

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Tizveni monoterapijā indicēts lokāli progresējoša vai metastātiska nesīkšņu plaušu vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem pēc iepriekš veiktas platīna terapijas. Pacientiem ar EGFR mutantu vai ALK pozitīvu NSSPV pirms tislelizumaba lietošanas bija jāsaņem arī mērķterapija.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Pacienti pirmās izvēles neplakanšņu nesīkšņu plaušu vēža ārstēšanai jānovērtē, pamatojoties uz PD-L1 ekspresiju audzēja šūnās, kas apstiprināta ar sertificētu *in vitro* diagnostikas medicīnas ierīces testu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas

Tizveni monoterapija

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

Tizveni kombinētā terapija

Ieteicamā Tizveni deva ir 200 mg, ievadot intravenozas infūziju veidā reizi 3 nedēļās, kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Ja Tizveni un ķīmijterapiju ievada tajā pašā dienā, Tizveni jāievada pirms ķīmijterapijas. Jāiepazīstas ar dozēšanu ķīmijterapijas zāļu aprakstā, kā arī ar kortikosteroīdu izmantošanu premedikācijā ar ķīmijterapiju saistītu nevēlamo blakusparādību novēršanai.

Ārstēšanas ilgums

Pacienti jāārstē ar Tizveni līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

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

Tizveni devas samazināšana, lietojot monoterapijas vai kombinētas terapijas veidā, nav ieteicama. Tizveni lietošana jāatliek vai jāpārtrauc, kā aprakstīts 1. tabulā.

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

1. tabula. Ieteicamā Tizveni terapijas pielāgošana

Ar imūno sistēmu saistīta nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe ¹	Tizveni terapijas pielāgošana
Pneimonijs	2. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu ^{2,3}
	Atkārtota 2. pakāpe; 3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu ³
Hepatīts	ALAT vai ASAT >3 līdz 8 x virs normas augšējās robežas (NAR) vai kopējais bilirubīns >1,5 līdz 3 x virs NAR	Uz laiku pārtraukt lietošanu ^{2,3}
	ALAT vai ASAT >8 x virs NAR vai kopējais bilirubīns >3 x virs NAR	Pilnīgi pārtraukt lietošanu ³
Izsitumi	3. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu ^{2,3}
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu ³
Smagas nevēlamās ādas reakcijas (<i>Severe cutaneous adverse reactions</i> , SCARs)	Aizdomas par SCARs, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS) vai toksisko epidermas nekrolīzi (TEN)	Uz laiku pārtraukt lietošanu ^{2,3} Ja ir aizdomas par SDŽS vai TEN, neatsākt, ja vien SDŽS/TEN nav izslēgts, konsultējoties ar attiecīgiem speciālistiem.
	Apstiprināts SCARs, tostarp SDŽS vai TEN	Pilnīgi pārtraukt lietošanu
Kolīts	2. vai 3. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu ^{2,3}
	Atkārtota 3. pakāpe; 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu ³

Miozīts/rabdomiolīze	2. vai 3. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu ^{2,3}
	Atkārtota 3. pakāpe; 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu ³
Hipotireoze	2., 3. vai 4. pakāpe	Hipotireozī var kontrolēt ar aizstājterapiju, nepārtraucot ārstēšanu.
Hipertireoze	3. vai 4. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu ² 3. vai 4. pakāpei, kas uzlabojusies līdz ≤2. pakāpei un ir kontrolēta ar vairogdziedzera darbību nomācošo terapiju, ja indicēts, var apsvērt Tizveni lietošanas turpināšanu pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas 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 ³ 3. vai 4. pakāpei, kas uzlabojusies līdz ≤2. pakāpei un ir kontrolēta ar HAT, ja indicēts, var apsvērt Tizveni lietošanas turpināšanu pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas. Pretējā gadījumā ārstēšana jāpārtrauc. ³
Hipofizīts	2. pakāpe	Jāapsver ārstēšanas pārtraukšana, līdz panākta kontrole ar HAT.
	3. vai 4. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu ^{2,3} 3. vai 4. pakāpei, kas uzlabojusies līdz ≤2. pakāpei un ir kontrolēta ar HAT, ja indicēts, var apsvērt Tizveni lietošanas turpināšanu pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas. Pretējā gadījumā ārstēšana jāpārtrauc. ³
1. tipa cukura diabēts	1. tipa cukura diabēts saistīts ar ≥3. pakāpes hiperglikēmiju (glikoze >250 mg/dl vai >13,9 mmol/l) vai saistīts ar ketoacidozi	Uz laiku pārtraukt lietošanu ² 3. vai 4. pakāpei, kas uzlabojusies līdz ≤2. pakāpei ar insulīna terapiju, ja indicēts, var apsvērt Tizveni 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 virs NAR)	Uz laiku pārtraukt lietošanu ^{2,3}
	3. pakāpe (kreatinīns >3 x no sākotnējā stāvokļa vai >3 līdz 6 x virs NAR) vai 4. pakāpe (kreatinīns >6 x virs NAR)	Pilnīgi pārtraukt lietošanu ³
Miokardīts	2., 3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu ³
Neiroloģiskā toksicitāte	2. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu ^{2,3}
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu ³
Pankreatīts	3. pakāpes pankreatīts vai 3. vai 4. pakāpes amilāzes vai lipāzes līmeņa paaugstināšanās serumā (>2 x virs NAR)	Uz laiku pārtraukt lietošanu ^{2,3}
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu ³
Citas ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības	3. pakāpe	Uz laiku pārtraukt lietošanu ^{2,3}
	Atkārtota 3. pakāpe; 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu ³

Citas nevēlamās blakusparādības		
Ar infūziju saistītas reakcijas	1. pakāpe	Apsvērt premedikāciju turpmāko infūzijas reakciju profilaksei. Palēnināt infūzijas ātrumu par 50 %.
	2. pakāpe	Pārtraukt infūziju. Atsākt infūziju, ja izzūd vai uzlabojas līdz 1. pakāpei, un palēnināt infūzijas ātrumu par 50 %.
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu
ALAT = alanīnaminotransferāze, ASAT = aspartātaminotransferāze, HAT= hormonu aizstājterapija, SDŽS = Stīvensa-Džonsona sindroms, TEN = toksiskā epidermas nekrolīze, NAR = normas augšējā robeža ¹ Toksicitātes pakāpes norādītas saskaņā ar Nacionālā Vēža institūta vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem, 4.0 versiju (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, NCI-CTCAE v4.0). Hipofizīta smaguma pakāpe norādīta saskaņā ar NCI-CTCAE v5.0. ² Atsākt lietošanu pacientiem ar pilnīgu vai daļēju uzlabošanos (0. līdz 1. pakāpei) pēc kortikosteroīdu devas pakāpeniskas 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 ≤ 10 mg dienā (vai līdzvērtīgu zāļu devu). ³ Ieteicamā sākotnējā prednizona deva ir no 1 līdz 2 mg/kg/dienā vai līdzvērtīgu zāļu deva, kam seko devas pakāpeniska samazināšana līdz ≤ 10 mg dienā (vai līdzvērtīgi) vismaz 1 mēneša laikā, izņemot pneimonītu, kad ieteicamā sākotnējā deva ir 2-4 mg/kg/dienā.		

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

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

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ≥ 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

Tizveni paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Tas jāievada infūzijas veidā, un to nedrīkst ievadīt intravenozas ātras 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 caur intravenozu sistēmu, kas aprīkota ar sterilu, apirogēnu, olbaltumvielas maz saistošu 0,2 vai 0,22 mikronu iestrādātu vai pievienotu filtru.

Citas zāles nedrīkst sajaukt vai lietot vienlaicīgi caur to pašu infūzijas sistēmu.

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

Pacienti, kuri ārstēti ar Tizveni, jāizsniedz pacienta kartīte, lai informētu par riskiem, ko rada ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības Tizveni terapijas laikā (skatīt arī lietošanas instrukciju).

Zāļu parakstītājam ar pacientu jāpārrunā ar imūno sistēmu saistītu blakusparādību risks Tizveni terapijas laikā.

Ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības

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

Ja ir aizdomas par ar imūno sistēmu 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 imūno sistēmu saistītās nevēlamās blakusparādības netiek kontrolētas, lietojot kortikosteroīdus, var apsvērt citu sistēmisku imūnsupresantu lietošanu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Ja stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei, jāuzsāk kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana, kas jāturpina vismaz 1 mēnesi.

Ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts

Pacienti, kuri saņēma tislelizumabu, ziņots par pneimonītu, kas saistīts ar imūno sistēmu, tostarp ar letālu iznākumu. Pacienti jākontrolē, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi. Pacienti ar aizdomām par pneimonītu jāveic rentgenoloģiska izmeklēšana un jāizslēdz ar infekciju vai slimību saistīta etioloģija.

Pacienti ar imūno sistēmu saistītu pneimonītu jāārstē, pielāgojot terapiju atbilstoši 1. tabulā ieteiktajam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūno sistēmu saistīts hepatīts

Pacienti, kuri ārstēti ar tislelizumabu, ziņots par hepatītu, kas saistīts ar imūno sistēmu, tostarp ar letālu iznākumu. Pacienti jākontrolē, vai nerodas hepatīta pazīmes un simptomi un izmaiņas aknu darbībā. Aknu funkciju testi jāveic, uzsākot ārstēšanu, un periodiski ārstēšanas laikā.

Pacienti ar imūno sistēmu saistītu hepatītu jāārstē, pielāgojot terapiju atbilstoši 1. tabulā ieteiktajam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūno sistēmu saistītas ādas reakcijas

Pacienti, kuri lietoja tislelizumabu, ziņots par ādas izsitumiem vai dermatītu, kas saistīts ar imūno sistēmu. Pacienti jākontrolē, 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). Pacienti jākontrolē, 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 SCARs (tostarp smagu daudzformu eritēmu [*erythema multiforme*, EM], SDŽS vai TEN), tislelizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc un pacients jānosūta pie speciālista diagnozes noteikšanai un ārstēšanai. Ja SCARs, tostarp SDŽS vai TEN, tiek apstiprināts, tislelizumaba lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūno sistēmu saistīts kolīts

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

Pacienti ar imūno sistēmu saistītu kolītu jāārstē, pielāgojot terapiju atbilstoši 1. tabulā ieteiktajam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūno sistēmu saistītas endokrinopātijas

Pacientiem, kuri ārstēti ar tislelizumabu, ziņots par endokrinopātijām, kas saistītas ar imūno sistēmu, tajā skaitā vairogdziedzera darbības traucējumiem, virsnieru mazspēju, hipofizītu un 1. tipa cukura diabētu. Atkarībā no konkrētajiem endokrīnajiem traucējumiem to ārstēšanai var būt nepieciešama atbalstoša terapija. Ar imūno sistēmu saistītās endokrinopātijas gadījumā var būt nepieciešama ilgstoša hormonu aizstājterapija (HAT).

Pacienti ar imūno sistēmu saistītām endokrinopātijām jāārstē, pielāgojot terapiju atbilstoši 1. tabulā ieteiktajam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Pacientiem, kuri ārstēti ar tislelizumabu, ziņots par vairogdziedzera darbības traucējumiem, tajā skaitā tireoidītu, hipotireozi un hipertireozi. Pacienti jākontrolē (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 ārstēt simptomātiski (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Virsnieru mazspēja

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

Hipofizīts

Pacientiem, kuri ārstēti ar tislelizumabu, ziņots par hipofizītu. Pacienti jākontrolē, vai nerodas hipofizīta/hipopituitārisma pazīmes un simptomi. Jāapsver hipofīzes funkcijas un hormonu līmeņa uzraudzība. Kortikosteroīdi un HAT jānozīmē 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 jākontrolē, vai nerodas hiperglikēmija un citas diabēta pazīmes un simptomi. Pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu jānozīmē insulīns. Pacientiem ar smagu hiperglikēmiju vai ketoacidozi (≥ 3 . pakāpes) tislelizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc un jānozīmē antihiperglikēmiska ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstēšanu ar tislelizumabu var atsākt, kad ir sasniegta vielmaiņas kontrole.

