
6	Hipotireoze ietver PTs: hipotireoze, pazemināts brīvā tiroksīna līmenis, pazemināts brīvā trijodtironīna līmenis, pazemināts trijodtironīna līmenis, primārā hipotireoze un pazemināts tiroksīns.
7	Hipertireoze ietver PTs: hipertireoze, pazemināts vairogdziedzera stimulējošā hormona līmenis asinīs, palielināts brīvā trijodtironīna līmenis, palielināts brīvā tiroksīna līmenis, palielināts tiroksīna līmenis un palielināts trijodtironīna līmenis.
8	Tireoidīts ietver PTs: tireoidīts, autoimūns tireoidīts un subakūts tireoidīts.
9	Virsnieru mazspēja ietver PTS: virsnieru mazspēja un sekundāra virsnieru garozas mazspēja.
10	Hipofizīts ietver PT: hipopituitārisms.
11	Hiperglikēmija ietver PTs: hiperglikēmija un paaugstināts glikozes līmenis asinīs.
12	Hiponatriēmija ietver PTs: hiponatriēmija un samazināts nātrija līmenis asinīs.
13	Hipokaliēmija ietver PTs: hipokaliēmija un samazināts kālija līmenis asinīs.
14	Cukura diabēts ietver PTs: cukura diabēts, 1. tipa cukura diabēts un latents autoimūns diabēts pieaugušajiem.
15	Uveīts ietver PTs: uveīts un irīts.
16	Miokardīts ietver PTs: miokardīts, imūnmediēts miokardīts un autoimūns miokardīts.
17	Hipertensija ietver PTs: hipertensija, paaugstināts asinsspiediens un esenciāla hipertensija.
18	Pneimonīts ietver PTs: pneimonīts, imūnsistēmas izraisītas plaušu slimības, intersticiālas plaušu slimības un organizējošās pneimonijas PTs.
19	Caureja ietver PTs: caureja un biežas zarnu kustības.
20	Stomatīts ietver PTs: stomatīts, mutes čūlas un aftozas čūlas.
21	Pankreatīts ietver PTs: paaugstināts amilāzes līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis, pankreatīts un akūts pankreatīts.
22	Kolīts ietver PTs: kolīts un imūnmediēts enterokolīts.
23	Hepatīts ietver PTs: hepatīts, aknu darbības traucējumi, imūnmediēts hepatīts, aknu bojājums un autoimūns hepatīts.
24	Izsitumi ietver PTs: izsitumi, makulopapulozi izsitumi, ekzēma, eritematozi izsitumi, dermatīts, alergiskais dermatīts, papulozi izsitumi, nātrene, eritēma, ādas lobīšanas, zāļu izraisīti izsitumi, makulozi izsitumi, psoriāze, pustulozi izsitumi, pūtīšu dermatīts, niezoši izsitumi, lihenoidā keratoze, roku dermatīts, imūnmediēts dermatīts, folikulāri izsitumi, akūta febrila neitrofilā dermatoze, mezglainā eritēma un pemfigoīds.
25	Smaga ādas reakcija ietver PT multiforma eritēma.
26	Pēcregistrācijas pieredze.
27	Miozīts ietver PTs: miozīts un imūnmediēts miozīts.
28	Artrīts ietver PTs: artrīts un imūnmediēts artrīts.
29	Nefrīts ietver PTs: nefrīts, fokālā segmentālā glomeruloskleroze un imūnmediēts nefrīts.
30	Nogurums ietver PTs: nogurums, astēnija, savārgums un letargija.
31	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs ietver PTs: paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts konjugētā bilirubīna līmenis, paaugstināts nekonjugētā bilirubīna līmenis asinīs un hiperbilirubinēmija.
32	Ar infūziju saistītās reakcijas ietver PTs: ar infūziju saistītās reakcijas un ar infūziju saistītās paaugstinātas jutības reakcijas.
	*tajā skaitā letāli iznākumi;
	**biežums, pamatojoties uz pētījumiem ārpus monoterapijas kopas.

### Atsevišķu blakusparādību apraksts

Tālāk sniegtie dati atspoguļo informāciju par nozīmīgām nevēlamām blakusparādībām, lietojot tislelizumabu monoterapijā klīniskajos pētījumos.

#### Ar imunitāti saistīts pneimonīts

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts radās 4,3% pacientu, ietverot 1. pakāpes (0,3%), 2. pakāpes (2,0%), 3. pakāpes (1,5%), 4. pakāpes (0,3%) un 5. pakāpes (0,2%) gadījumus.

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 3,2 mēnesis (diapazons: 1,0 diena līdz 16,5 mēneši), un ilguma mediāna no sākuma līdz traucējuma izzušanai bija 6,1 mēneši (diapazons: 1,0+ diena līdz 22,8+ mēneši). + apzīmē cenzētu novērojumu ar nepārtrauktiem notikumiem analīzes laikā. Tislelizumaba lietošana bija pilnībā pārtraukta 1,8% pacientu un tislelizumaba ārstēšana bija pārtraukta 1,8% pacientu. Pnevmonīts izzuda 45,5% pacientu.

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, pneimonītu biežāk novēroja pacientiem, kuriem anamnēzē bija krūšu kurvja starojums (6,3%), nekā pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši krūšu kurvja starojumu (2,8%).

#### Ar imunitāti saistīts hepatīts

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, ar imūno sistēmu saistīts hepatīts radās 1,7% pacientu, ietverot 1. pakāpes (0,1%), 2. pakāpes (0,5%), 3. pakāpes (0,9%), 4. pakāpes (0,1%) un 5. pakāpes (0,1%) gadījumus.

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 31,0 diena (diapazons: 8,0 dienas līdz 13,1 mēnesis), un ilguma mediāna no sākuma līdz traucējuma izzušanai bija 2,0 mēneši (diapazons: 1,0 diena līdz 37,9+ mēneši). + apzīmē cenzētu novērojumu ar nepārtrauktiem notikumiem analīzes laikā. Tislelizumaba lietošana bija pilnībā pārtraukta 0,4% pacientu, un tislelizumaba ārstēšana bija pārtraukta 1,0% pacientu ar imūno sistēmu saistīta hepatīta gadījumā. Hepatīts izzuda 50,0% pacientu.

#### Ar imunitāti saistītas nevēlamās ādas reakcijas

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, ar imūno sistēmu saistītas ādas reakcijas radās 1,8% pacientu, ietverot 1. pakāpes (0,4%), 2. pakāpes (0,8%), 3. pakāpes (0,3%) un 4. pakāpes (0,3%) gadījumus.

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 2,5 mēneši (diapazons: 7,0 dienas līdz 11,6 mēneši). Ilguma mediāna no sākuma līdz traucējuma izzušanai bija 11,4 mēneši (diapazons: 4,0 dienas līdz 34,0+ mēneši). + apzīmē cenzētu novērojumu ar nepārtrauktiem notikumiem analīzes laikā. Tislelizumaba lietošana bija pilnībā pārtraukta 0,3% pacientu, un tislelizumaba ārstēšana bija pārtraukta 0,5% pacientu. Ādas reakcijas izzuda 51,9% pacientu.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par SJS un TEN gadījumiem, no kuriem daži bija ar letālu iznākumu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### Ar imunitāti saistīts kolīts

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, ar imūno sistēmu saistīts kolīts radās 0,7% pacientu, ietverot 2. pakāpes (0,6%) un 3. pakāpes (0,1%) gadījumus.

