

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Tizveni 100 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 10 mg tislelizumab.

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg tislelizumab.

Tislelizumab er mannaaðlagað immúnóglóbúlín G4 (IgG4) með breyttum Fc-hluta afbrigði einstofna mótefnis framleitt með erfðatækni í eggjastokkafurum kíverskra hamstra.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 0,069 mmól (eða 1,6 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni)

Tær eða aðeins ópallýsandi, litlaus eða aðeins gulleit lausn.

Sýrustig lausnarinnar er u.þ.b. 6,5 og osmólalstyrkur u.þ.b. 270 til 330 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC)

Tizveni ásamt pemetrexedi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu er ætlað sem fyrstavalsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein sem hvorki er af smáfrumu- né flöguþekjurgerð með æxli sem tjá PD-L1 á $\geq 50\%$ krabbameinsfrumna, án EGFR (epidermal growth factor receptor) eða ALK (anaplastic lymphoma kinase) jákvæðra stökkbreytinga og eru með:

- lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið og brottnám með skurðaðgerð eða krabbameinslyfjameðferð sem byggist á platínulyfi og geislameðferð hentar ekki, eða
- lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum.

Tizveni ásamt carboplatíni og annaðhvort paclitaxeli eða nab-paclitaxeli er ætlað sem fyrstavalsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein af flöguþekjurgerð sem ekki er af smáfrumugerð og eru með:

- lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið og brottnám með skurðaðgerð eða krabbameinslyfjameðferð sem byggist á platínulyfi eða geislameðferð hentar ekki, eða
- lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum.

Tizveni sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum eftir fyrri meðferð með platínu. Sjúklingar með EGFR stökkbreytingu eða ALK jákvætt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð eiga einnig að hafa fengið markvissar meðferðir áður en tislelizumab er gefið.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í krabbameinsmeðferð á að hefja Tizveni meðferð og hafa eftirlit með henni.

Meta skal sjúklinga sem eru með lungnakrabbamein sem hvorki er af flöguþekjurgerð né smáfrumugerð með tilliti til fyrsta valkosta meðferðar eftir tjáningu æxlisfrumna á PD-L1 sem staðfest er með gilduðu *in vitro* greiningarprófi (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Einlyfjameðferð með Tizveni

Ráðlagður skammtur af Tizveni er 200 mg með innrennsli í bláæð einu sinni á 3 vikna fresti.

Samsett meðferð með Tizveni

Ráðlagður skammtur af Tizveni er 200 mg með innrennsli í bláæð einu sinni á 3 vikna fresti, í samsettri meðferð með krabbameinslyfi.

Þegar Tizveni og krabbameinlyf eru gefin á sama degi skal gefa Tizveni á undan krabbameinslyfinu. Leita skal upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir krabbameinslyfið varðandi skammta sem og ráðleggingar um notkun barkstera til forlyfjagjafar til að draga úr aukaverkunum tengdum krabbameinslyfinu.

Meðferðarlengd

Sjúklingar eiga að fá meðferð með Tizveni þar til sjúkdómur ágerist eða eiturvekanir verða óásættanlegar.

Hlé gert á skömmtun eða meðferð hætt (sjá einnig kafla 4.4)

Minnkun skammta Tizveni er hvorki ráðlögð við einlyfjameðferð né samsetta meðferð. Gera á hlé á meðferð með Tizveni eða hætta meðferð eins og lýst er í töflu 1.

Nákvæmar leiðbeiningar um aðgerðir vegna ónæmistengdra aukaverkana eru í kafla 4.4.

Tafla 1 Ráðlagðar breytingar á meðferð með Tizveni

Ónæmistengd aukaverkun	Alvarleiki ¹	Breytingar á meðferð Tizveni
Millivefslungnabólga	2. stigs	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	Endurtekin 2., 3. eða 4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Lifrabólga	ALAT eða ASAT >3 til 8 x ULN eða heildarbilirúbín >1,5 til 3 x ULN	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	ALAT eða ASAT >8 x ULN eða heildarbilirúbín >3 x ULN	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Útbrot	3. stigs	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Alvarlegar aukaverkanir í húð	Grunur um alvarlegar aukaverkanir í húð m.a. SJS eða TEN	Hlé gert á meðferð ^{2,3} Ef grunur er um SJS eða TEN á ekki að hefja meðferð á ný nema SJS/TEN hafi verið útilokað í samráði við viðeigandi sérfræðing.
	Staðfesting á alvarlegum aukaverkunum í húð m.a. SJS eða TEN	Meðferð hætt fyrir fullt og allt