Ar imūno sistēmu saistīts nefrīts ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem, kuri ārstēti ar tislelizumabu, ziņots par nefrītu ar nieru darbības traucējumiem, kas saistīts ar imūno sistēmu. Pacienti jākontrolē, vai nerodas izmaiņas nieru darbībā (paaugstināts kreatinīna līmenis serumā), un jāizslēdz citi nieru darbības traucējumu cēloņi.

Pacienti ar imūno sistēmu saistītu nefrītu ar nieru darbības traucējumiem jāārstē, pielāgojot terapiju atbilstoši 1. tabulā ieteiktajam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Citas ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības

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

Pacienti ar imūno sistēmu saistītām citām blakusparādībām jāārstē, pielāgojot terapiju atbilstoši 1. tabulā ieteiktajam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Norobežota orgāna transplantāta atgrūšana

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par norobežota orgāna transplantāta atgrūšanu pacientiem, kuri ārstēti ar PD-1 inhibitoriem. Ārstēšana ar tislelizumabu var paaugstināt atgrūšanas risku norobežota 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, ziņots par smagām ar infūziju saistītām 3. pakāpes vai augstākas pakāpes reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, 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: ECOG sākotnējā funkcionālā stāvokļa 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 dienas 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 ieguvuma/riska 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 antivielā, 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 nomākums vai indukcija, lietojot vienlaicīgi ar citām 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 iedarbību un efektivitāti. Tomēr sistēmiskus kortikosteroīdus un citus imūnsupresantus var lietot ar imūno sistēmu saistītu blakusparādību ārstēšanai pēc tislelizumaba lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kortikosteroīdus var lietot arī kā premedikāciju, ja tizelizumabu lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju, vemšanas profilaksei un/vai ar ķīmijterapiju saistītu blakusparādību mazināšanai.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu /kontracepcija

Tislelizumabu nedrīkst lietot sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto efektīvu kontracepciju, ja vien klīniskā stāvokļa dēļ sievietēm nav nepieciešama ārstēšana ar tislelizumabu. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās tizelizumaba devas lietošanas jāizmanto 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 toleranci pret augli un tā rezultātā palielinās augļa zudums.

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 nevajadzētu 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 Tizveni var rasties nopietnas nevēlamas zāļu blakusparādības, sievietēm ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās Tizveni 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 pērtiņu tēviņu un mātišu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tizveni 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 1534 pacientiem ar dažādu veidu audzējiem, kuri saņēma 200 mg tislelizumaba reizi 3 nedēļās. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija anēmija (29,2 %), nogurums (22,9 %) un paaugstināta aspartātaaminotransferāze (20,9 %). Visbiežāk novērotās 3./4. pakāpes blakusparādības bija anēmija (5,0 %), pneimonija (4,2 %), hiponatrēmija (2,7 %), paaugstināta aspartātaaminotransferāze (2,6 %), paaugstināts bilirubīns asinīs (2,0 %), pneimonīts (2,0 %) un nogurums (2,0 %). 1,2 % 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 1534 pacientiem 40,1 % bija pakļauts tislelizumaba iedarbībai ilgāk par 6 mēnešiem, bet 22,2 % – ilgāk par 12 mēnešiem.

Tislelizumaba drošums kombinācijā ar ķīmijterapiju pamatojas uz datiem par 497 pacientiem ar NSŠPV. Visbiežāk novērotās blakusparādības bija anēmija (88,3 %), neitropēnija (86,5 %), trombocitopēnija (67,0 %), paaugstināta alanīnaminotransferāze (46,1 %), nogurums (43,1 %), paaugstināta aspartātaaminotransferāze (42,3 %), slikta dūša (41,4 %), samazināta ēstgriba (40,6 %) un izsitumi (26,4 %). Visbiežāk novērotās 3./4. pakāpes blakusparādības bija neitropēnija (58,6 %), trombocitopēnija (18,3 %), anēmija (15,7 %), pneimonija (5,0 %), pneimonīts (3,4 %), paaugstināta alanīnaminotransferāze (3,2 %), limfopēnija (2,8 %), izsitumi (2,6 %) un nogurums (2,2 %). 1,6 % pacientu novēroja blakusparādības, kuru dēļ iestājās nāve. Blakusparādības, kas izraisīja nāvi, bija pneimonīts (0,60 %), aizdusa (0,40 %), miokardīts (0,40 %), pneimonija (0,20 %) un hipokaliēmija (0,20 %). No 497 pacientiem 65,8 % bija pakļauti tislelizumaba iedarbībai ilgāk par 6 mēnešiem, bet 37,8 % – ilgāk par 12 mēnešiem.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, par kurām ziņots apvienotajā datu kopā pacientiem, kuri ārstēti ar Tizveni monoterapijā (n = 1534) un kombinācijā ar ķīmijterapiju (n = 497) 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 ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); 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 Tizveni monoterapijā (n=1 534) un kombinācijā ar ķīmijterapiju (n=497)

	Tislelizumabs monoterapijā n = 1534	Tislelizumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju n = 497
Blakusparādības	Biežuma kategorija (visas pakāpes)	Biežuma kategorija (visas pakāpes)
Infekcijas un infestācijas		
Pneumonija ¹	Bieži*	Ļoti bieži*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Anēmija ²	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Thrombocitopēnija ³	Bieži*	Ļoti bieži
Neitropēnija ⁴	Bieži	Ļoti bieži
Limfopēnija ⁵	Bieži	Ļoti bieži

Endokrīnās sistēmas traucējumi		
Hipotireoze ⁶	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipertireoze ²⁷	Bieži	Ļoti bieži
Tireoidīts ³⁸	Bieži	Retāk
Virsnieru mazspēja ⁴⁹	Retāk	-
Hipofizīts ¹⁰	Reti	-
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Hiperglikēmija ¹¹	Bieži	Ļoti bieži
Hiponatrēmija ¹²	Bieži	Ļoti bieži
Hipokaliēmija ¹³	Bieži	Ļoti bieži*
Cukura diabēts ¹⁴	Retāk	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi		
Gijēna-Barē sindroms	-	Retāk
Acu bojājumi		
Uveīts ¹⁵	Retāk	-
Sirds funkcijas traucējumi		
Miokardīts ⁹	Retāk	Bieži*
Perikardīts	Reti	-
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Hipertensija ¹⁷	Bieži	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Klepus	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Aizdusa	Bieži*	Ļoti bieži*
Pneimonīts ¹⁸	Bieži*	Ļoti bieži*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Slikta dūša	Bieži	Ļoti bieži
Caureja ¹⁹	Bieži	Ļoti bieži
Stomatīts ²⁰	Bieži	Bieži
Pankreatīts ²¹	Retāk	Retāk
Kolīts ²²	Retāk	Bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		
Hepatīts ²³	Bieži*	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Izsitumi ²⁴	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Nieze	Ļoti bieži	Bieži
Smagas ādas reakcijas ²⁵	Reti	-
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Artralģija	Bieži	Ļoti bieži
Mialģija	Bieži	Bieži
Miozīts ²⁶	Retāk	Retāk
Artrīts ²⁷	Retāk	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Nefīts ²⁸	Retāk	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		
Nogurums ²⁹	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži*	Ļoti bieži
Izmeklējumi		
Paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināts alanīnaaminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs ³⁰	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Bieži	Ļoti bieži

Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži	Ļoti bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
Ar infūziju saistīta reakcija ³¹	Retāk	Bieži
¹ Pneimonija ietver vēlamos terminus (PTs): pneimonija, apakšējo elpceļu infekcija, bakteriāla apakšējo elpceļu infekcija, bakteriāla pneimonija, fungāla un <i>pneumocystis jirovecii</i> pneimonija. ² Anēmija ietver PTs: anēmija un pazemināts hemoglobīna līmenis. ³ Trombocitopēnija ietver PTs: trombocitopēnija un samazināts trombocītu skaits. ⁴ Neitropēnija ietver PTs: neitropēnija un samazināts neitrofilu skaits. ⁵ Limfopēnija ietver PTs: limfopēnija, samazināts limfocītu skaits un samazināts limfocītu skaits procentuāli. ⁶ Hipotireoze ietver šādus vēlamos terminus (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, paaugstināts brīvā trijodtironīna līmenis, paaugstināts brīvā tiroksīna līmenis, paaugstināts tiroksīna līmenis un paaugstināts trijodtironīna līmenis. ⁸ Tireoidīts ietver PTs: tireoidīts, autoimūns tireoidīts un subakūts tireoidīts. ⁴⁹ Virsnieru mazspēja ietver PTs: virsnieru mazspēja un sekundāra virsnieru garozas mazspēja. ¹⁰ Hipofizīts ietver PTs: hipofizīts un hipopituitārisms. ¹¹ Hiperglikēmija ietver PTs: hiperglikēmija un paaugstināts glikozes līmenis asinīs. ¹² Hiponatrēmija ietver PTs: hiponatrēmija un pazemināts nātrija līmenis asinīs. ¹³ Hipokaliēmija ietver PTs: hipokaliēmija un pazemināts kālija līmenis asinīs. ¹⁴ Cukura diabēts ietver PTs: cukura diabēts, 1. tipa cukura diabēts, diabētiskā ketoacidoze un latents autoimūns diabēts pieaugušajiem. ¹⁵ Uveīts ietver PTs: uveīts un irīts. ¹⁶ Miokardīts ietver šādus PTs: miokardīts, imūnmediēts miokardīts un autoimūns miokardīts. ¹⁷ Hipertensija ietver PTs: hipertensija, paaugstināts asinsspiediens un esenciālā hipertensija. ¹⁸ Pneimonijs ietver PTs: pneimonijs, imūnmediēta plaušu slimība, intersiciāla plaušu slimība un organizējošā pneimonija. ¹⁹ Caureja ietver PTs: caureja un biežas zarnu kustības. ²⁰ Stomatīts ietver PTs: stomatīts, mutes čūlas un aftoza čūla. ²¹ Pankreatīts ietver PTs: paaugstināts amilāzes līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis, pankreatīts, autoimūns pankreatīts un akūts pankreatīts. ²² Kolīts ietver šādus PTs: kolīts, imūnmediēts enterokolīts un autoimūns kolīts. ²³ Hepatīts ietver PTs: hepatīts, aknu darbības traucējumi, imūnmediēts hepatīts un aknu bojājumi un autoimūns hepatīts. ²⁴ Izsitumi ietver šādus PTs: izsitumi, makulopapulāri izsitumi, ekzēma, eritematozi izsitumi, dermatīts, alerģiskais dermatīts, papulāri izsitumi, nātrene, eritēma, ādas lobīšanas, zāļu izraisīta erupcija, makulāri izsitumi, psoriāze, pustulozi izsitumi, <i>dermatitis acneiform</i> , niezoši izsitumi, lihenoida keratoze, roku dermatīts, imūnmediēts dermatīts, folikulāri izsitumi, akūta febrila neitrofilā dermatoze, mezglainā eritēma un pemfigoīds. ²⁵ Smaga ādas reakcija ietver daudzformu eritēmu. ²⁶ Miozīts ietver PTs: miozīts un imūnmediēts miozīts. ²⁷ Artrīts ietver PTs: artrīts un imūnmediēts artrīts. ²⁸ Nefrīts ietver PTs: nefrīts, fokāla segmentāla glomeruloskleroze un imūnmediēts nefrīts. ²⁹ Nogurums ietver PTs: nogurums, astēnija, savārgums un letarģija. ³⁰ Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs ietver PTs: paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts konjugētā bilirubīna līmenis, paaugstināts nekonjugētā bilirubīna līmenis asinīs un hiperbilirubinēmija. ³¹ Ar infūziju saistītās reakcijas ietver PTs: ar infūziju saistītas reakcijas un ar infūziju saistītas paaugstinātas jutības reakcijas. *ieskaitot letālus iznākumus		

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Tālāk sniegtie dati atspoguļo informāciju par nozīmīgām nevēlamām blakusparādībām, lietojot tislelizumabu monoterapijā klīniskajos pētījumos. Sīkāka informācija par nozīmīgām tislelizumaba blakusparādībām, lietojot kombinācijā ar ķīmijterapiju, ir sniegta, ja novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības salīdzinājumā ar tislelizumaba monoterapiju.