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 6,0 mēneši (diapazons: 12,0 dienas līdz 14,4 mēneši), un ilguma mediāna no sākuma līdz traucējuma izzušanai bija 28,0 dienas (diapazons: 9,0 dienas līdz 3,6 mēneši). Tislelizumaba lietošana nebija pilnībā pārtraukta nevienam pacientam un tislelizumaba ārstēšana bija pārtraukta 0,6% pacientu. Kolīts izzuda 81,8% pacientu.

#### Ar imunitāti saistīts miozīts/rabdomiolīze

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, ar imūno sistēmu saistīta miozīta/rabdomiolīze radās 0,9% pacientu, ietverot 1. pakāpes (0,2%), 2. pakāpes (0,3%), 3. pakāpes (0,3%) un 4. pakāpes (0,1%) gadījumus.

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 1,8 mēneši (diapazons 15,0 dienām līdz 17,6 mēnešiem), un ilguma mediāna no sākuma līdz traucējuma izzušanai bija 2,1 mēneši (diapazons: 5,0 dienas līdz 11,2+ mēneši). + apzīmē cenzētu novērojumu ar nepārtrauktiem notikumiem analīzes laikā. Tislelizumaba lietošana bija pilnībā pārtraukta 0,2% pacientu un tislelizumaba ārstēšana bija pārtraukta 0,7% pacientu. Miozīts/rabdomiolīze izzuda 57,1% pacientu.

### Ar imunitāti saistītas endokrinopātijas

#### Vairogdziedzera darbības traucējumi

##### Hipotireoze

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, hipotireoze radās 7,6% pacientu, ietverot 1. pakāpes (1,4%), 2. pakāpes (6,1%) un 4. pakāpes (0,1%) gadījumus.

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 3,7 mēneši (diapazons: 0 dienas līdz 16,6 mēneši) un ilguma mediāna no sākuma līdz traucējuma izzušanai bija 15,2 mēneši (diapazons: 12,0 dienas līdz 28,6+ mēneši). + apzīmē cenzētu novērojumu ar nepārtrauktiem notikumiem analīzes laikā. Tislelizumaba lietošana nebija pilnīgi pārtraukta nevienam pacientam, bet tislelizumaba ārstēšana bija pārtraukta 0,4% pacientu. Hipotireoze izzuda 31,9% pacientu.

##### Hipertireoze

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, hipertireoze radās 0,6% pacientu, ieskaitot 1. pakāpes (0,1%) un 2. pakāpes (0,3%) gadījumus.

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 31,0 diena (diapazons: 19,0 dienas līdz 14,5 mēneši). Ilguma mediāna no sākuma līdz traucējuma izzušanai bija 1,4 mēneši (diapazons: 22,0 dienas līdz 4,0+ mēneši). + apzīmē cenzētu novērojumu ar nepārtrauktiem notikumiem analīzes laikā. Tislelizumaba lietošana bija pilnībā pārtraukta 0,1% pacientu un tislelizumaba ārstēšana nebija pārtraukta nevienam pacientam. Hipertireoze izzuda 80,0% pacientu.

##### Tireoidīts

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, tireoidīts radās 0,8% pacientu, ieskaitot 1. pakāpes (0,2%) un 2. pakāpes (0,6%) gadījumus.

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 2,0 mēneši (diapazons: 20,0 dienas līdz 20,6 mēneši). Ilguma mediāna no sākuma līdz traucējuma izzušanai nebija novērtējama, pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem datiem (diapazons: 22,0 dienas līdz 23,1+ mēnesis). + apzīmē cenzētu novērojumu ar nepārtrauktiem notikumiem analīzes laikā. Tislelizumaba lietošana nebija pilnīgi pārtraukta nevienam pacientam, bet tislelizumaba ārstēšana bija pārtraukta 0,1% pacientu. Tireoidīts izzuda 16,7% pacientu.

##### *Virsnieru mazspēja*

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, virsnieru mazspēja radās 0,3% pacientu, ietverot 2. pakāpes (0,1%), 3. pakāpes (0,1%) un 4. pakāpes (0,1%) gadījumus.

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 3,1 mēnesis (diapazons: 1,3 mēneši līdz 11,6 mēneši). Ilguma mediāna no sākuma līdz traucējuma izzušanai nebija novērtējama, pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem datiem (diapazons: 1,0 mēnesis līdz 6,5+ mēneši). + apzīmē cenzētu novērojumu ar nepārtrauktiem notikumiem analīzes laikā. Tislelizumaba lietošana nebija pilnīgi pārtraukta nevienam pacientam, bet tislelizumaba ārstēšana bija pārtraukta 0,2% pacientu. Virsnieru mazspēja izzuda 25,0% pacientu.

##### *Hipofizīts*

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, hipopituitārisms (2. pakāpes) radās 0,1% pacientu.

##### *1. tipa cukura diabēts*

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, 1. tipa cukura diabēts radās 0,4% pacientu, ietverot 1. pakāpes (0,1%) un 3. pakāpes (0,3%) gadījumus.

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 2,5 mēneši (diapazons: 33,0 dienas līdz 13,8 mēneši). Ilguma mediāna no sākuma līdz traucējuma izzušanai nebija novērtējama, pamatojoties uz pašlaik pieejamiem datiem (diapazons: 4,0 dienas līdz 19,9+ mēneši). + apzīmē cenzētu novērojumu ar nepārtrauktiem notikumiem analīzes laikā. Tislelizumaba lietošana bija pilnībā pārtraukta 0,1% pacientu un tislelizumaba ārstēšana bija pārtraukta 0,1% pacientu. 1. tipa cukura diabēts izzuda 16,7% pacientu.

#### Ar imunitāti saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, ar imunitāti saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi radās 0,7% pacientu, ietverot 2. pakāpes (0,3%), 3. pakāpes (0,2%) 4. pakāpes (0,1%) un 5. pakāpes (0,1%) gadījumus.

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 1,2 mēneši (diapazons: 3,0 dienas līdz 5,8 mēneši). Ilguma mediāna no sākuma līdz traucējuma izzušanai bija 1,9 mēneši (diapazons: 3,0+ dienas līdz 16,2+ mēneši). + apzīmē cenzētu novērojumu ar nepārtrauktiem notikumiem analīzes laikā. Tislelizumaba lietošana bija pilnībā pārtraukta 0,3% pacientu un tislelizumaba ārstēšana bija pārtraukta 0,2% pacientu. Ar imunitāti saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi izzuda 50,0% pacientu.

#### Ar imunitāti saistīts miokardīts

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, ar imunitāti saistīts miokardīts radās 0,5% pacientu, ietverot 1. pakāpes (0,1%), 2. pakāpes (0,1%), 3. pakāpes (0,2%) un 4. pakāpes (0,1%) gadījumus.

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 1,6 mēneši (diapazons: 14,0 dienas līdz 6,1 mēnesis), un ilguma mediāna no sākuma līdz traucējuma izzušanai bija 5,1 mēneši (diapazons: 4,0 dienas līdz 7,6 mēneši). Tislelizumaba lietošana bija pilnībā pārtraukta 0,3% pacientu un tislelizumaba ārstēšana bija pārtraukta 0,2% pacientu. Miokardīts izzuda 57,1% pacientu.

#### Ar infūziju saistītas reakcijas

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, ar infūziju saistītas reakcijas radās 3,5% pacientu, ietverot 3. pakāpes (0,3%) gadījumus. Tislelizumaba lietošana bija pilnībā pārtraukta 0,1% pacientu un tislelizumaba ārstēšana bija pārtraukta 0,5% pacientu.