Ristilbólga	2. eða 3. stigs	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	Endurtekin 3., 4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Vöðvabólga/rákvöðvalýsa	2. eða 3. stigs	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	Endurtekin 3., 4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Vanvirkni skjaldkirtils	2., 3. eða 4. stigs	Hægt er að ráða bót á vanvirkni skjaldkirtils með uppbótarmeðferð án þess að gera hlé á meðferð.
Ofvirkni skjaldkirtils	3. eða 4. stigs	Hlé gert á meðferð ² Við 3. eða 4. stigs tilvik sem hefur gengið til baka að stigi ≤ 2 og stjórn hefur náðst á með skjaldhamlandi meðferð, má íhuga ef við á áframhaldandi meðferð með Tizveni þegar notkun barkstera hefur verið minnkuð smátt og smátt. Að öðrum kosti á að hætta meðferð.
Vanstarfsemi nýrnahetta	2. stigs	Íhuga á hlé á meðferð þar til stjórn hefur náðst með hormónauppbótarmeðferð.
	3. eða 4. stigs	Hlé gert á meðferð ³ Við 3. eða 4. stigs tilvik sem hefur gengið til baka að stigi ≤ 2 og stjórn hefur náðst á með hormónauppbótarmeðferð, má íhuga ef við á áframhaldandi meðferð með Tizveni þegar notkun barkstera hefur verið minnkuð smátt og smátt. Að öðrum kosti á að hætta meðferð. ³
Heiladingulsbólga	2. stigs	Íhuga á hlé á meðferð þar til stjórn hefur náðst með hormónauppbótarmeðferð.
	3. eða 4. stigs	Hlé gert á meðferð ^{2,3} Við 3. eða 4. stigs tilvik sem hefur gengið til baka að stigi ≤ 2 og stjórn hefur náðst á með hormónauppbótarmeðferð, má íhuga ef við á áframhaldandi meðferð með Tizveni þegar notkun barkstera hefur verið minnkuð smátt og smátt. Að öðrum kosti á að hætta meðferð. ³
Sykursýki af tegund 1	Sykursýki af tegund 1 í tengslum við ≥ 3 . stigs blóðsykurshækkun (glúkósi >250 mg/dl eða $>13,9$ mmól/l) eða í tengslum við ketónblóðsýringu	Hlé gert á meðferð Við 3. eða 4. stigs tilvik sem hefur gengið til baka að stigi ≤ 2 með insúlín meðferð, má íhuga ef við á áframhaldandi meðferð með Tizveni þegar stjórn hefur náðst á efnaskiptum. Að öðrum kosti á að hætta meðferð.
Nýrnabólga ásamt vanstarfsemi nýrna	2. stigs (kreatínín $>1,5$ til 3 x upphafsgildi eða $>1,5$ til 3 x ULN)	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	3. stigs (kreatínín >3 x upphafsgildi eða >3 til 6 x ULN) eða 4. stigs (kreatínín >6 x ULN)	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Hjartavöðvabólga	2., 3. eða 4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Eiturverkanir á taugar	2. stigs	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	3. eða 4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Brisbólga	3. stigs brisbólga eða 3. eða 4. stigs aukið gildi amýlasa eða lípasa í sermi (>2 x ULN)	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³
Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir	3. stigs	Hlé gert á meðferð ^{2,3}
	Endurtekin 3., 4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt ³

Aðrar aukaverkanir		
Innrennslistengd viðbrögð	1. stigs	Íhuga forgjafarlyf til að fyrirbyggja innrennslistengd viðbrögð. Hægja á innrennsli um 50%.
	2. stigs	Hlé gert á innrennsli. Hefja innrennsli á ný ef viðbrögðin hafa gengið til baka að 1. stigi og hægja á innrennsli um 50%.
	3. eða 4. stigs	Meðferð hætt fyrir fullt og allt
<p>ALAT = alanín amínótransferasi, ASAT = aspartat amínótransferasi, SJS = Stevens-Johnson heilkenni, TEN = húðþekjudrepslos, ULN = efri mörk eðlilegra gilda</p> <p>¹ Stig eiturvekana er samkvæmt NCI-CTCAE v4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0). Stig heiladingulsbólgu er samkvæmt NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Meðferð hafin á ný hjá sjúklingum þegar aukaverkun hafði gengið alveg til baka eða að hluta (stig 0 til 1) þegar notkun barkstera hafði verið minnkuð smátt og smátt á a.m.k 1 mánuði. Meðferð hætt fyrir fullt og allt ef aukaverkun hefur ekki gengið alveg til baka eða að hluta innan 12 vikna frá því meðferð með barksterum hófst eða ekki mögulegt að minnka notkun prednisóns í ≤ 10 mg/dag (eða jafngildi þess) innan 12 vikna frá því meðferð með barksterum hófst.</p> <p>³ Ráðlagður upphafsskammtur prednisóns 1 til 2 mg/kg/dag eða jafngildi þess og skammtar síðan minnkaðir í ≤ 10 mg/dag (eða jafngildi þess) á a.m.k. 1 mánuði nema við millivefslungnabólgu þá er ráðlagður upphafsskammtur 2 til 4 mg/kg/dag.</p>		