Ar imūno sistēmu saistīts pneimonīts

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

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

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, pneimonīts biežāk parādījās pacientiem, kuru anamnēzē bija iepriekšēja krūškurvja apstarošana (6,3 %), nekā pacientiem, kuriem iepriekš nebija veikta krūškurvja apstarošana (2,8 %).

Pneimonīts radās 9,1 % pacientu, kuriem neplakanšūnu NSŠPV ārstēja ar tislelizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju. Pacientiem, kuriem neplakanšūnu NSŠPV ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, pneimonīts radās 6,0 % pacientu.

Ar imūno sistēmu saistīts hepatīts

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

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 31,0 diena (diapazons: 8,0 dienas līdz 13,1 mēneši), 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 lietošanu pilnīgi pārtrauca 0,4 % pacientu, un tislelizumaba terapiju pārtrauca 1,0 % pacientu ar imūno sistēmu saistīta hepatīta gadījumā. Hepatīts izzuda 50,0 % pacientu.

Ar imūno sistēmu saistītas ādas reakcijas

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

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 11,2 mēneši (diapazons: 4,0 dienas līdz 34,0+ mēneši). + apzīmē cenzētu novērojumu ar nepārtrauktiem notikumiem analīzes laikā. Tislelizumaba lietošanu pilnīgi pārtrauca 0,3 % pacientu, un tislelizumaba terapiju pārtrauca 0,5 % pacientu. Nevēlamās ādas reakcijas izzuda 51,9 % pacientu.

Ar imūno sistēmu saistīts kolīts

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, ar imūno sistēmu saistīts kolīts radās 0,7 % pacientu, ieskaitot 2. pakāpes (0,6 %) un 3. pakāpes (0,10 %) notikumus.

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 63,6 mēneši). Tislelizumaba lietošana nebija pilnīgi pārtraukta nevienam pacientam, bet tislelizumaba terapiju pārtrauca 0,6 % pacientu. Kolīts izzuda 81,8 % pacientu.

Ar imūno sistēmu saistīts miozīts/rabdomiolīze

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

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 mēnesis (diapazons: 5,0 dienas līdz 11,2+ mēneši). + apzīmē cenzētu novērojumu ar nepārtrauktiem notikumiem analīzes laikā. Tislelizumaba lietošanu pilnīgi pārtrauca 0,2 % pacientu un tislelizumaba terapiju pārtrauca 0,7 % pacientu. Miozīts/rabdomiolīze izzuda 57,1 % pacientu.

Ar imūno sistēmu saistītas endokrinopātijas

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Hipotireoze

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

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 3,7 mēneši (diapazons: 0 dienas līdz 16,6 mēneši). 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 terapiju pārtrauca 0,4 % pacientu. Hipotiroīdisms 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 %) notikumus.

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 131,0 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 lietošanu pilnīgi pārtrauca 0,1 % pacientu, bet tislelizumaba terapija 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 %) notikumus.

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 terapiju pārtrauca 0,1 % pacientu. Tiroidīts izzuda 16,7 % pacientu.

Virsnieru mazspēja

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

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 terapiju pārtrauca 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, ieskaitot 1. pakāpes (0,1 %) un 3. pakāpes (0,3 %) notikumus.

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 pieejamajiem datiem (diapazons: 4,0 dienas līdz 19,9+ mēneši). + apzīmē cenzētu novērojumu ar nepārtrauktiem notikumiem analīzes laikā. Tislelizumaba lietošanu pilnīgi pārtrauca 0,1 % pacientu un tislelizumaba terapiju pārtrauca 0,1 % pacientu. 1. tipa diabēts izzuda 16,7 % pacientu.

Ar imūno sistēmu saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, ar imūno sistēmu saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi radās 0,7 % pacientu, ieskaitot 2. pakāpes (0,3 %), 3. pakāpes (0,2 %) 4. pakāpes (0,1 %) un 5. pakāpes (0,1 %) notikumus.

Laika mediāna no pirmās devas līdz notikuma rašanās brīdim bija 1,2 mēneši (diapazons: 3,0 dienas līdz 5,7 mēneši). Ilguma mediāna no sākuma līdz traucējuma izzušanai bija 1,9 mēneši (diapazons: 3+ dienas līdz 16,2+ mēneši). + apzīmē cenzētu novērojumu ar nepārtrauktiem notikumiem analīzes laikā. Tislelizumaba lietošanu pilnīgi pārtrauca 0,3 % pacientu un tislelizumaba terapiju pārtrauca 0,3 % pacientu. Ar imunitāti saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi izzuda 50,0 % pacientu.

Ar imūno sistēmu saistīts miokardīts

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

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 mēnesis (diapazons: 4,0 dienas līdz 7,6 mēneši). Tislelizumaba lietošanu pilnīgi pārtrauca 0,3 % pacientu un tislelizumaba terapiju pārtrauca 0,2 % pacientu. Miokardīts izzuda 57,1 % pacientu.

Miokardīts radās 1,4 % pacientu, kuri tika ārstēti ar tislelizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, tostarp 5. pakāpes (0,4 %).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu monoterapijā, ar infūziju saistītas reakcijas radās 3,5 % pacientu, ieskaitot 3. pakāpes (0,3 %) notikumu. Tislelizumaba lietošanu pilnīgi pārtrauca 0,1 % pacientu un tislelizumaba terapiju pārtrauca 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 % paaugstināts hemoglobīna līmenis, 4,4 % pazemināts hemoglobīna līmenis, 0,9 % samazināts leukocītu skaits, 8,5 % samazināts limfocītu skaits, 0,07 % palielināts limfocītu skaits, 1,7 % samazināts neitrofilo leukocītu skaits, 1,1 % samazināts trombocītu skaits, 2,0 % paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, 0,4 % pazemināts albumīna līmenis, 2,3 % paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, 3,2 % paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, 2,2 % paaugstināts bilirubīna līmenis, 2,0 % paaugstināts kreatīnkināzes līmenis, 0,9 % paaugstināts kreatinīna līmenis, 0,9 % paaugstināts kālija līmenis, 2,2 % pazemināts kālija līmenis, 0,1 % paaugstināts nātrijs līmenis, 5,7 % pazemināts nātrijs līmenis.

Pacientiem, kurus ārstēja ar tislelizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, to pacientu īpatsvars, kuriem bija novērotas laboratorisko rādītāju 3. vai 4. pakāpes novirzes no sākotnējā līmeņa, bija šāds: 14,2 % paaugstināts hemoglobīna līmenis, 17,3 % samazināts leikocītu skaits, 41,2 % samazināts neitrofilo leikocītu skaits, 4,6 % samazināts trombocītu skaits, 3,1 % paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, 0,9 % paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, 3,4 % paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, 0,6 % paaugstināts bilirubīna līmenis, 1,6 % paaugstināts kreatīnkināzes līmenis, 2,5 % paaugstināts kreatinīna līmenis, 2,8 % paaugstināts kālija līmenis, 10,2 % pazemināts kālija līmenis, 0,6 % paaugstināts nātrija līmenis, 18,9 % pazemināts nātrija līmenis.

Imūngenitāte

No 1916 uz antivielām 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 izraisītām ADA, un neitralizējošās antivielas (*neutralising antibodies*, NAb) konstatēja 0,9 % pacientu. Populācijas farmakokinētikas analīze parādīja, ka ADA statuss ir statistiski nozīmīga klīrensa kovariāte; tomēr šķiet, ka ārstēšanas izraisītās ADA pret tislelizumabu esamība klīniski nozīmīgi neietekmē farmakokinētiku vai efektivitāti.

Starp ADA novērtējamiem pacientiem, ADA pozitīviem pacientiem salīdzinājumā ar ADA negatīviem pacientiem nevēlamo blakusparādību (NB) biežums bija, attiecīgi: ≥ 3 . pakāpes NBs 50,9 %, salīdzinot ar 39,3 %, nopietnas nevēlamās blakusparādības (NNBs) 37,1 %, salīdzinot ar 29,7 %, NBs, kas izraisīja ārstēšanas pārtraukšanu, 10,8 %, salīdzinot ar 10,2 %: (monoterapijā); ≥ 3 . pakāpes NBs 85,6 %, salīdzinot ar 78,2 %, NNBs 45,9 %, salīdzinot ar 38,2 %, NB, kas izraisīja ārstēšanas pārtraukšanu, 13,5 % salīdzinot ar 13,3 % (kombinētajā terapijā). Pacientiem, kuriem izveidojās ārstēšanas izraisītas ADA, bija sliktāka vispārējā veselība un slimības raksturojums sākumstāvoklī, kas var izmainīt drošuma analīzes interpretāciju. Pieejamie dati neļauj izdarīt drošus slēdzienus par zāļu nevēlamo blakusparādību veidu.

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem vecumā līdz 65 gadiem un pacientiem vecumā no 65 līdz 74 gadiem ar tislelizumaba monoterapiju nenovēroja kopējā drošuma atšķirības. 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 tizelizumaba pārdozēšanu. Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas zāļu nevēlamo 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, ATKĶ kods: L01FF09

Darbības mehānisms

Tislelizumabs ir humanizēta imūnglobulīna G4 (IgG4) varianta monoklonālā antivielā 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 tests.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

Neplakanšūnu NSŠPV pirmās izvēles terapija: BGB-A317-304

BGB-A317-304 bija randomizēts, atklāts, daudzcentru III fāzes pētījums, kurā pētīja tislelizumaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar platīnu-pemetreksedu salīdzinājumā ar platīnu- pemetreksedu monoterapijā kā pirmās izvēles terapiju iepriekš neārstētiem pacientiem ar lokāli progresējošu neplakanšūnu NSŠPV, kuri nebija kandidāti ķirurģiskai rezekcijai vai platīnu saturošai kombinētai ķīmij- un staru terapijai, vai metastātiskai neplakanšūnu NSŠPV.

Pētījumā neiekļāva pacientus ar aktīvām smadzeņu vai leptomeningeālām metastāzēm, zināmām EGFR mutācijām vai ALK translokācijām, kuri ir jutīgi pret pieejamo mērķēto inhibitoru terapiju, ar aktīvu autoimūno slimību vai jebkuru stāvokli, kam nepieciešama sistēmiska ārstēšana ar kortikosteroīdiem (>10 mg prednizona dienā vai līdzvērtīgas zāles) vai citiem imūnsupresantiem.

Kopumā bija randomizēti 334 pacienti (2:1), lai saņemtu 200 mg tislelizumaba kombinācijā ar 500 mg/m² pemetreksedu un 5 mg/ml/min karboplatīna AUC vai 75 mg/m² cisplatīna (T+PP grupa, n = 223) vai 500 mg/m² pemetreksedu un 5 mg/ml/min karboplatīna AUC vai 75 mg/m² cisplatīna (PP grupa, n = 111). Platīna (cisplatīna vai karboplatīna) izvēle bija pētnieka ziņā.

Zāles ievadīja 3 nedēļu ciklā. Pēc 4, 5 vai 6 ķīmijterapijas vai tislelizumaba ciklu lietošanas kombinācijā ar ķīmijterapiju pēc pētnieka ieskatiem pacienti T+PP grupā saņēma 200 mg tislelizumaba kombinācijā ar 500 mg/m² pemetreksedu 3 nedēļu ciklā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei; pacienti PP grupā saņēma pemetreksedu 500 mg/m² vienu pašu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei, un pacientiem ar slimības progresēšanu, ko apstiprināja neatkarīga pārskatīšanas komiteja (*Independent Review Committee*, IRC), bija dota iespēja pāriet uz tislelizumaba monoterapiju 3 nedēļu ciklā.