#### Novirzes laboratoriskajos izmeklējumos

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, to pacientu īpatsvars, kuriem bija novērotas laboratorisko rādītāju 3. vai 4. pakāpes novirzes no sākotnējā līmeņa, bija šāds: 0,1% palielināts hemoglobīna līmenis, 4,4% pazemināts hemoglobīna līmenis, 0,9% samazināts leikocītu skaits, 8,5% samazināts limfocītu skaits, 1,7% samazināts neitrofilo leikocītu skaits, 1,1% samazināts trombocītu skaits, 2,0% paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, 0,4% pazemināts albumīna līmenis, 2,3% paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, 3,2% paaugstināsa aspartāminotransferāzes līmenis, 2,2% palielināts bilirubīna līmenis, 2,0% paaugstināts kreatīnkināzes līmenis, 0,9% palielināts kreatinīna līmenis, 0,9% palielināts kālija līmenis, 2,2% pazemināts kālija līmenis, 0,1% palielināts nātrijs līmenis, 5,7% pazemināts nātrijs līmenis.

#### Imūngenitāte

No 1 916 uz antivielu pret zālēm (*anti-drug antibody*, ADA) novērtējamiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar ieteicamo 200 mg devu reizi 3 nedēļās, 18,3% pacientu bija pozitīva reakcija uz terapijas ierosinātās ADA, un neitralizējošās antivielas (*neutralising antibodies*, NAb) konstatēja 0,9% pacientu. Populācijas farmakokinētikas analīze parādīja, ka ADA statuss ir statistiski nozīmīga klīrensa kovariācija; tomēr šķiet, ka ārstēšanas izraisītās ADA pret tislelizumabu klātbūtne klīniski nozīmīgi neietekmē farmakokinētiku vai efektivitāti.

ADA vērtējamiem pacientiem ADA pozitīvajā populācijā, salīdzinot ar ADA negatīvo populāciju, tika novēroti attiecīgi šādi nevēlamu blakusparādību (NBP) rādītāji:  $\geq 3$  pakāpes NBP - 50,9% salīdzinot ar 39,3%; nopietnas nevēlamas blakusparādības (NNBP) - 37,1% salīdzinot ar 29,7%; NBP, kuru rezultātā tika pārtraukta ārstēšana, 10,8% salīdzinot ar 10,2%. Pacientiem, kuriem attīstījās ārstēšanas laikā radušās ADA, sākotnēji bija sliktāki veselības un slimības raksturlielumi, kas var radīt neskaidrības drošuma analīzes interpretācijā. Pieejamie dati neļauj izdarīt konkrētus secinājumus par iespējamām zāļu blakusparādību modeļiem.

#### Gados vecāki cilvēki

Pacientiem vecumā līdz 65 gadiem un pacientiem vecumā no 65 līdz 74 gadiem nenovēroja kopējā drošuma atšķirības, lietojot tislelizumabu monoterapijā. Dati par pacientiem vecumā no 75 gadiem un vecākiem ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Nav informācijas par tislelizumaba pārdozēšanu. Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas zāļu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATĶ kods: L01FF09

#### Darbības mehānisms

Tislelizumabs ir humanizēta imūnglobulīna G4 (IgG4) varianta monoklonālā antiViela pret PD-1, kas saistās ar cilvēka PD-1 ekstracelulāro domēnu. Tas konkurējoši bloķē gan PD-L1, gan PD-L2 saistīšanos, inhibējot PD-1 mediētu negatīvo signālu pārraidi un uzlabojot funkcionālo aktivitāti T šūnās *in vitro* šūnu testos.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### Barības vada plakanšūnu karcinoma (BVPŠK)

##### BGB-A317-302

BGB-A317-302 bija nejaušināts, kontrolēts, atklāts, globāls III fāzes pētījums, lai salīdzinātu tislelizumaba efektivitāti pret ķīmijterapijas efektivitāti pacientiem ar neoperējamu, recidivējošu, lokāli progresējošu vai metastātisku BVPŠK, kuri progresēja iepriekšējās sistēmiskās ārstēšanas laikā vai pēc tās. Pacienti bija iekļauti pētījumā neatkarīgi no viņu audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa. Ja tas bija pieejams, paņemtiem arhīva/svaigiem audzēja audu paraugiem retrospektīvi tika pārbaudīts PD-L1 ekspresijas statuss. PD-L1 ekspresija tika novērtēta centrālajā laboratorijā, izmantojot Ventana PD L1 (SP263) testu, kas identificēja iekrāsošanu ar PD-L1 gan uz audzēja šūnām, gan ar audzēju saistītām imūnšūnām.

Pētījumā neiekļāva pacientus, kuri iepriekš bija ārstēti ar anti-PD 1 inhibitoriem un ar audzēja invāziju orgānos, kas atrodas blakus barības vada slimības vietai (piemēram, aortā vai elpceļos).

Randomizācija tika stratificēta pēc ģeogrāfiskā reģiona (Āzija [izņemot Japānu] salīdzinājumā ar Japānu salīdzinājumā ar ASV/ES), ECOG funkcionālā stāvokļa (0 salīdzinājumā ar 1) un pētnieka izvēlētas ķīmijterapijas (*investigator choice of chemotherapy*, ICC) veida (paklitaksels pret docetakselu salīdzinājumā ar irinotekānu). ICC izvēli noteica pētnieks pirms randomizācijas.

Pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu tislelizumabu 200 mg ik pēc 3 nedēļām vai pētnieka izvēlētu ķīmijterapiju (ICC), izvēloties vienu no šādām intravenozi ievadāmām:

- paklitakselu 135 līdz 175 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā, ievadot ik pēc 3 nedēļām (arī 80 līdz 100 mg/m<sup>2</sup> devās pēc nedēļas shēmas saskaņā ar vietējām un/vai valstij specifiskām aprūpes standarta vadlīnijām), vai
- docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā, ievadot ik pēc 3 nedēļām, vai
- irinotekānu 125 mg/m<sup>2</sup> 1. un 8. dienā, ievadot ik pēc 3 nedēļām.

Pacienti tika ārstēti ar Tevimbra vai kādu no ICC līdz slimības progresēšanai, ko pētnieks novērtēja saskaņā ar norobežotu audzēju atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.1. versiju, vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

Audzēja novērtēšanu veica ik pēc 6 nedēļām pirmos 6 mēnešus un pēc tam ik pēc 9 nedēļām.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS) ārstēt paredzēto pacientu (*intent-to-treat*, ITT) populācijā. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija OS PD-L1 pozitīvās analīzes kopā (PD-L1 punktu skaits vizuāli novērtētam kombinētam pozitīvam punktu skaitam, tagad zināms arī kā pozitīvātes rādītājs audzēja zonā [TAP - *Tumour Area Positivity score*] [PD-L1 punktu skaits]  $\geq 10\%$ ), objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*, ORR), dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS) un atbildes reakcijas ilgums (DoR), ko novērtēja pētnieks pēc RECIST v1.1.

Kopumā 512 pacienti bija iekļauti un randomizēti tislelizumaba (n = 256) vai ICC (n = 256; paklitaksela [n = 85], docetaksela [n = 53] vai irinotekāna [n = 118]) grupā. No 512 pacientiem 142 (27,7%) PD-L1 rādītājs bija  $\geq 10\%$ , 222 (43,4%) PD-L1 rādītājs bija  $< 10\%$ , un 148 (28,9%) sākotnējais PD L1 statuss bija nezināms.