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tizveni hjá sjúklingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 4.8).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Upplýsingar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að ráðleggja skammta hjá þessum hóp (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrastarfsemi. Upplýsingar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að ráðleggja skammta hjá þessum hóp (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Tizveni er eingöngu ætlað til notkunar í bláæð. Það á að gefa með innrennsli og ekki má gefa það með þrýstingi eða sem inndælingu í bláæð. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Fyrsta innrennslið á að gefa á 60 mínútum. Ef það þolist vel má gefa næstu innrennsli á 30 mínútum. Innrennslið á að gefa í bláæðaslöngu með sæfðri slöngusíu eða viðbættri síu án efna sem geta valdið hita hjá sjúklingi, með litla próteinbindingu 0,2 eða 0,22 míkron.

Ekki má blanda saman við önnur lyf eða gefa samtímis með sömu innrennsli-slöngu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Öryggiskort fyrir sjúkling

Sjúklingar sem fá Tizveni eiga að fá öryggiskort fyrir sjúkling til upplýsingar um hættu á ónæmistengdum aukaverkunum meðan á meðferð með Tizveni stendur (sjá einnig fylgiseðil).

Læknirinn verður að ræða við sjúklinginn um hættu á ónæmistengdum aukaverkunum meðan á meðferð með Tizveni stendur.

Ónæmistengdar aukaverkanir

Greint hefur verið frá ónæmistengdum aukaverkunum m.a. banvænum tilvikum meðan á meðferð með tislelizumabi stendur (sjá kafla 4.8). Flest þessi tilvik gengu til baka þegar hlé var gert á meðferð með tislelizumabi, við gjöf barkstera og/eða stuðningsmeðferð. Einnig hefur verið greint frá ónæmistengdum aukaverkunum eftir síðasta skammt tislelizumabs. Ónæmistengdar aukaverkanir sem hafa áhrif á fleiri en eitt líffærakerfi geta komið samtímis fram.

Ef grunur er um ónæmistengdar aukaverkanir á að tryggja fullnægjandi mat til staðfestingar á uppruna eða útiloka aðrar orsakir m.a. sýkingar. Það fer eftir alvarleika aukaverkunarinnar hvort fresta eigi gjöf tislelizumabs og gefa barkstera (sjá kafla 4.2). Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum úr klínískum rannsóknum má íhuga gjöf annarra altækra ónæmisbælandi lyfja þegar ekki næst stjórn á ónæmistengdum aukaverkunum með notkun barkstera (sjá kafla 4.2 og 4.8). Þegar aukaverkanir ganga til baka að stigi ≤ 1 á að minnka notkun barkstera smátt og smátt á a.m.k. 1 mánuði.

Ónæmistengd millivefslungnabólga

Greint hefur verið frá ónæmistengdri millivefslungnabólgu m.a. banvænum tilvikum hjá sjúklingum sem fá tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna millivefslungnabólgu. Grun um millivefslungnabólgu á að meta með myndgreiningu og útiloka á sýkingar og aðrar sjúkdómstengdar orsakir.

Ráða á bót á ónæmistengdri millivefslungnabólgu samkvæmt ráðlögðum breytingum á meðferð í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengd lifrabólga

Greint hefur verið frá ónæmistengdri lifrabólgu m.a. banvænum tilvikum hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna lifrabólgu og breytinga á lifrarstarfsemi. Gera á próf á lifrarstarfsemi við upphaf og reglulega meðan á meðferð stendur.