Randomizāciju stratificēja pēc PD-L1 ekspresijas audzēja šūnās (AŠ) (< 1% salīdzinājumā ar 1% līdz 49% salīdzinājumā ar ≥50%) un slimības stadijas (IIIB salīdzinājumā ar IV), kas klasificēta saskaņā ar Amerikas Vēža apvienotās komitejas (*American Joint Committee on Cancer*, AJCC) vēža stadijas noteikšanas rokasgrāmatas 7. izdevumu. PD-L1 ekspresiju vērtēja centrālā laboratorijā, izmantojot Ventana PD-L1 (SP263) testu, ar ko nosaka PD-L1 krāsojumu audzēja šūnām. Audzēja novērtējumus veica ik pēc 6 nedēļām pirmos 6 mēnešus, pēc tam ik pēc 9 nedēļām otros 6 mēnešus, pēc tam ik pēc 12 nedēļām.

Sākotnējie raksturlielumi pacientiem pētījumā BGB-A317-304 bija šādi: vecuma mediāna 61 gads (diapazons: 25 līdz 75 gadi), 29 % pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki; 74 % vīriešu; 100 % aziātu (visi iesaistīti Ķīnā); 23,4 % pacientu ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 un 76,6 % pacientu ECOG funkcionālais stāvoklis bija 1; 18,3 % pacientu bija IIIB slimības stadija; 26,6 % ar nezināmu ALK statusu un 73,4 % ar negatīvu ALK statusu; 36,2 % nekad nav smēķējuši; 5,4 % ar metastāzēm smadzenēs. Vecuma, dzimuma, ECOG funkcionālā stāvokļa, stadijas, smēķēšanas statusa, PD-L1 TC rādītāja un iepriekš veiktās pretvēža terapijas raksturlielumi bija līdzsvaroti starp ārstēšanas grupām

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS) balstoties uz norobežotu audzēju atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) v1.1, ko veica IRC ārstēt paredzēto pacientu (*intent-to-treat*, ITT) populācijas analīzei. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra kopējo dzīvildzi (*overall survival*, OS), objektīvās atbildes reakcijas rādītāju (*objective response rate*, ORR) un atbildes reakcijas ilgumu (*duration of response*, DoR), ko vērtēja Neatkarīgā pārbaudes komiteja (*Independent Review Committee*, IRC) un pētnieks.

Pētījumā sasniegts primārais mērķa kritērijs starpposma analīzē (datu apkopošanas datums 2020. gada 23. janvāris un pētījuma ilguma mediāna ir 9,8 mēneši), kas uzrādīja statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanu T+PP grupā salīdzinājumā ar PP grupu. Stratificētā riska attiecība bija 0,65 (95 % TI: 0,47; 0,91; $p = 0,0054$), ar PFS mediānu 9,7 mēneši T+PP grupā un 7,6 mēneši PP grupā.

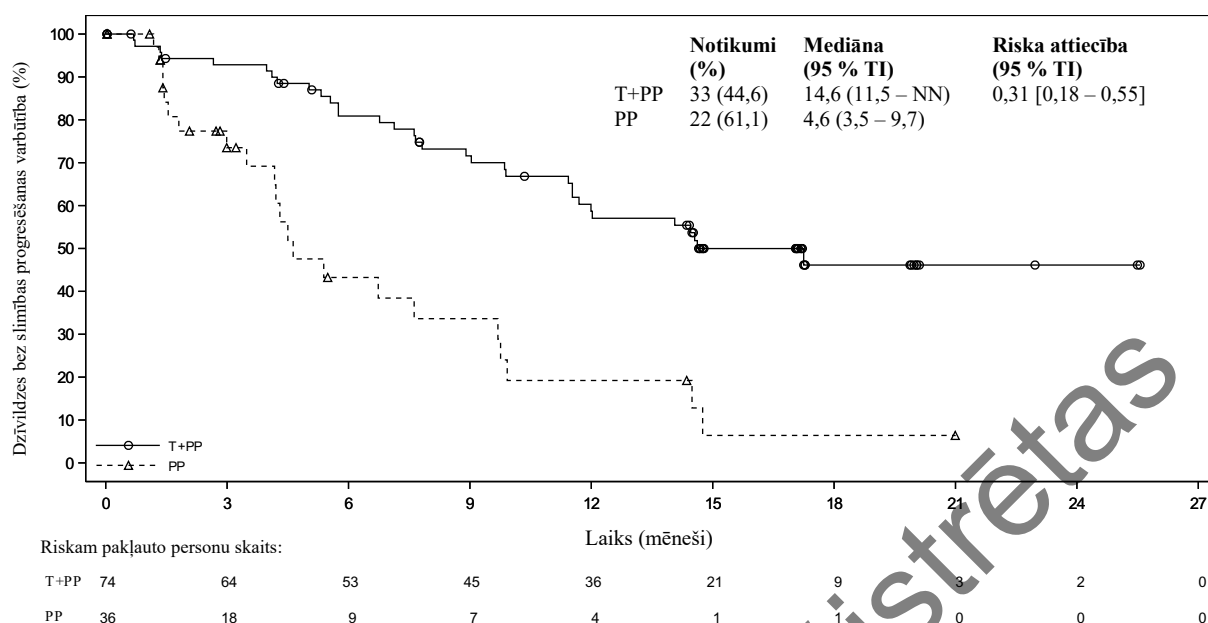
Efektivitātes rezultāti galīgajā analīzē (datu apkopošanas datums 2020. gada 26. oktobris un pētījuma ilguma mediāna 16,1 mēnesis) bija saskanīgi ar starpposma analīzes rezultātiem.

Starp 334 pacientiem pētījumā BGB-A317-304, 110 (33 %) pacientiem audzēja šūnu PD-L1 ekspresija bija ≥ 50 %. No tiem 74 pacienti bija tislelizumaba un ķīmijterapijas grupā, un 36 pacienti bija placebo un ķīmijterapijas grupā. Galīgajā analīzē iegūtie efektivitātes rezultāti pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju ≥ 50 % parādīti 3. tabulā, un PFS un OS Kaplana-Meiera līknes parādītas attiecīgi 1. un 2. attēlā.

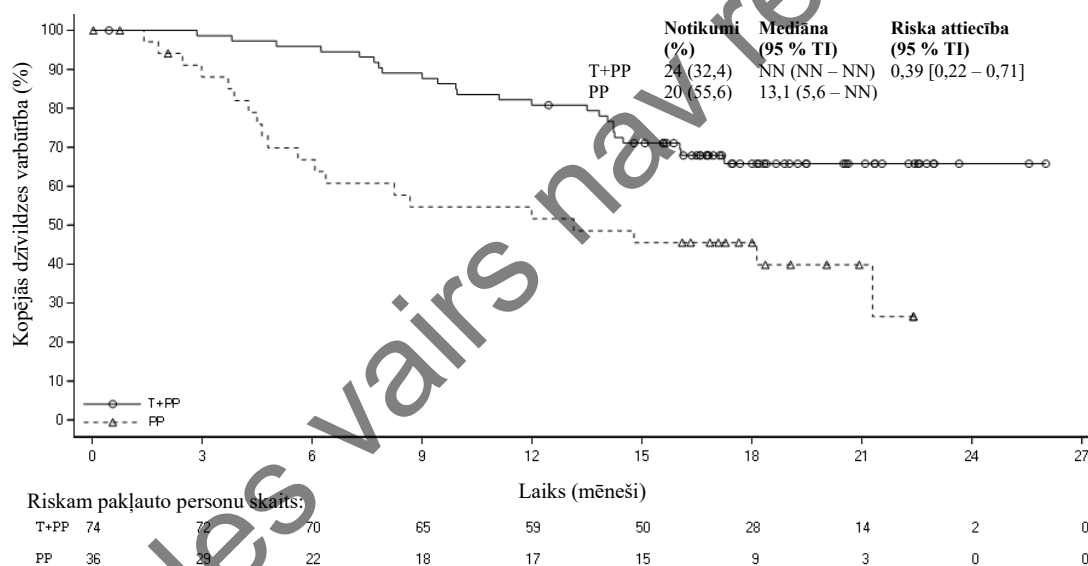
3. tabula. Pētījuma BGB-A317-304 efektivitātes rezultāti pacientiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 50 %

Mērķa kritērijs	Tislelizumabs + pemetrekseds + platīns (N = 74)	Pemetrekseds + platīns (N = 36)
PFS		
Notikumi, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	14,6 (11,5; NN)	4,6 (3,5; 9,7)
Stratificētā riska attiecība ^a (95 % TI)	0,31 (0,18; 0,55)	
OS		
Nāves gadījumi, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
OS mediāna (mēneši) (95 % TI)	NN (NN; NN)	13,1 (5,6; NN)
Stratificētā riska attiecība ^a (95 % TI)	0,39 (0,22; 0,71)	
Labākā kopējā atbildes reakcija, n (%)^b		
ORR^b, n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95 % TI ^c	(58,5; 80,3)	(16,3; 48,1)
CR, n (%)	7 (9,5)	0 (0,0)
PR, n (%)	45 (60,8)	11 (30,6)
DoR^b		
DoR (mēneši) (95 % TI)	NN (13,2; NN)	8,5 (3,3; NN)
PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; TI = ticamības intervāls; OS = kopējā dzīvildze; ORR = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; CR = pilnīga atbildes reakcija; PR = daļēja atbildes reakcija; DoR = atbildes reakcijas ilgums; NN = nav nosakāms.		
Mediānas novērtētas pēc Kaplana-Meiera (<i>Kaplan-Meier</i>) metodes ar 95 % TI, kas novērtēti, izmantojot Brukmeijera un Kroulija (<i>Brookmeyer and Crowley</i>) metodi.		
^a Riska attiecība tika noteikta stratificētā Cox modelī ar pemetrekseda + platīna grupu kā atsauces grupu un tika stratificēta pēc slimības stadijas (IIIB salīdzinājumā ar IV).		
^b PFS pamatojās uz IRC novērtējuma, un ORR/DoR pamatojās uz apstiprinātas IRC atbildes reakcijas.		
^c 95 % TI aprēķināts, izmantojot Kloppeira Pīrsona (<i>Clopper-Pearson</i>) metodi.		

1. attēls. Kaplana-Meiera dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) likne BGB-A317-304 pētījumā pacientiem ar PD-L1 $\geq 50\%$



2. attēls. Kaplana-Meiera kopējās dzīvildzes (OS) likne BGB-A317-304 pētījumā pacientiem ar PD-L1 $\geq 50\%$



Plakanšūnu NSŠPV pirmās izvēles terapija: BGB-A317-307

BGB-A317-307 bija randomizēts, atklāts, daudzcentru III fāzes pētījums, lai salīdzinātu tislelizumaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar paklitakselu un karboplatīnu vai nab-paklitakselu un karboplatīnu ar paklitaksela un karboplatīna efektivitāti un drošumu monoterapijā kā pirmās izvēles terapiju iepriekš ar ķīmijterapiju neārstētiem pacientiem ar lokāli progresējošu plakanšūnu NSŠPV, kuri nebija kandidāti ķirurģiskai rezekcijai vai platīnu saturošai kombinētai ķīmij- un staru terapijai vai metastātiskai plakanšūnu NSŠPV.

Pētījumā neiekļāva pacientus ar aktīvām smadzeņu vai leptomeningeālām metastāzēm, zināmām EGFR mutācijām vai ALK translokācijām, kuri ir jutīgi pret pieejamo mērķēto inhibitoru terapiju, ar aktīvu autoimūnu slimību vai jebkuru stāvokli, kam nepieciešama sistēmiska ārstēšana ar kortikosteroīdiem (>10 mg prednizona dienā vai līdzvērtīgās zāles) vai citiem imūnsupresantiem.