Sākotnējie pētījuma populācijas raksturlielumi bija šādi: vecuma mediāna 62 gadi (robežās no 35 līdz 86 gadiem), 37,9% vecums bija 65 gadi vai vairāk; 84% vīriešu; 19% balto un 80% aziātu; 25% ar ECOG funkcionālo stāvokli 0 un 75% ar ECOG funkcionālo stāvokli 1. Deviņdesmit pieciem procentiem pētījuma populācijas bija metastātiska slimība, uzsākot pētījumu. Visi pacienti iepriekš bija saņēmuši vismaz vienu pretvēža ķīmijterapiju, kas 97% pacientu bija kombinēta ķīmijterapija uz platīna bāzes.

BGB-A317-302 uzrādīja statistiski nozīmīgu OS uzlabošanos pacientiem, kas bija randomizēti tislelizumaba grupā, salīdzinot ar ICC grupu. Vidējais novērošanas laiks pēc apgrieztās Kaplana-Meijera (*Kaplan-Meier*) metodoloģijas bija 20,8 mēneši tislelizumaba grupā un 21,1 mēnesis ICC grupā.

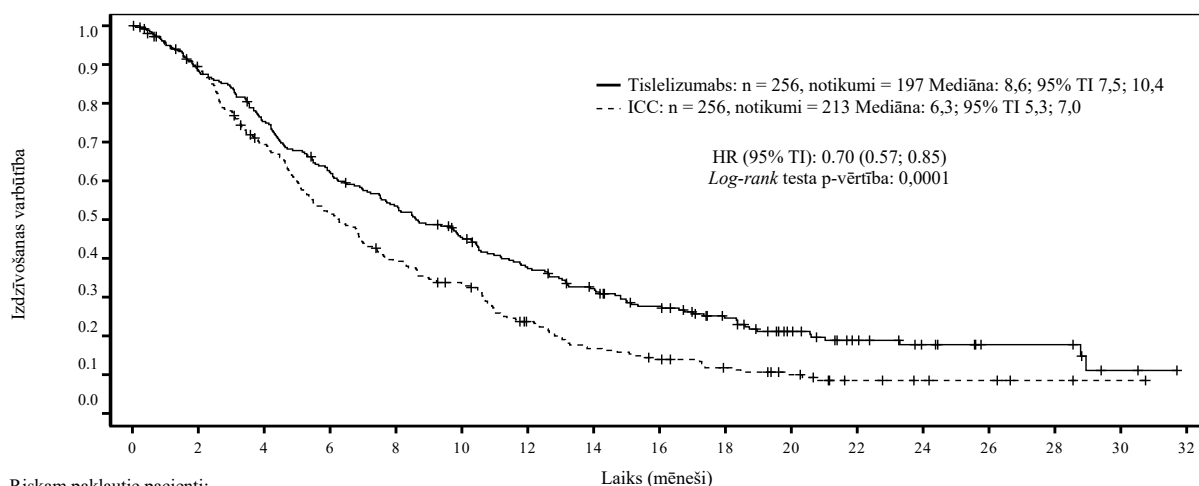
Efektivitātes rezultāti parādīti 3. tabulā un 1. attēlā.



### 3. tabula. Pētījuma BGB-A317-302 efektivitātes rezultāti

Mērķa kritērijs	Tevimbra (N = 256)	Ķīmijterapija (N = 256)
<b>OS</b>		
Nāves gadījumi, n (%)	197 (77,0)	213 (83,2)
Mediāna (mēneši) <sup>a</sup> (95% TI)	8,6 (7,5; 10,4)	6,3 (5,3; 7,0)
Riska attiecība (95% TI) <sup>b</sup>	0,70 (0,57; 0,85)	
p-vērtība <sup>c</sup>	P = 0,0001	
<b>PFS, ko novērtējis pētnieks<sup>d</sup></b>		
Slimības progresēšana vai nāve, n (%)	223 (87,1)	180 (70,3)
Mediāna (mēneši) (95% TI)	1,6 (1,4; 2,7)	2,1 (1,5; 2,7)
Riska attiecība (95% TI)	0,83 (0,67; 1,01)	
<b>ORR ar pētnieka apstiprinājumu<sup>d</sup></b>		
ORR (%) (95% TI)	15,2 (11,1; 20,2)	6,6 (3,9; 10,4)
CR, n (%)	5 (2,0)	1 (0,4)
PR, n (%)	34 (13,3)	16 (6,3)
SD, n (%)	81 (31,6)	90 (35,2)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna ar pētnieka apstiprinājumu (mēneši) (95% TI)	10,3 (6,5; 13,2)	6,3 (2,8; 8,5)
OS = kopējā dzīvildze; TI = ticamības intervāls; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; ORR = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; CR = pilnīga atbildes reakcija; PR = daļēja atbildes reakcija; SD = stabila slimība		
<sup>a</sup> Aprēķināts, izmantojot Kaplāna-Meiera ( <i>Kaplan-Meier</i> ) metodi.		
<sup>b</sup> Pamatojoties uz Cox regresijas modeli, kas ietver ārstēšanu kā kovariātu, un stratificēts pēc sākotnējā ECOG statusa un pētnieka ķīmijterapijas izvēles.		
<sup>c</sup> Pamatojoties uz vienaspusēju <i>log-rank</i> testu, kas stratificēts pēc ECOG veikspējas statusa un pētnieka ķīmijterapijas izvēles.		
<sup>d</sup> Pamatojoties uz <i>ad-hoc</i> analīzi.		

### 1. attēls. *Kaplan-Meier* kopējās dzīvildzes (OS) līkne BGB-A317-302 pētījumā (ITT analīzes kopa)



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

### Efektivitāte un PD-L1 apakšgrupas

Iepriekš noteiktā OS analīzē PD-L1 pozitīvajā apakšgrupā (PD-L1 rādītājs  $\geq 10\%$ ) OS stratificētā riska attiecība (*hazard ratio*, HR) bija 0,49 (95% TI: 0,33 līdz 0,74) ar vienaspusēja stratificēta *log-rang* testa p-vērtību 0,0003. Dzīvildzes mediāna bija 10,0 mēneši (95% TI: 8,5 līdz 15,1 mēneši) un 5,1 mēnesis (95% TI: 3,8 līdz 8,2 mēneši) attiecīgi tislelizumaba un ICC grupā.

PD-L1 negatīvajā apakšgrupā (PD-L1 rādītājs <10%) stratificētā HR attiecībā OS bija 0,83 (95% TI: 0,62 līdz 1,12), ar kopējās dzīvildzes mediānu 7,5 mēneši (95% TI: 5,5 līdz 8,9 mēneši) un 5,8 mēneši (95% TI: 4,8 līdz 6,9 mēneši) attiecīgi tislelizumaba un ICC grupā.

### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par tizelizumabu visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās ļaundabīgu jaunveidojumu ārstēšanā (izņemot centrālo nervu sistēmu, asinsrades un limfoīdus audus) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Tislelizumaba FK raksturoja, izmantojot populācijas FK analīzi ar koncentrācijas datiem no 2 596 pacientiem ar progresējošiem ļaundabīgiem audzējiem, kuri lietoja tislelizumaba devas 0,5-10 mg/kg ik pēc 2 nedēļām, 2,0 un 5,0 mg/kg ik pēc 3 nedēļām un 200 mg ik pēc 3 nedēļām.

Laiks līdz 90% līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai ir aptuveni 84 dienas (12 nedēļas) pēc 200 mg devu lietošanas reizi 3 nedēļās, un tislelizumaba FK iedarbības līdzsvara koncentrācijas uzkrāšanās attiecība ir aptuveni 2 reizes lielāka.