Kopumā 360 pacienti bija randomizēti (1:1:1), lai saņemtu 200 mg tislelizumaba kombinācijā ar 175 mg/m² paklitaksela un 5 mg/ml/min karboplatīna AUC (T+PC grupa, n = 120), vai saņemtu tislelizumabu 200 mg kombinācijā ar nab-paklitakselu 100 mg/m² un karboplatīnu AUC 5 mg/ml/min (T+nPC grupa, n = 119), vai saņemtu paklitakselu 175 mg/m² un karboplatīnu AUC 5 mg/ml/min (PC grupa, n = 121).

Ārstēšana tika veikta 3 nedēļu ciklā, līdz pacients pabeidza 4 līdz 6 ķīmijterapijas ciklus vai tislelizumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju pēc pētnieka ieskatiem. Pacienti T+nPC un T+PC grupā lietoja tislelizumabu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pacientiem PC grupā ar slimības progresēšanu bija dota iespēja pāriet uz tislelizumabu lietošanu monoterapijā 3 nedēļu ciklā.

Randomizāciju stratificēja pēc PD-L1 ekspresijas audzēja šūnās (AŠ) (<1 % salīdzinājumā ar 1 % līdz 49 % salīdzinājumā ar ≥50 %) un audzēja stadijas (IIIB salīdzinājumā ar IV), kas klasificēta saskaņā ar Amerikas Vēža apvienotās komitejas (AJCC) vēža stadijas noteikšanas rokasgrāmatas 7. izdevumu. PD-L1 ekspresiju novērtēja centrālajā laboratorijā, izmantojot Ventana PD-L1(SP263) testu, ar kuru nosaka PD-L1 krāsojumu audzēja šūnām. Audzējs tika novērtēts ik pēc 6 nedēļām pirmos 6 mēnešus, pēc tam ik pēc 9 nedēļām atlikušajā pirmā gada laikā un pēc tam ik pēc 12 nedēļām līdz slimības progresēšanai.

Pētījuma populācijas sākotnējie raksturlielumi bija šādi: vecuma mediāna 62,0 gadi (diapazons: 34 līdz 74 gadi), 35,3 % pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki; 91,7 % vīriešu; 100 % aziātu (visi iesaistīti Ķīnā), 23,6 % ar ECOG funkcionālo stāvokli (FS) 0 un 76,4 % ar ECOG FS 1; 33,9 % diagnosticēta stadija IIIB un 66,1 % – stadija IV sākuma stāvoklī; 16,4 % nekad nav smēķējuši; 38,3 % ar PD-L1 AŠ rādītāju <1 %, 25,3 % ar PD-L1 AŠ rādītāju ≥1 % un ≤49 %, 34,7 % ar PD-L1 AŠ rādītāju ≥50 %. Vecuma, dzimuma, ECOG funkcionālā stāvokļa, stadijas, smēķēšanas statusa, PD-L1 ekspresijas un iepriekš veiktās pretvēža terapijas raksturlielumi bija līdzsvaroti starp ārstēšanas grupām.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), ko ITT analīzē novērtēja IRC, balstoties uz RECIST v1.1, un kas secīgi bija jāpārbauda grupās T+PC salīdzinājumā ar PC un grupās T+nPC salīdzinājumā ar PC. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra kopējo dzīvildzi (OS), objektīvās atbildes reakcijas rādītāju (ORR) un atbildes reakcijas ilgumu (DoR), ko vērtēja IRC un pētnieks.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs sasniegts starpposma analīzē (datu apkopošanas datums 2019. gada 06. decembris un pētījuma novērošanas ilguma mediāna ir 8,4 mēneši), parādot statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanu ar tislelizumabu kombinācijā ar paklitakselu un karboplatīnu (T+PC grupa) un tislelizumabu kombinācijā ar naba-paklitakselu un karboplatīnu (T+nPC grupa), salīdzinot tikai ar paklitakselu un karboplatīnu (PC grupa). Stratificētā riska attiecība (*hazard ratio*, HR) (T+PC grupa salīdzinājumā ar PC grupu) bija 0,48 (95 % TI: 0,34, 0,69; p <0,0001). Stratificētā HR (T+nPC grupa salīdzinājumā ar PC grupu) bija 0,45 (95 % TI: 0,32, 0,64; p <0,0001). PFS mediāna bija 7,6 mēneši T+PC grupā, 7,6 mēneši T+nPC grupā un 5,4 mēneši PC grupā.

Galīgajā analīzē (datu apkopošanas datums 2020. gada 30. septembris un pētījuma ilguma mediāna 16,7 mēneši) uzrādīja noturīgus starpposma analīzes rezultātus.

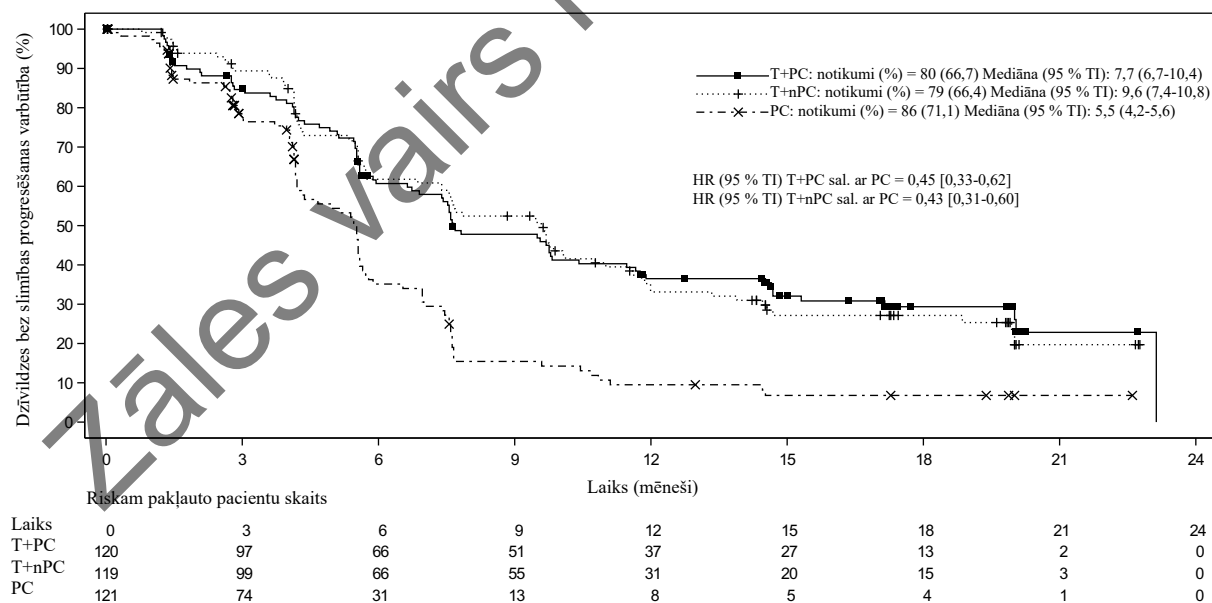
Galīgajā analīzē iegūtie efektivitātes rezultāti parādīti 4. tabulā, 3. un 4. attēlā.

4. tabula. Pētījuma BGB-A317-307 efektivitātes rezultāti

Mērķa kritērijs	Tislelizumabs + paklitaksels + karboplatīns (n = 120)	Tislelizumabs + nab-paklitaksels + karboplatīns (n = 119)	Paklitaksels + karboplatīns (n = 121)
PFS			
Notikumi, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4;10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Stratificētā riska attiecība ^a (95 % TI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
OS			
Nāves gadījumi, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
OS mediāna (mēneši) (95 % TI)	22,8 (19,1; NN)	NN (18,6; NN)	20,2 (16,0; NN)
Stratificētā riska attiecība (95 % TI)	0,68 (0,45; 1,01)	0,75 (0,50; 1,12)	-
ORR^b			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95 % TI	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
CR, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
PR, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
DoR^b			
DoR mediāna (mēneši) (95 % TI)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)
PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; TI = ticamības intervāls; OS = kopējā dzīvildze; ORR = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; CR = pilnīga atbildes reakcija; PR = daļēja atbildes reakcija; DoR = atbildes reakcijas ilgums; NN = nav nosakāms.			
^a Stratificēti pēc stratifikācijas faktoriem: slimības stadija (IIIB salīdzinājumā ar IV) un PD-L1 ekspresija audzēja šūnā (≥50 % AŠ salīdzinājumā ar 1 % līdz 49 % AŠ salīdzinājumā ar <1 % AŠ).			
^b PFS pamatojās uz IRC novērtējuma, un ORR/DoR pamatojās uz apstiprinātas IRC atbildes reakcijas,			

3. attēls. Kaplan-Meier dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) līkne BGB-A317-307 pētījumā IRC vērtējumā

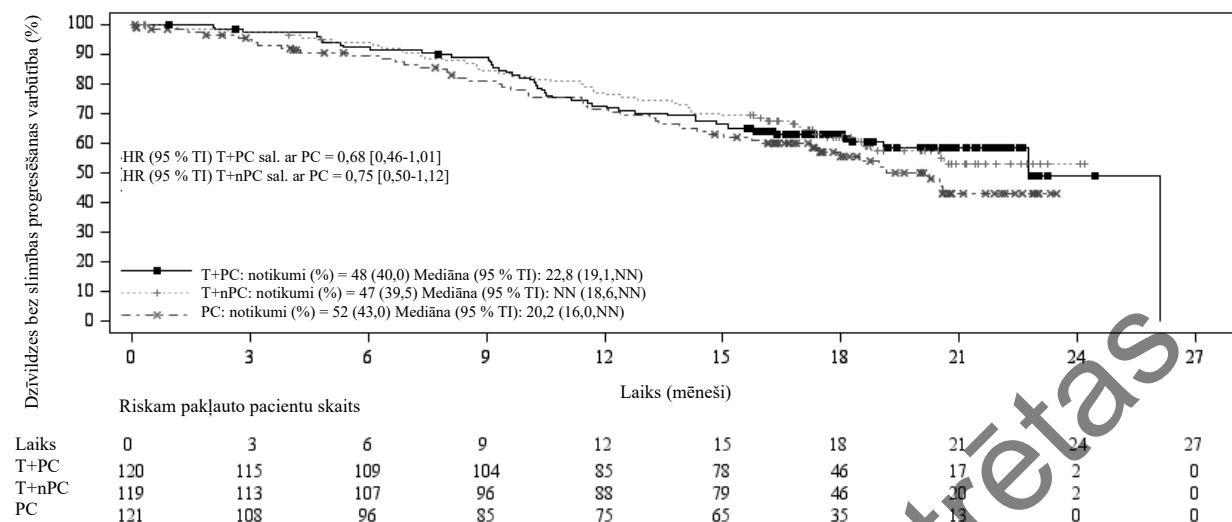
T+PC grupa salīdzinājuma ar T+nPC grupu salīdzinājuma ar PC grupu



TI = ticamības intervāls; T+PC = tislelizumabs+paklitaksels+karboplatīns; T+nPC = tislelizumabs+nab-paklitaksels+karboplatīns; PC = paklitaksels+karboplatīns.

4. attēls. Kaplan-Meier kopējās dzīvildzes (OS) vērtējuma likne BGB-A317-307 pētījumā

T+PC grupa salīdzinājumā ar T+nPC grupu salīdzinājumā ar PC grupu



TI = ticamības intervāls; T+PC = tislelizumabs+paklitaksels+karboplatīns; T+nPC = tislelizumabs+nab-paklitaksels+karboplatīns; PC = paklitaksels+karboplatīns; NN = nav nosakāms.

Apakšgrupu analīzes uzrādīja konsekvētu terapijas ietekmi uz PFS lielākajās demogrāfiskajās un prognostiskajās apakšgrupās, ietverot PD-L1 ekspresiju <1 %, 1 līdz 49 % un ≥50 %, un slimības IIIB un IV stadiju:

- T+PC grupai ar PFS HR 0,57 (95 % TI, HR = 0,34, 0,94) ar PD-L1 <1 %, 0,40 (95 % TI, HR = 0,21, 0,76) no 1 līdz 49 % un 0,44 (95 % TI, HR = 0,26, 0,75) pie ≥50 %
- T+nPC grupai ar PFS HR 0,65 (95 % TI, HR = 0,40, 1,06) ar PD-L1 <1 %, 0,40 (95 % TI, HR = 0,22, 0,74) no 1 līdz 49 % un 0,33 (95 % TI, HR = 0,18, 0,59) pie ≥50 %

NSŠPV otrās izvēles terapija: BGB-A317-303

BGB-A317-303 bija randomizēts, atklāts, daudzcentru III fāzes pētījums, lai pētītu tislelizumaba efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar docetakselu pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV (plakanšūnu vai neplakanšūnu), kuriem bija slimības progresēšana iepriekšējās platīna terapijas laikā vai pēc tās.

Pētījumā neiekļāva pacientus ar zināmām EGFR mutācijām vai ALK transformācijām, iepriekšēju PD-(L)1 inhibitora vai CTLA-4 inhibitora terapiju, ar aktīvu autoimūnu slimību vai jebkuriem stāvokļiem, kam nepieciešama sistēmiska terapija ar kortikosteroīdiem (>10 mg prednizona vai līdzvērtīgas zāles) vai citiem imūnsupresantiem.

Kopumā 805 pacienti bija randomizēti (2:1), lai saņemtu tislelizumabu 200 mg intravenozi ik pēc 3 nedēļām (n = 535) vai docetakselu 75 mg/m² intravenozi ik pēc 3 nedēļām (n = 270). Randomizāciju stratificēja pēc histoloģijas (plakanšūnu salīdzinājumā ar neplakanšūnu), terapijas izvēles kārtas (otrā izvēle salīdzinājumā ar trešo izvēli) un PD-L1 ekspresijas audzēja šūnās (AŠ) (≥25 % salīdzinājumā ar <25 %). Docetaksela un tislelizumaba lietošana turpinājās līdz slimības progresēšanai, kā to novērtēja pētnieks atbilstoši RECIST v1.1, vai nepieņemamai toksicitātei. PD-L1 ekspresiju vērtēja centrālā laboratorijā, izmantojot Ventana PD-L1 (SP263) testu, kurā konstatēja PD-L1 krāsojumu audzēja šūnās. Audzēja novērtēšanu veica ik pēc 9 nedēļām 52 nedēļas pēc randomizācijas un pēc tam turpināja ik pēc 12 nedēļām. Dzīvildzes statuss tika novērots ik pēc 3 mēnešiem pēc pētījuma terapijas pārtraukšanas.

Pētījuma populācijas sākotnējie raksturlielumi bija šādi: vecuma mediāna 61 gads (diapazons: 28 līdz 88 gadi), 32,4 % pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki, 3,2 % pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki; 77,3 % vīriešu; 17,0 % baltās rases un 79,9 % aziātu; 20,6 % ar ECOG FS 0 un 79,4 % ar ECOG FS 1; 85,5 % ar metastātisku slimību; 30,3 % nekad nesmēķēja; 46,0 % ar plakanšūnu un 54,0 % ar neplakanšūnu histoloģiju; 65,8 % ar "savvaļas tipa" un 34 % ar nezināmu EGFR statusu; 46,1 % ar "savvaļas tipa" un 53,9 % ar nezināmu ALK statusu; 7,1 % ar iepriekš ārstētām metastāzēm smadzenēs.

57,0 % pacientu PD-L1 AŠ rādītājs bija <25 %, bet 42,5 % pacientu PD-L1 AŠ rādītājs bija ≥25 %. Visi pacienti iepriekš bija saņēmuši platīna terapiju ar dubultu shēmu: 84,7 % pacientu saņēma vienu iepriekšēju terapiju, 15,3 % pacientu bija saņēmuši divas iepriekšējas terapijas.

Duāli-primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija OS ITT populācijā un PD-L1 TC rādītājs ≥25 % analīžu kopās. Papildu efektivitātes mērķa kritērijs ietvēra pētnieka novērtēto PFS, ORR un DoR.

BGB-A317-303 sasniedza abus OS duālos-primāros mērķa kritērijus ITT analīzē un PD-L1 ≥25 % analīzes kopās. Iepriekš noteiktajā starpposma analīzē (datu apkopošanas datums 2020. gada 10. augusts un pētījuma laika mediāna 11,7 mēneši) ITT populācijā novēroja statistiski nozīmīgu OS uzlabošanu. Rezultāti bija labāki tislelizumaba terapijas grupā (HR = 0,64; 95 % TI: 0,53; 0,78; $p < 0,0001$). OS mediāna bija 17,2 mēneši tislelizumaba grupā un 11,9 mēneši docetaksela grupā. Galīgajā analīzē (datu apkopošanas datums 2021. gada 15. jūlijs, novērošanas ilguma mediāna 14,2 mēneši) statistiski nozīmīgs OS uzlabojums tika novērots PD-L1 ≥25 % analīzes grupā, ar labākiem rezultātiem tislelizumaba grupā (stratificēta HR = 0,53; 95 % TI: 0,41, 0,70; $p < 0,0001$) ar OS ilguma mediānu 19,3 mēneši tislelizumaba grupā un 11,5 mēnešiem docetaksela grupā. Galīgajā analīzē (datu apkopošanas datums 2021. gada 15. jūlijs, un pētījuma ilguma mediāna 14,2 mēneši) liecināja par konsekventiem efektivitātes rezultātiem ITT populācijā salīdzinājumā ar starpposma analīzi.

Galīgajā analīzē iegūtie BGB-A317-303 efektivitātes rezultāti (ITT analīzes kopa) apkopoti 5. tabulā un 5. attēlā.

5. tabula. Pētījuma BGB-A317-303 efektivitātes rezultāti

Mērķa kritērijs	Tislelizumabs (n = 535)	Docetaksels (n = 270)
OS		
Nāves gadījumi, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
OS mediāna (mēneši) (95 % TI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Riska attiecība (95 % TI) ^{a, b}	0,66 (0,56; 0,79)	
PFS		
Notikumi, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Riska attiecība ^a (95 % TI)	0,63 (0,53; 0,75)	
ORR (%) (95 % TI) ^c	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
Labākā kopējā atbildes reakcija		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
DoR ^c		
DoR mediāna (mēneši) (95 % TI)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)

OS = kopējā dzīvildze; TI = ticamības intervāls; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; ORR = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; CR = pilnīga atbildes reakcija; PR = daļēja atbildes reakcija; DoR = atbildes reakcijas ilgums.

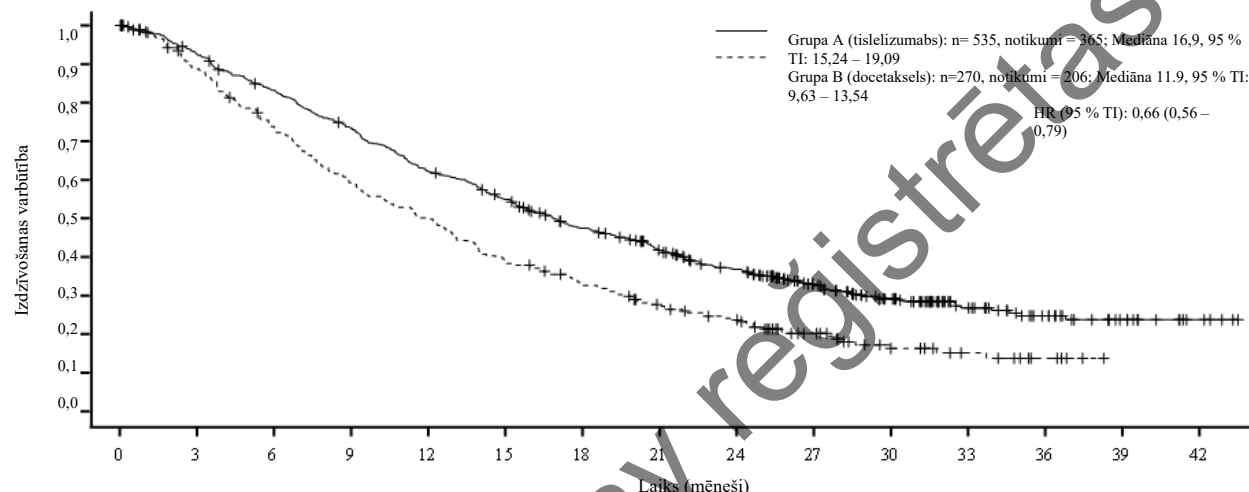
Mediānas novērtētas pēc Kaplana-Meiera (*Kaplan-Meier*) metodes ar 95 % TI, kas novērtēti, izmantojot Brukmeyera un Kroulija (*Brookmeyer and Crowley*) metodi.

^a Riska attiecība tika noteikta stratificētā Cox modelī ar docetaksela grupu kā atsauces grupu.

^b Stratificēts pēc stratifikācijas faktoriem: histoloģijā (plakanšūnu salīdzinājumā ar neplaknšūnu), terapijas izvēles kārtā (otrā izvēlē salīdzinājumā ar trešo), un PD-L1 ekspresijas audzēja šūnās (PD-L1 rādītājs ≥ 25 % salīdzinājumā ar PD-L1 rādītāju < 25 %).

^c Pētnieka apstiprināts.

5. attēls. *Kaplan-Meier* kopējās dzīvildzes (OS) līkne BGB-A317-303 pētījumā (ITT analīzes kopā)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

Iepriekš noteiktās apakšgrupu analīzes liecināja par konsekventu terapijas ietekmi uz OS par labu tislelizumabam lielākajās demogrāfiskajās un prognostiskajās apakšgrupās.

6. tabulā apkopoti OS efektivitātes rezultāti pēc audzēja PD-L1 (< 25 % AŠ, ≥ 25 % AŠ) ekspresijas iepriekš noteiktu apakšgrupu analīzēs.

6. tabula OS efektivitātes rezultāti pēc audzēja PD-L1 ekspresijā (< 25 % AŠ, ≥ 25 % AŠ) pētījumā BGB-A317-303

	Tislelizumaba grupa	Docetaksela grupa
	n = 535	n = 270
PD-L1 ekspresija audzēja šūnās < 25 %, n	307	152
Notikumi, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
OS mediāna (mēneši) (95 % TI)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Riska attiecība ^a (95 % TI)	0,79 (0,64, 0,99)	
PD-L1 ekspresija audzēja šūnās ≥ 25 %, n	227	115
Notikumi, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
OS mediāna (mēneši) (95 % TI)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2, 13,5)
Riska attiecība ^a (95 % TI)	0,54 (0,41, 0,71)	

^a Riska attiecība un tās 95 % TI tika noteikti no nestratificēta Koksas (Cox) modeļa.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par tizelizumabu visās pediatriskās 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

Tislezizumaba farmakokinētiku (FK) novērtēja Tizveni lietošanai gan monoterapijā, gan kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Tislezizumaba FK raksturoja, izmantojot populācijas FK analīzi ar koncentrācijas datiem no 2596 pacientiem ar progresējošiem ļaundabīgiem audzējiem, kuri lietoja tislezizumaba 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 tislezizumaba PK iedarbības līdzsvara koncentrācijas uzkrāšanās attiecība ir aptuveni 2 reizes lielāka.

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

Biotransformācija

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

Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, tislezizumaba klīrenss bija 0,153 l/dienā ar mainīgumu starp indivīdiem 26,3 %, un ģeometriskais vidējais terminālais eliminācijas 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), tislezizumaba FK bija lineāra un iedarbība bija proporcionāla devai.