### Uzsūkšanās

Tislelizumabu ievada intravenozi, tāpēc tas ir nekavējoties un pilnībā biopieejams.

### Izkliede

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 6,42 l, kas ir raksturīgi monoklonālām antivielām ar ierobežotu izklijedi.

### Biotransformācija

Paredzams, ka tislelizumabs noārdīsies mazos peptīdos un aminoskābēs, izmantojot kataboliskos ceļus.

### Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, tislelizumaba klīrenss bija 0,153 l/dienā ar mainīgumu starp indivīdiem 26,3%, un vidējais ģeometriskais terminālais pusperiods bija aptuveni 23,8 dienas ar variācijas koeficientu (*coefficient of variation, CV*) 31%.

### Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot devas no 0,5 mg/kg līdz 10 mg/kg reizi 2 vai 3 nedēļās (ietverot 200 mg reizi 3 nedēļās), tislelizumaba FK bija lineāra un iedarbība bija proporcionāla devai.

### Īpašas pacientu grupas

Dažādu kovariātu ietekmi uz tislelizumaba FK novērtēja populācijas FK analīzēs. Nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz tislelizumaba iedarbību šādiem faktoriem: vecums (robežās no 18 līdz 90 gadiem), ķermeņa masa (robežās no 32 līdz 130 kg), dzimums, rase (balts, aziāts vai citi), viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss) [ $CL_{Cr}$ ]  $\geq 30$  ml/min), viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīna līmenis  $\leq 3$  reizes lielāks par NAR un jebkāda ASAT aktivitāte) un audzēja slodze.

### Nieru darbības traucējumi

Īpaši tislelizumaba pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Tislelizumaba populācijas FK analizēs nav atklātas klīniski nozīmīgas tislelizumaba klīrensa atšķirības pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ( $CL_{Cr}$  60 līdz 89 ml/min, n = 1 046) vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $CL_{Cr}$  30 līdz 59 ml/min, n = 320) salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību ( $CL_{Cr} \geq 90$  ml/min, n = 1 223). Viegli un vidēji smagi nieru darbības traucējumi neietekmēja tislelizumaba iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ņemot vērā ierobežoto pacientu skaitu ar smagiem nieru darbības traucējumiem (n = 5), smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz tislelizumaba farmakokinētiku nav pārlicinoša.

### Aknu darbības traucējumi

Īpaši tislelizumaba pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Tislelizumaba populācijas FK analizēs nav atklātas klīniski nozīmīgas tislelizumaba klīrensa atšķirības pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns  $\leq$  NAR un ASAT  $>$  NAR vai bilirubīns  $>1,0$  līdz  $1,5 \times$  NAR un jebkāds ASAT, n = 396) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns  $>1,5$  līdz  $3 \times$  NAR un jebkāds ASAT; n = 12) salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu aknu darbību (bilirubīns  $\leq$  NAR un ASAT = NAR, n = 2 182) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ņemot vērā ierobežoto pacientu skaitu ar smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns  $>3 \times$  NAR un jebkāds ASAT, n = 2), smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz tislelizumaba farmakokinētiku nav zināma.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Atkārtotas devas toksikoloģijas pētījumos ar makakas sugas pērtiķiem, ievadot devu intravenozi devās 3, 10, 30 vai 60 mg/kg ik pēc 2 nedēļām 13 nedēļas ilgi (7 devu ievadīšana), nav atklāta acīmredzama ar ārstēšanu saistīta toksicitāte vai histopatoloģiskas izmaiņas, lietojot līdz 30 mg/kg devas ik pēc 2 nedēļām, kas atbilst 4,3 līdz 6,6 reizes lielākai iedarbībai kā cilvēkiem, lietojot klīnisko 200 mg devu.

Ar tislelizumabu nav veikti attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumi vai dzīvnieku auglības pētījumi.

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu tislelizumaba kancerogenitātes vai genotoksicitātes potenciālu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija citrāta dihidrāts  
Citronskābes monohidrāts  
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts  
L-histidīns  
Trehalozes dihidrāts  
Polisorbāts 20  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērts flakons

3 gadi.

## Pēc atvēršanas

Pēc atvēršanas zāles nekavējoties jāatšķaida un jāievada infūzijas veidā (norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā).

## Pēc infūziju šķīduma pagatavošanas

Tevimbra nesatur konservantu. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. 24 stundas ietver atšķaidītā šķīduma uzglabāšanu ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C) ne ilgāk kā 20 stundas, laiku, kas nepieciešams istabas temperatūras (25 °C vai zemāk) sasniegšanai, un laiku infūzijas pabeigšanai (4 stundu laikā).

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jālieto nekavējoties.

Ja to nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

10 ml Tevimbra koncentrāta caurspīdīgā 1. klases stikla flakonā ar pelēku hlorbutila aizbāzni ar FluoroTec pārklājumu un blīvējumu ar noņemamu vāciņu.

Tevimbra ir pieejams iepakojumos pa 1 flakonam un vairāku kastīšu iepakojumos pa 2 flakoniem (2 atsevišķi iepakojumi pa 1 flakonam).

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Atšķaidītais šķīdums infūzijām jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku tehniku.

#### Šķīduma infūzijām pagatavošana

- Katrai devai nepieciešami divi Tevimbra flakoni.
- Izņemiet flakonus no ledusskapja, uzmanoties, lai tos nesakratītu.
- Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet katru flakonu, vai tajā nav redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Koncentrāts ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums. Nelietojiet flakonu, ja šķīdums ir duļķains vai ja novēro redzamas daļiņas vai tam mainījusies krāsa.
- Viegli apgrieziet flakonus otrādi, nekratot. Ievelciet šķīdumu no abiem flakoniem (kopā 200 mg 20 ml) šļircē un pārvietojiet intravenozas infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai sagatavotu atšķaidītu šķīdumu ar galīgo koncentrāciju no 2 līdz 5 mg/ml. Sajauciet atšķaidītu šķīdumu, saudzīgi apgriežot, lai izvairītos no šķīduma putošanas vai pārmērīgas griešanas.

### Ievadīšana

- Atšķaidītu Tevimbra šķīdumu jāievada infūzijas veidā caur intravenozu ievadīšanas līniju, kas aprīkota ar sterilu, nepirogēnu, olbaltumvielas maz saistošu 0,2 vai 0,22 mikronu iestrādātu vai pievienotu filtru ar virsmas laukumu aptuveni 10 cm<sup>2</sup>.
- Pirmā infūzija jāievada 60 minūtēs. Ja pirmās infūzijas panesamība ir laba, turpmākās infūzijas var ievadīt 30 minūtēs.
- Caur to pašu infūziju līniju nedrīkst ievadīt citas zāles.
- Tevimbra nedrīkst ievadīt intravenozas vai vienas bolus injekcijas veidā.
- Infūzijas beigās intravenozā līnija ir jāizskalo.
- Izmetiet flakonā palikušo neizlietoto daļu.
- Tevimbra flakoni paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

### Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

BeiGene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Īrija  
Tel. +353 1 566 7660  
E-pasts: [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

EU/1/23/1758/001-002

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Tevimbra tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par Pacienta kartītes saturu un formātu, tostarp komunikācijas veidu, izplatīšanas kārtību un jebkādiem citiem programmas aspektiem.