Īpašas pacientu grupas

Dažādu kovariātu ietekmi uz tislezizumaba FK novērtēja populācijas FK analīzēs. Šādiem faktoriem nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz tislezizumaba iedarbību: vecums (robežās no 18 līdz 90 gadiem), ķermeņa masa (robežās no 32 līdz 130 kg), dzimums, rase (baltā, aziātu vai cita), viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss) [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min), viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīna līmenis ≤ 3 reizes lielāks par NAR un jebkāds ASAT) un audzēja slodze.

Nieru darbības traucējumi

Īpaši tislelizumaba pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Tislelizumaba populācijas PK analīzēs nav atklātas klīniski nozīmīgas tislelizumaba klīrensa atšķirības pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CL_{Cr} 60 līdz 89 ml/min, $n = 1046$) 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, $n = 1223$). 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 pārliecinoša.

Aknu darbības traucējumi

Īpaši tislelizumaba pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Tislelizumaba populācijas PK analīzēs 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, $n = 2182$) (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 3, 10, 30 vai 60 mg/kg devas ik pēc 2 nedēļām intravenozi 13 nedēļas (ievadītas 7 devas), 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, nekā cilvēkiem, lietojot klīnisko 200 mg devu.

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

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu tislelizumaba potenciālo kancerogenitāti vai genotoksicitāti.

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

Tizveni 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 Tizveni koncentrāta caurspīdīgā 1. klases stikla flakonā ar pelēku hlorbutila aizbāzni ar FluoroTec pārklājumu un blīvējuma vāciņu ar noņemamu pogu.

Tizveni ir pieejams iepakojumos pa 1 flakonam un daudzpacku iepakojumos pa 2 flakoniem (2 atsevišķi iepakojumi pa 1 flakonam).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Atšķaidītais šķīdums infūzijām jā sagatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku tehniku.

Šķīduma infūzijām pagatavošana

- Katrai devai nepieciešami divi Tizveni 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 tajā redzamas daļiņas vai tam mainījusies krāsa.
- Viegli apgrieziet flakonus otrādi, nekratot. Ievelciet šķīdumu šļircē no abiem flakoniem (kopā 200 mg 20 ml) un ievietojiet intravenozas infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām, lai sagatavotu atšķaidītu šķīdumu ar galīgo koncentrāciju no 2 līdz 5 mg/ml. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu, saudzīgi apgriežot, lai izvairītos no šķīduma putošanās vai pārmērīgas kratīšanas.

Ievadīšana

- Atšķaidītais Tizveni šķīdums jāievada infūzijas veidā caur intravenozu sistēmu, kas aprīkota ar sterilu, apirogēnu, olbaltumvielas maz saistošu 0,2 vai 0,22 mikronu iestrādātu vai pievienotu filtru ar virsmas laukumu aptuveni 10 cm².
- Pirmā infūzija jāievada 60 minūtēs. Ja pirmās infūzijas panesamība ir laba, turpmākās infūzijas var ievadīt 30 minūtēs.
- Caur to pašu infūzijas sistēmu nedrīkst ievadīt citas zāles.
- Tislelizumabu nedrīkst ievadīt intravenozas ātras vai vienas *bolus* injekcijas veidā.
- Infūzijas beigās intravenozā sistēma ir jāizskalo.
- Izmetiet visu flakonā atlikušo neizlietoto daļu.
- Tizveni flakoni paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina 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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1797/001-002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. **BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), 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. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vācija

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 atsaucē 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 Tizveni tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par pacienta kartītes saturu un formātu, tostarp saziņas 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 imūno sistēmu saistītās blakusparādības, un informēt viņus par to, kad vērsties pēc medicīniskās palīdzības. Tajā ir arī norādījumi ierakstīt ārsta kontaktinformāciju un brīdināt citus ārstus, ka pacients tiek ārstēts ar Tizveni. Pacienta kartīte ir izstrādāta tā, lai pacients to vienmēr varētu nēsāt līdzi un uzrādīt ikvienam veselības aprūpes speciālistam, kurš var viņam palīdzēt.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā izplata Tizveni, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuriem paredzēts parakstīt un lietot Tizveni, ir pieejama pacienta kartīte vai tā tiek nodrošināta ar veselības aprūpes speciālistu starpniecību.

Pacienta kartītei jāsaturs šāda galvenā informācija:

- Ar imūno sistēmu saistīto blakusparādību (pneimonīts, kolīts, hepatīts, endokrinopātijas, imūnās sistēmas izraisītas ādas blakusparādības, nefrīts un citas ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības) un ar infūziju saistīto reakciju galveno pazīmju vai simptomu apraksts, 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.
- Cik svarīgi vienmēr nēsāt līdzi pacienta kartīti un parādīt to, apmeklējot jebkādu veselības aprūpes speciālistu, kuri nav zāļu parakstītāji (piemēram, neatliekamās medicīniskās palīdzības speciālistiem).
- Brīdinājuma ziņojums, lai informētu veselības aprūpes speciālistus, kuri ārstē pacientu jebkurā laikā, tostarp neatliekamajos stāvokļos, ka pacients tiek ārstēts ar Tizveni.
- Atgādinājums, ka par visām zināmajām vai iespējamām zāļu blakusparādībām var ziņot arī vietējām regulatīvajām iestādēm.
- Tā ārsta kontaktinformācija, kas parakstīja Tizveni.

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tizveni 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tislelizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 10 ml flakons satur 100 mg tislelizumaba.

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1797/001

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

Tizveni 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tislelizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 10 ml flakons satur 100 mg tislelizumaba.

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1797/002

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

ĀRĒJĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tizveni 100 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tislelizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 10 ml flakons satur 100 mg tislelizumaba.

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. Atsevišķi izplatīt nedrīkst.

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1797/002

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

Tizveni 100 mg sterils koncentrāts
tislelizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 10 ml flakons satur 100 mg tislelizumaba.

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/1/24/1797/001

EU/1/24/1797/002

1 flakons

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

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tizveni 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 lietošanas 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 Tizveni un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tizveni lietošanas
3. Kā lietot Tizveni
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tizveni
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tizveni un kādam nolūkam to lieto

Tizveni ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu tislelizumabu. Tā ir monoklonālā antivielā, olbaltumvielu veids, kas ir izstrādāts, lai atpazītu un piesaistītos konkrētai mērķa vielai organismā, ko sauc par programmēto nāves-1 receptori (PD-1), kas atrodas uz T un B šūnu virsmas (balto asins šūnu veidi, kas ir daļa no imūnās sistēmas, organisma dabiskās aizsardzības). Kad vēža šūnas aktivizē PD-1, tas var izslēgt T šūnu aktivitāti. Bloķējot PD-1, Tizveni neļauj tam izslēgt Jūsu T šūnas, palīdzot Jūsu imūnai sistēmai cīnīties ar vēzi.

Tizveni lieto pieaugušajiem, lai ārstētu:

- nesīkšūnu plaušu vēzi, kas izplatījies uz citām ķermeņa daļām, vēl nav ārstēts ar ķīmijterapiju un no tā nevar atbrīvoties ar operāciju. Lietojot šāda veida vēža ārstēšanai, Tizveni ievada kombinācijā ar ķīmijterapiju;
- nesīkšūnu plaušu vēzi, kas izplatījies uz citām ķermeņa daļām un jau ārstēts ar ķīmijterapiju. Lietojot šāda vēža ārstēšanai, Tizveni lieto vienu pašu.

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

Tizveni var lietot kombinācijā ar citām pretvēža zālēm. Svarīgi, lai Jūs izlasītu arī šo citu zāļu lietošanas instrukciju. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, jautājiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Tizveni lietošanas

Jūs nedrīkstat lietot Tizveni 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 Tizveni lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai ir bijusi:

- autoimūna slimība (stāvoklis, kad paša organisma aizsargsistēma 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 vairogdziedzeru) darbības traucējumi;
- 1. tipa cukura diabēts;
- norobežotu orgānu transplantācija;
- ar infūziju saistīta reakcija.

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

Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām

Tizveni var izraisīt nopietnas blakusparādības, kas dažkārt var apdraudēt dzīvību un izraisīt nāvi.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Tizveni 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: iespējamie simptomi ir drudzis, gripai līdzīgi simptomi, izsitumi, nieze, pūšļi uz ādas vai čūlas mutes dobumā vai uz citām mītrām virsmām;
- hormonus veidojošo dziedzeru (īpaši virsnieru, hipofīzes vai vairogdziedzeru) 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 muskuļa iekaisums (miokardīts);
- iekaisums, kas skar somiņu ap sirdi (perikardīts);
- locītavu iekaisums (artrīts);
- iekaisuma traucējumi, kas izraisa muskuļu sāpes un stīvumu, īpaši plecos un gurnos (*polymyalgia rheumatica*): simptomi var būt sāpes plecos, kaklā, augšdelmos, sēžamvietā, gurnos vai augšstilbos, stīvums skartajās vietās, sāpes vai stīvums plaukstu locītavās, elkoņos vai ceļgalos;
- 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

Galvenā informācija no šīs lietošanas instrukcijas ir atrodamā arī pacienta kartītē, ko Jums ir izsniedzis ārsts. Ir svarīgi vienmēr nēsāt līdzi pacienta kartīti un parādīt to veselības aprūpes speciālistam, ja rodas pazīmes un simptomi, kas var liecināt par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar imūno sistēmu (norādītas iepriekš sadaļā "Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām"), lai veiktu savlaicīgu diagnozi un adekvātu ārstēšanu.

Kontrole ārstēšanas laikā ar Tizveni

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

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

Bērni un pusaudži

Tizveni nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Tizveni

Pastāstiet ārstam 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 imūno sistēmu, tostarp kortikosteroīdus (piemēram, prednizonu), jo šīs zāles var ietekmēt Tizveni iedarbību. Tomēr, kad esat sācis ārstēšanu ar Tizveni, 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 lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Jūs nedrīkstat lietot Tizveni, ja esat grūtniece, ja vien ārsts to nav īpaši izrakstījis Jums. Tizveni ietekme uz grūtniecēm nav zināma, taču ir iespējams, ka aktīvā viela tislelizumabs var kaitēt nedzimušam bērnam.

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

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tizveni nedaudz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

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

Tizveni satur nātriju

Pirms Tizveni 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 koncentrāta ml. Viena Tizveni infūzija satur 32 mg nātrija divos 10 ml flakonos. Tas ir līdzvērtīgi 1,6 % no ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajam.

3. Kā lietot Tizveni

Tizveni Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

- Parastā Tizveni dienas deva ir 200 mg, ko ievada intravenozas infūzijas veidā (pilienvaidā vēnā) ik pēc 3 nedēļām. Pirmo Tizveni devu ievadīs infūzijas veidā 60 minūšu laikā. Ja labi panesāt pirmo devu, nākamo infūziju var ievadīt 30 minūtēs.
- Ja Tizveni ievadīs kombinācijā ar ķīmijterapiju, vispirms Jums ievadīs Tizveni un pēc tam ķīmijterapiju.
- Lūdzu, skatiet šo citu pretvēža zāļu lietošanas instrukciju, lai izprastu to lietošanu. Ja Jums rodas jautājumi, vaicāji savam ārstam.
- Ārsts izlems, cik daudz ārstēšanas ciklu Jums nepieciešams.