Pacienta kartītes mērķis ir uzlabot pacientu informētību par pazīmēm un simptomiem, kas ir svarīgi, lai agrīni atpazītu/identificētu iespējamās ar imunitāti saistītās blakusparādības, un informēt viņus par to, kad vērsties pēc medicīniskās palīdzības. Tajā ir arī norādījumi ievadīt ārsta kontaktinformāciju un brīdināt citus ārstus, ka pacients tiek ārstēts ar Tevimbra. Pacienta kartīte ir izstrādāta tā, lai pacients to vienmēr varētu nēsāt līdzī un uzrādīt ikvienam veselības aprūpes speciālistam, kurš var viņam palīdzēt.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā izplata Tevimbra, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuriem paredzēts izrakstīt un lietot Tevimbra, ir pieejama Pacienta kartīte, kuru izplata veselības aprūpes speciālisti.

Pacienta kartītei jāsaturs sekojošā galvenā informācija:

- Ar imunitāti saistīto blakusparādību galveno pazīmju vai simptomu apraksts (pneimonīts, kolīts, hepatīts, endokrinopātijas, imūnsistēmas izraisītas ādas blakusparādības, nefrīts un citas ar imūnsistēmu saistītas blakusparādības) un ar infūziju saistītas reakcijas, un to, cik svarīgi ir nekavējoties ziņot ārstējošajam ārstam, ja parādās simptomi.
- Cik svarīgi nemēģināt pašiem ārstēt jebkādu simptomu, iepriekš nekonsultējoties ar savu veselības aprūpes speciālistu.
- Tas, cik svarīgi vienmēr nēsāt līdzī Pacienta kartīti un parādīt to, apmeklējot jebkādu veselības aprūpes speciālistu, kuri nav zāļu parakstītāji (piemēram, neatliekamās medicīniskās palīdzības speciālistiem).
- Brīdinājums, lai informētu veselības aprūpes speciālistus, kuri jebkurā laikā ārstē pacientu, tostarp ārkārtas apstākļos, ka pacients tiek ārstēts ar Tevimbra.
- Atgādinājums, ka par visām zināmajām vai iespējamām zāļu blakusparādībām (BP) var ziņot arī vietējām regulējošām iestādēm.
- Tevimbra ordinējošā ārsta kontaktinformācija.

Pacienta kartīte atgādina pacientiem par galvenajiem simptomiem, par kuriem nekavējoties jāziņo ārstam.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tevimbra 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
*tislelizumabum*

#### 2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs 10 ml flakons satur 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija citrāta dihidrāts, citronskābes monohidrāts, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons  
100 mg/10 ml

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/23/1758/001

1 flakons

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tevimbra 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
*tislelizumabum*

#### 2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs 10 ml flakons satur 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija citrāta dihidrāts, citronskābes monohidrāts, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Vairāku kastīšu iepakojums: 2 (2 x 1) flakoni

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flakoni

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tevimbra 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
*tislelizumabum*

#### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katrs 10 ml flakons satur 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: nātrija citrāta dihidrāts, citronskābes monohidrāts, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flakoni

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**



## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

### FLAKONA ETIĶETE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tevimbra 100 mg sterils koncentrāts  
*tislelizumabum*

#### 2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs 10 ml flakons satur 100 mg tislelizumaba (100 mg/10 ml).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija citrāta dihidrāts, citronskābes monohidrāts, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

100 mg/10 ml

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

i.v. pēc atšķaidīšanas  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

BeiGene Ireland Limited

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/23/1758/001

1 flakons

EU/1/23/1758/002

2 (2 x 1) flakoni

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Tevimbra 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *tislelizumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Svarīgi, lai ārstēšanas laikā Jūs paturētu līdzīgu Pacienta kartīti.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Tevimbra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tevimbra ievadīšanas
3. Kā ievada Tevimbra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tevimbra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Tevimbra un kādam nolūkam to lieto**

Tevimbra ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu tislelizumabu. Tā ir monoklonālā antivielas, proteīna veids, kas izstrādāts, lai atpazītu un piesaistītos konkrētai mērķa vietai organismā, ko sauc par programmēto nāves-1 receptoru (PD-1) un tas atrodas uz T un B šūnu virsmas (balto asins šūnu veidi, kas veido daļu no imūnsistēmas, ķermeņa dabiskās aizsardzības). Kad vēža šūnas aktivizē PD-1, tas var izslēgt T šūnu aktivitāti. Bloķējot PD-1, Tevimbra neļauj tam izslēgt Jūsu T šūnas, kas palīdz imūnsistēmai cīnīties ar vēzi.

Tevimbra lieto pieaugušajiem, lai ārstētu:

- barības vada vēža veidu, ko sauc par barības vada plakanšūnu karcinomu un kas izplatījies uz citām ķermeņa daļām, jau ir ārstēts ar pretvēža terapiju un kuru nav iespējams izoperēt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā darbojas Tevimbra vai kāpēc Jums šīs zāles ir parakstītas, jautājiet ārstam.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Tevimbra ievadīšanas**

##### **Jūs nedrīkstat saņemt Tevimbra šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret tislelizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Tevimbra saņemšanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai ir bijis:

- autoimūna slimība (stāvoklis, kad organisma aizsardzības sistēma uzbrūk normālām šūnām),
- aknu iekaisums (hepatīts) vai citi aknu darbības traucējumi,
- nieru iekaisums (nefrīts),
- pneimonija vai plaušu iekaisums (pneimonīts),
- resnās zarnas iekaisums (kolīts),
- nopietni izsitumi,

- hormonu veidojošo dziedzeru (tai skaitā virsnieru, hipofīzes un vairogdziedzera) darbības traucējumi,
- 1. tipa cukura diabēts,
- orgānu transplantācija,
- ar infūziju saistīta reakcija.

Ja kaut kas no norādītā attiecas uz Jums vai neesat par to pārliecināts, pirms Tevimbra saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

#### Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām

Tevimbra var izraisīt nopietnas blakusparādības, kas dažkārt var būt dzīvībai bīstamas un izraisīt nāvi. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Tevimbra ārstēšanas laikā Jums rodas kāda no šīm nopietnām blakusparādībām:

- aknu iekaisums (hepatīts) vai citi aknu darbības traucējumi,
- nieru iekaisums (nefrīts),
- plaušu iekaisums (pneimonīts),
- resnās zarnas iekaisums (kolīts),
- smagas ādas reakcijas (tostarp Stīvensa-Džonsona sindroms [*Stevens-Johnson Syndrome*, SJS] vai toksiska epidermas nekrolīze [*Toxic epidermal necrolysis*, TEN]): iespējamie simptomi ir drudzis, gripai līdzīgi simptomi, izsitumi, nieze, ādas pūslīšu veidošanās vai čūlas mutes dobumā vai uz citām mitrām virsmām,
- hormonu veidojošo dziedzeru (īpaši virsnieru, hipofīzes vai vairogdziedzera) darbības traucējumi: iespējamie simptomi ir paātrināta sirdsdarbība, ārkārtējs nogurums, ķermeņa masas pieaugums vai ķermeņa masas zudums, reibonis vai ģībonis, matu izkrišana, aukstuma sajūta, aizcietējums, galvassāpes, kas nepāriet, vai neparastas galvassāpes,
- 1. tipa cukura diabēts,
- ar infūziju saistīta reakcija,
- muskuļu iekaisums (miozīts),
- sirds muskuļu iekaisums (miokardīts),
- locītavu iekaisums (artrīts),
- iekaisīgas slimības, kas izraisa muskuļu sāpes un stīvumu, īpaši plecos un gūžās (*polymyalgia rheumatica*): simptomi var ietvert sāpes plecos, kaklā, augšdelmos, sēžamvietā, gurnos vai augšstilbos, stīvums skartajās vietās, sāpes vai stīvums plaukstu locītavās, elkoņos vai ceļgalos,
- membrānas ap sirdi iekaisums (perikardīts),
- nervu iekaisums: simptomi var būt sāpes, vājums un ekstremitāšu paralīze (Gijēna-Barē sindroms).