Ja neesat ieradies uz Tizveni devas saņemšanu

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

Jā pārtrauc lietot Tizveni

Ārstēšanas pārtraukšana var pārtraukt zāļu iedarbību. Nepārtrauciet ārstēšanu ar Tizveni, ja vien neesat to pārrunājis ar 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 Tizveni blakusparādībām var būt nopietnas (skatīt sarakstu šīs instrukcijas 2. punktā sadaļā “Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām”). Ja Jums rodas kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.**

Ir ziņots par šādām blakusparādībām, lietojot Tizveni vienu pašu:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- hipotireoze (pavājināta vairogdziedzera darbība, kas var izraisīt nogurumu, ķermeņa masas pieaugumu, ādas un matu izmaiņas);
- klepus;
- izsitumi;
- nieze;
- nogurums (sagurums);
- samazināta ēstgriba;
- vājums (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 iekrāsošanos dzeltenā krāsā, kas liecina par aknu darbības traucējumiem;
- paaugstināts aknu enzīma aspartātaamīnolāzīna līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīma alanīna aminotransferāzes līmenis asinīs.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- pneimonija;
- caureja;
- slikta dūša;
- spontāna asiņošana vai zilumi (trombocitopēnija);
- biežas infekcijas, drudzis, drebuļi, iekaisis kakls vai čūlas mutē infekciju dēļ (neitropēnija vai limfopēnija);
- slikta dūša, vemšana, ēstgribas 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 (hepatīta) simptomi;
- locītavu sāpes (artralģija);
- muskuļu sāpes (mialģija);
- elpas trūkums, klepus vai sāpes krūtīs – iespējamie plaušu iekaisuma simptomi (pneimīts);
- nogurums, pietūkums kakla pamatnē, sāpes rīkles priekšpusē – iespējamie vairogdziedzera darbības traucējumu simptomi (tireoidīts);
- paaugstināts cukura līmenis asinīs, slāpes, sausa mute, nepieciešamība biežāk urinēt, nogurums, palielināta ēstgriba ar svara zudumu, apjukums, slikta dūša, vemšana, augļu smarža izelpā, apgrūtināta elpošana un sausa vai pietūkusī āda – iespējamie hiperglikēmijas simptomi;
- nogurums, apjukums, muskuļu raustīšanās, krampji (hiponatriēmija);
- muskuļu vājums, muskuļu spazmas, patoloģisks sirds ritms (hipokaliēmija);
- hipertireoze (paaugstināta vairogdziedzera darbība, kas var izraisīt hiperaktivitāti, svīšanu, ķermeņa masas zudumu un slāpes);
- apgrūtināta elpošana (aizdusa);
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- čūlas mutes dobumā 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 urinējot, sāpes nieru rajonā – iespējamie nieru darbības traucējumu simptomi (nefrīts);
- caureja vai pastiprināta zarnu darbība nekā parasti, melni, darvai līdzīgi, lipīgi izkārnījumi, asinis vai gļotas izkārnījumos, stipras sāpes vai jutīgums kuņģī – iespējami zarnu darbības traucējumu (kolīta) simptomi;
- stipras sāpes vēdera augšdaļā, slikta dūša, vemšana, drudzis, jutīgs vēders – iespējamie aizkuņģa dziedzera darbības traucējumu simptomi (pankreatīts);
- augsts cukura līmenis asinīs, lielāka izsalkuma vai slāpju sajūta nekā parasti, urinēšana biežāk nekā parasti – iespējamie cukura diabēta simptomi;
- muskuļu sāpes, stīvums, vājums, sāpes krūtīs vai izteikts nogurums – iespējamie muskuļu problēmu (miozīta) simptomi;
- sāpes krūtīs, ātra vai patoloģiska sirdsdarbība, elpas trūkums miera stāvoklī vai aktivitātes laikā, šķidruma uzkrāšanās ar kāju, potīšu un pēdu pietūkumu, nogurums – iespējamie sirds muskuļa problēmu simptomi (miokardīts);
- locītavu sāpes, stīvums, pietūkums vai apsārtums, samazināta kustību amplitūda locītavās – iespējamie locītavu problēmu (artrīta) simptomi;
- acu apsārtums, sāpes acīs un pietūkums – iespējamie problēmu simptomi, kas ietekmē dzīsleni, slāni zem acs ābola baltuma (uveīts);
- virsnieru mazspēja (traucējumi, kad virsnieru dziedzeri neražo pietiekami daudz noteiktu hormonu);
- nervu iekaisums: simptomi var būt sāpes, vājums un ekstremitāšu paralīze (Gijēna-Barē sindroms);
- drebuļi vai trīce, nieze vai izsitumi, pietūkums, elpas trūkums vai sēkšana, reibonis vai drudzis, kas var rasties infūzijas laikā vai līdz 24 stundām pēc infūzijas – iespējamie ar infūziju saistītas reakcijas simptomi;
- zems leikocītu līmenis asinīs;
- augsts hemoglobīna, kālija un nātrija līmenis asinīs;
- zems albumīna līmenis asinīs.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- sāpes krūtīs, drudzis, klepus, sirdsklauves – iespējamie sirdi aptverošās somiņas traucējumu simptomi (perikardīts);
- biežas galvassāpes, redzes izmaiņas (vai nu vāja redze, vai redzes dubultošanās), nogurums un/vai vājums, apjukums, pazemināts asinsspiediens, reibonis – iespējamie hipofīzes darbības traucējumu simptomi (hipofizīts);
- ādas nieze vai lobīšanās, ādas čūlas – iespējamie smagu ādas reakciju simptomi.

Lietojot Tizveni kopā ar citām pretvēža zālēm, ziņots par šādām blakusparādībām

Nemiet vērā, ka ir svarīgi izlasīt arī citu lietoto pretvēža zāļu lietošanas instrukcijas, jo arī tās zāles var izraisīt blakusparādības.

Loti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Elpas trūkums, klepus vai sāpes krūtīs – iespējamie plaušu darbības traucējumu simptomi (pneimonīts).
- Paaugstināts cukura līmenis asinīs, slāpes, sausa mute, nepieciešamība biežāk urinēt, nogurums, paaugstināta ēstgriba ar ķermeņa masas zudumu, apjukums, slikta dūša, vemšana, augļu smarža izelpā, apgrūtināta elpošana un sausa vai pietvīkusi āda – iespējamie hiperglikēmijas simptomi.
- Vairogdziedzera darbības traucējumi, kas var izraisīt nogurumu, svāra pieaugumu, ādas un matu izmaiņas (hipotireoze).
- Paaugstināta vairogdziedzera darbība, kas var izraisīt hiperaktivitāti, svīšanu, svāra zudumu un slāpes (hipertireoze).

- Klepus.
- Apgrūtināta elpošana (aizdusa).
- Caureja.
- Izsitumi.
- Locītavu sāpes (artralģija).
- Nogurums.
- Paaugstināts aknu enzīma aspartātaaminotransferāzes līmenis asinīs.
- Paaugstināts aknu enzīma alanīna aminotransferāzes līmenis asinīs.
- Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, kas ir sarkano asins šūnu sadalīšanās produkts.
- Paaugstināts aknu enzīma sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs.
- Zems hemoglobīna līmenis.
- Zems šādu asins šūnu līmenis: leukocīti, neitrofili, trombocīti.
- Augsts šādu enzīmu līmenis: alanīna aminotransferāze, sārmainā fosfatāze, aspartātaaminotransferāze.
- Augsts bilirubīna līmenis.
- Augsts kreatīnkināzes un kreatinīna līmenis.
- Augsts kālija līmenis.
- Zems kālija un nātrijs līmenis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- 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).
- Caureja vai pastiprināta zarnu darbība nekā parasti, melni, darvai līdzīgi, lipīgi izkārnījumi, asinis vai gļotas izkārnījumos, stipras sāpes vai jutīgums vēderā – iespējamie zarnu darbības traucējumu simptomi (kolīts).
- Paaugstināts cukura līmenis asinīs, lielāka izsalkuma vai slāpju sajūta nekā parasti, biežāka nepieciešamība urinēt nekā parasti – iespējamie cukura diabēta simptomi.
- Drebuļi vai trīce, nieze vai izsitumi, pietūkums, elpas trūkums vai sēkšana, reibonis vai drudzis, kas var rasties infūzijas laikā vai līdz 24 stundām pēc infūzijas – iespējamie ar infūziju saistītais reakcijas simptomi.
- Sāpes krūtīs, ātra vai patoloģiska sirdsdarbība, elpas trūkums miera stāvoklī vai aktivitātes laikā, šķidruma uzkrāšanās ar kāju, potīšu un pēdu pietūkumu, nogurums – iespējamie sirds muskuļa iekaisuma simptomi (miokardīts).
- Locītavu sāpes, stīvums, pietūkums vai apsārtums, samazināta kustību amplitūda locītavās – iespējamie locītavu iekaisuma simptomi (artrīts).
- Mutes čūlas vai čūlas ar smaganu iekaisumu (stomatīts).
- Nieze.
- Muskuļu sāpes (mialģija).
- Augsts hemoglobīna līmenis.
- Augsts nātrijs līmenis.

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).
- Nogurums, pietūkums kakla pamatnē, sāpes rīkles priekšpusē – iespējamie vairogdziedzerā darbības traucējumu simptomi (tireoidīts).
- Stipras sāpes vēdera augšdaļā, slikta dūša, vemšana, drudzis, jutīgs vēders – iespējamie aizkuņģa dziedzera darbības traucējumu simptomi (pankreatīts).
- Muskuļu sāpes, stīvums, vājums, sāpes krūtīs vai izteikts nogurums – iespējamie muskuļu iekaisumu simptomi (miozīts).
- Nopietns nervu iekaisums, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu, durstīšanas vai tirpšanas sajūtu pirkstos, kāju pirkstos, potītēs vai plaukstu locītavās, vājumu kājās, kas izplatās uz ķermeņa augšdaļu, nestabilu staigāšanu vai nespēju staigāt vai kāpt pa kāpnēm, grūtības ar sejas kustībām, tostarp runāšanu, košļāšanu vai rīšanu, redzes dubultošanās vai nespēju kustināt acis, grūtības ar urīnpūšļa kontroli vai zarnu darbību, ātra sirdsdarbība un paralīze – iespējamie Gijēna-Barē sindroma simptomi.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām.

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 Tizveni

Par šo zāļu uzglabāšanu un pareizu neizlietoto zāļu iznīcināšanu ir atbildīgi ārsts, farmaceits un vaimedmāsa. Turpmākā 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.

Tizveni nesatur konservantu. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. 24 stundas ietver atšķaidīta 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.

Neuzglabājiēt neizlietoto infūziju šķīduma daļu atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tizveni 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 nātrijs citrāta dihidrāts (skatīt 2. punktu "Tizveni satur nātriju"), citronskābes monohidrāts, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

Tizveni ārējais izskats un iepakojums

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

Tizveni 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

Ražotājs

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spānija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Tizveni flakoni paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Katrs flakons satur 100 mg tislelizumaba.

Atšķaidītais šķīdums infūzijām jā sagatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku tehniku.

Šķīduma infūzijām pagatavošana

- Katrai devai nepieciešami divi Tizveni 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 tajā redzamas daļiņas vai tam mainījusies krāsa.
- Viegli apgrieziet flakonus otrādi, nesakratot. Ievelciet šķīdumu šļircē no abiem flakoniem (kopā 200 mg 20 ml) un ievietojiet intravenozas infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai sagatavotu atšķaidītu šķīdumu ar galīgo koncentrāciju no 2 līdz 5 mg/ml. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu, saudzīgi apgriežot, lai izvairītos no šķīduma putošanās vai pārmērīgas kratīšanas.

Ievadīšana

- Atšķaidītais Tizveni šķīdums jāievada infūzijas veidā caur intravenozu sistēmu, kas aprīkota ar sterilu, apirogēnu, olbaltumvielas maz saistošu 0,2 vai 0,22 mikronu iestrādātu vai pievienotu filtru ar virsmas laukumu aptuveni 10 cm².
- Pirmā infūzija jāievada 60 minūtēs. Ja pirmās infūzijas panesamība ir laba, turpmākās infūzijas var ievadīt 30 minūtēs.
- Caur to pašu infūzijas sistēmu nedrīkst ievadīt citas zāles.
- Tizveni nedrīkst ievadīt ātras intravenozas vai vienas *bolus* injekcijas veidā.
- Tizveni 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 daļu.
- Infūzijas beigās intravenozā sistēma ir jāizskalo.
- Tizveni flakoni paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.