- Sīkāku informāciju par jebkuru no iepriekš minētajiem simptomiem skatīt 4. punktā (“Iespējamās blakusparādības”). Ja Jums ir kādi jautājumi vai bažas, konsultējieties ar ārstu.

#### **Pacienta kartīte**

Galveno informāciju no šīs lietošanas instrukcijas Jūs atradīsiet arī Pacienta kartītē, ko Jums izsniedza ārsts. Ir svarīgi, lai Jūs vienmēr nēsātu līdzīgu Pacienta kartīti un parādītu to veselības aprūpes speciālistam, ja parādās pazīmes un simptomi, kas var liecināt par ar imunitāti saistītām blakusparādībām (uzskaitītas iepriekš “Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām”), lai nekavējoties uzstādītu diagnozi un nodrošinātu atbilstošu ārstēšanu.

#### **Uzraudzība ar Tevimbra ārstēšanas laikā**

Pirms ārstēšanas un tās laikā ārsts Jums veiks regulāras pārbaudes (aknu funkciju pārbaudes, nieru funkciju pārbaudes, rentgenogrāfiskās attēlveidošanas pārbaudes).

Pirms ārstēšanas ar Tevimbra un tās laikā ārsts veiks arī regulāras asins analīzes, lai kontrolētu cukura un hormonu līmeni Jūsu organismā. Tas tāpēc, ka Tevimbra var ietekmēt cukura un hormonu līmeni asinīs.

#### **Bērni un pusaudži**

Tevimbra nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Tevimbra**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz augu izcelsmes zālēm un zālēm, kas iegādātas bez receptes.

Īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat jebkādas zāles, kas nomāc imūnsistēmu, tostarp kortikosteroīdus (piemēram, prednizonu), jo šīs zāles var ietekmēt Tevimbra iedarbību. Tomēr, kad esat sācis ārstēšanu ar Tevimbra, ārsts var Jums nozīmēt kortikosteroīdus, lai mazinātu iespējamās blakusparādības.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Jūs nedrīkstat saņemt Tevimbra, ja esat grūtniece, ja vien ārsts to nav īpaši nozīmējis. Tevimbra ietekme uz grūtniecēm nav zināma, taču ir iespējams, ka aktīvā viela tislelizumabs var kaitēt nedzimušam bērnam.

- Ja esat sievietē, kurai varētu iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode Tevimbra ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās Tevimbra devas lietošanas.
- Ja esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pastāstiet par to ārstam.

Nav zināms, vai Tevimbra izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim. Ja barojat bērnu ar krūti, pastāstiet par to ārstam. Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Tevimbra lietošanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās Tevimbra devas lietošanas.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Tevimbra nedaudz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Nogurums vai vājuma sajūta ir iespējamās Tevimbra blakusparādības. Pēc Tevimbra lietošanas nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja vien neesat pārliecināts, ka jūtaties labi.

### **Tevimbra satur nātriju**

Pirms Tevimbra lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jūs ievērojat diētu ar zemu nātrija saturu (zemu sāls saturu). Šīs zāles satur 1,6 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa)- katrā ml koncentrāta. Viena Tevimbra infūzija satur 32 mg nātrija divos 10 ml flakonos. Tas ir līdzvērtīgi 1,6% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

## **3. Kā ievada Tevimbra**

Tevimbra Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

- Parastā Tevimbra deva ir 200 mg, ko ievada kā intravenozu infūziju (pilienuveidā vēnā) ik pēc 3 nedēļām.
- Pirmo Tevimbra devu ievadīs infūzijas veidā 60 minūšu laikā. Ja labi panesāt pirmo devu, nākamo infūziju var ievadīt 30 minūtēs.
- Ārsts izlems, cik daudz ārstēšanas ciklu Jums nepieciešams.

### **Ja neesat saņēmis Tevimbra devu**

- Nekavējoties zvaniet savam ārstam, lai pārplānotu apmeklējumu.
- Ir ļoti svarīgi, lai Jūs neizlaistu šo zāļu devu.

### **Ja pārtraucat ārstēšanu ar Tevimbra**

Ārstēšanas pārtraukšana var pārtraukt zāļu iedarbību. Nepārtrauciet ārstēšanu ar Tevimbra, ja vien neesat to pārrunājis ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par ārstēšanu vai šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas no Tevimbra blakusparādībām var būt nopietnas (skatīt sarakstu šīs instrukcijas 2. punktā “Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām”). Ja Jums rodas kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.

#### Par sekojošām blakusparādībām ziņots, lietojot tikai Tevimbra

##### **Ļoti bieži** (var rasties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- pavājināta vairogdziedzera darbība, kas var izraisīt nogurumu, ķermeņa masas pieaugumu, ādas un matu izmaiņas (hipotireoze).
- Klepus.
- Izsitumi.
- Nieze.
- Nogurums.
- Samazināta ēstgriba
- Nespēks, spontāna asiņošana vai zilumi un biežas infekcijas, drudzis, drebuļi un iekaisis kakls (anēmija).
- Augsts bilirubīna līmenis asinīs, sarkano asins šūnu sadalīšanās produkts, kas var izraisīt ādas un acu dzeltenumu, kas liecina par aknu darbības traucējumiem.
- Paaugstināts aknu enzīma aspartātaminotransferāzes līmenis asinīs.
- Paaugstināts aknu enzīma alanīna aminotransferāzes līmenis asinīs.

##### **Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Pneimonija.
- Caureja.
- Slikta dūša.
- Spontāna asiņošana vai zilumu rašanās (trombocitopēnija).
- Biežas infekcijas, drudzis, drebuļi, iekaisis kakls vai čūlas mutē infekciju dēļ (neitropēnija vai limfopēnija)
- Slikta dūša, vemšana, apetītes zudums, sāpes vēdera labajā pusē, ādas vai acu baltumu dzelte, miegainība, tumšas krāsas urīns, asiņošana vai zilumi, kas rodas vieglāk nekā parasti – iespējamie aknu darbības traucējumu simptomi (hepatīts).
- Sāpes locītavās (artralģija).
- Muskuļu sāpes (mialģija).
- Elpas trūkums, klepus vai sāpes krūtīs – iespējami plaušu darbības traucējumu simptomi (pneimonīts).
- Nogurums, pietūkums kakla pamatnē, sāpes rīkles priekšpusē – iespējamie vairogdziedzera darbības traucējumu simptomi (tireoidīts).
- Paaugstināts cukura līmenis asinīs, slāpes, sausa mute, nepieciešamība biežāk urīnēt, nogurums, palielināta ēstgriba ar ķermeņa masas zudumu, apjukums, slikta dūša, vemšana, augļaina izelpas smarža, apgrūtināta elpošana un sausa vai pietvīkusi āda – iespējamie hiperglikēmijas simptomi.
- Nogurums, apjukums, muskuļu raustīšanās, krampji (hiponatriēmija).
- Muskuļu vājums, muskuļu spazmas, sirds ritma traucējumi (hipokalēmija).
- Pastiprināta vairogdziedzera darbība, kas var izraisīt hiperaktivitāti, svīšanu, ķermeņa masas zudumu un slāpes (hipertireoze).
- Apgrūtināta elpošana (aizdusa).
- Paaugstināts asinsspiediens (hipertensija).
- Čūlas mutē vai čūlas ar smaganu iekaisumu (stomatīts).
- Paaugstināts aknu enzīma sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs.
- Augsts enzīma kreatīnkināzes līmenis asinīs.
- Augsts kreatinīna līmenis asinīs.

### **Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Urīna daudzuma vai krāsas izmaiņas, sāpes urinēšanas laikā, sāpes nieru rajonā – iespējamie nieru darbības traucējumu simptomi (nefrīts).
- Caureja vai pastiprināta zarnu darbība, melni darvaini, lipīgi izkārnījumi, asinis vai gļotas izkārnījumos, stipras sāpes vai jutīgums kuņģī – iespējami zarnu darbības traucējumu simptomi (kolīts).
- Stipras sāpes vēdera augšdaļā, slikta dūša, vemšana, drudzis, jūtīgs vēders – iespējami aizkuņģa dziedzera darbības traucējumu simptomi (pankreatīts).
- Paaugstināts cukura līmenis asinīs, pastiprināta izsalkuma vai slāpju sajūta, biežāka nepieciešamība urinēt – iespējamie cukura diabēta simptomi.
- Muskuļu sāpes, stīvums, vājums, sāpes krūtīs vai izteikts nogurums – iespējamie muskuļu iekaisuma simptomi (miozīts).
- Sāpes krūtīs, ātra vai sirdsdarbības traucējumi, elpas trūkums miera stāvoklī vai aktivitātes laikā, šķidrums uzkrāšanās ar kāju, potīšu un pēdu pietūkumu, nogurums – iespējami sirds muskuļa iekaisuma simptomi (miokardīts).
- Locītavu sāpes, stīvums, pietūkums vai apsārtums, samazināta kustību amplitūda locītavās – iespējamie locītavu iekaisuma simptomi (artrīts).
- Acu apsārtums, sāpes acīs un pietūkums, iespējamie problēmu simptomi, kas ietekmē uvea, slāni zem acs ābola baltuma (uveīts).
- Virsnieru mazspēja (traucējumi, kad virsnieru dziedzera neražo pietiekami daudz noteiktu hormonu).
- Nervu iekaisums: simptomi var būt sāpes, vājums un ekstremitāšu paralīze (Gijēna-Barē sindroms).
- Drebuļi vai trīce, nieze vai izsitumi, pietvīkums, elpas trūkums vai sēkšana, reibonis vai drudzis, kas var rasties infūzijas laikā vai līdz 24 stundām pēc infūzijas – iespējami ar infūziju saistītas reakcijas simptomi.
- Zems leukocītu līmenis asinīs.
- Augsts hemoglobīna, kālija un nātrija līmenis asinīs.
- Zems albumīna līmenis asinīs.

### **Reti** (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Sāpes krūtīs, drudzis, klepus, sirdsklauves – iespējamie sirds somiņas iekaisuma simptomi (perikardīts).
- Biežas galvassāpes, redzes izmaiņas (vai nu vāja redze, vai redzes dubultošanās), nogurums un/vai vājuma sajūta, apjukums, pazemināts asinsspiediens, reibonis – iespējamie hipofīzes darbības traucējumu simptomi (hipofizīts).
- Ādas nieze vai lobīšanās, ādas čūlas – iespējami smagu ādas reakciju simptomi.

### **Ja pamānāt kādu no tālāk norādītajiem simptomiem, Tevimbra lietošana ir jāpārtrauc un nekavējoties jāvēršas pēc medicīniskās palīdzības**

#### **Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**

- Sarkani, piepacelti mērķim līdzīgi vai apaļi plankumi uz ķermeņa, bieži ar tulznām centrā, ādas lobīšanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Šie nopietnie ādas izsitumi var būt pirms drudža vai gripai līdzīgiem simptomiem (SJS vai TEN).

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.



## 5. Kā uzglabāt Tevimbra

Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa ir atbildīgs par šo zāļu uzglabāšanu un visu neizlietoto produktu pareizu iznīcināšanu. Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Tevimbra nesatur konservantu. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. 24 stundas ietver atšķaidītā šķīduma uzglabāšanu ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C) ne ilgāk kā 20 stundas, laiku, kas nepieciešams istabas temperatūras (25 °C vai zemāk) sasniegšanai, un laiku infūzijas pabeigšanai (4 stundu laikā).

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jālieto nekavējoties.

Ja to nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

Neuzglabājiet neizlietoto infūziju šķīduma daļu atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Tevimbra satur

- Aktīvā viela ir tislelizumabs. Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 10 mg tislelizumaba.
- Katrs flakons satur 100 mg tislelizumaba 10 ml koncentrātā.

Citas sastāvdaļas ir nātrija citrāta dihidrāts (skatīt 2. punktu "Tevimbra satur nātriju"), citronskābes monohidrāts, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

### Tevimbra ārējais izskats un iepakojums

Tevimbra koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums.

Tevimbra ir pieejams iepakojumos pa 1 flakonam un vairāku kastīšu iepakojumos pa 2 flakoniem (2 atsevišķi iepakojumi pa 1 flakonam).

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

BeiGene Ireland Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Īrija

Tel. +353 1 566 7660

E-pasts: [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

**Ražotājs**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>

## **Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.**

Tevimbra flakoni paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Viens flakons satur 100 mg tislelizumaba.

Atšķaidītais šķīdums infūzijām jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku tehniku.

### **Šķīduma infūzijām pagatavošana**

- Katrai devai nepieciešami divi Tevimbra flakoni.
- Izņemiet flakonus no ledusskapja, uzmanoties, lai tos nesakratītu.
- Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet katru flakonu, vai tajā nav redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Koncentrāts ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums. Nelietojiet flakonu, ja šķīdums ir duļķains vai ja novēro redzamas daļiņas vai tam mainījusies krāsa.
- Viegli apgrieziet flakonus otrādi, nesakratot. Ievelciet šķīdumu no abiem flakoniem (kopā 200 mg 20 ml) šļircē un pārvietojiet intravenozas infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai sagatavotu atšķaidītu šķīdumu ar galīgo koncentrāciju no 2 līdz 5 mg/ml. Sajauciet atšķaidītu šķīdumu, saudzīgi apgriežot, lai izvairītos no šķīduma putošanas vai pārmērīgas griešanas.

### **Ievadīšana**

- Atšķaidītu Tevimbra šķīdumu jāievada infūzijas veidā caur intravenozu ievadīšanas līniju, kas aprīkota ar sterilu, nepirogēnu, olbaltumvielas maz saistošu 0,2 vai 0,22 mikronu iestrādātu vai pievienotu filtru ar virsmas laukumu aptuveni 10 cm<sup>2</sup>.
- Pirmā infūzija jāievada 60 minūtēs. Ja pirmās infūzijas panesamība ir laba, turpmākās infūzijas var ievadīt 30 minūtēs.
- Caur to pašu infūziju līniju nedrīkst ievadīt citas zāles.
- Tevimbra nedrīkst ievadīt intravenozas vai vienas bolus injekcijas veidā.
- Tevimbra nesatur konservantu. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. 24 stundas ietver atšķaidītā šķīduma uzglabāšanu ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C) ne ilgāk kā 20 stundas, laiku, kas nepieciešams istabas temperatūras (25 °C vai zemāk) sasniegšanai, un laiku infūzijas pabeigšanai (4 stundu laikā). No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jālieto nekavējoties. Ja to nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.
- Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.
- Izmetiet visu flakonā palikušo neizlietoto porciju.
- Infūzijas beigās intravenozā līnija ir jāizskalo.
- Tevimbra flakoni ir tikai vienreizējai lietošanai.