Ráða á bót á ónæmistengdri lifrabólgu samkvæmt ráðlögðum breytingum á meðferð í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengd húðviðbrögð

Greint hefur verið frá ónæmistengdum húðútbrotum eða húðbólgu hjá sjúklingum sem fá tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum ef grunur er um húðviðbrögð og útiloka aðrar orsakir. Samkvæmt alvarleika aukaverkana á húð á að gera hlé á meðferð með tislelizumabi eða hætta henni fyrir fullt og allt eins og ráðlagt er í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum í húð hjá sjúklingum sem fá tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna alvarlegra aukaverkana í húð (t.d. undanfaræinkenni eins og hiti, flensulík einkenni, sár á slímhúð eða stigvaxandi húðútbrot) og útiloka aðrar orsakir. Ef grunur er um alvarlegar aukaverkanir í húð (m.a. verulegan regnbogaroða, Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos á að gera hlé á meðferð með tislelizumabi og vísa sjúklingi til sérfræðings fyrir mat og meðferð. Við staðfestingu á alvarlegum aukaverkunum í húð m.a. Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos á að hætta meðferð með tislelizumabi fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengd ristilbólga

Greint hefur verið frá ónæmistengdri ristilbólgu oft í tengslum við niðurgang hjá sjúklingum sem hafa fengið tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna ristilbólgu. Útiloka á sýkingar og aðrar sjúkdómstengdar orsakir.

Ráða á bót á ónæmistengdri ristilbólgu samkvæmt ráðlögðum breytingum á meðferð í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Greint hefur verið frá ónæmistengdum innkirtlakvillum, m.a. skjaldkirtilsröskunum, vanstarfsemi nýrnahetta, heiladingulsbólgu og sykursýki af tegund 1, hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab. Stuðningsaðgerðir geta verið nauðsynlegar en það fer eftir viðkomandi innkirtlaröskun. Langtíma hormónauppbótarmeðferð getur verið nauðsynleg þegar um ónæmistengda innkirtlakvilla er að ræða.

Ráða á bót á ónæmistengdum innkirtlakvillum samkvæmt ráðlögðum breytingum á meðferð í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Skjaldkirtilsraskanir

Greint hefur verið frá skjaldkirtilsröskunum m.a. skjaldkirtilsbólgu, vanvirkni skjaldkirtils og ofvirkni skjaldkirtils hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum (í upphafi meðferðar, reglulega meðan á meðferð standur og eins og við á samkvæmt klínísku mati) með tilliti til breytinga á starfsemi skjaldkirtils og klínískra teikna og einkenna skjaldkirtilsraskana. Ráða má bót á vanvirkni skjaldkirtils með hormónauppbótarmeðferð án þess að gera hlé á meðferð og án barkstera. Ráða má bót á ofvirkni skjaldkirtils með einkenameðferð (sjá kafla 4.2).

Vanstarfsemi nýrnahetta

Greint hefur verið frá vanstarfsemi nýrnahetta hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna vanstarfsemi nýrnahetta. Fylgjast á með starfsemi nýrnahetta og athuga hormónagildi. Gefa á barkstera og hormónauppbót eins og við á klínískt (sjá kafla 4.2).

Heiladingulsbólga

Greint hefur verið frá heiladingulsbólgu hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna heiladingulsbólgu/vanstarfsemi heiladinguls. Fylgjast á með starfsemi heiladinguls og athuga hormónagildi. Gefa á barkstera og hormónauppbót eins og við á klínískt (sjá kafla 4.2).

Sykursýki af tegund 1

Greint hefur verið frá sykursýki af tegund 1 m.a. ketónblóðsýringu vegna sykursýki hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til blóðsykurshækkunar og annarra teikna og einkenna sykursýki. Gefa á insúlín við sykursýki af tegund 1. Hjá sjúklingum með verulega blóðsykurshækkun eða ketónblóðsýringu (stig ≥ 3) á að gera hlé á meðferð með tislelizumabi og gefa blóðsykurslækkandi lyf (sjá kafla 4.2). Meðferð með tislelizumabi má hefja á ný þegar jafnvægi á efnaskiptum hefur verið náð.

Ónæmistengd nýrnabólga ásamt vanstarfsemi nýrna

Greint hefur verið frá ónæmistengdri nýrnabólgu ásamt vanstarfsemi nýrna hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til breytinga á nýrnastarfsemi (hækkað kreatínín í sermi) og útiloka aðrar orsakir vanstarfsemi nýrna.

Ráða á bót á ónæmistengdri nýrnabólgu ásamt vanstarfsemi nýrna samkvæmt ráðlögðum breytingum á meðferð í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir

Greint hefur verið frá öðrum klínískt mikilvægum ónæmistengdum aukaverkunum með tislelizumabi, vöðvabólgu, hjartavöðvabólgu, liðbólgu, fjölvöðvagigt, gollurshússbólgu og Guillain-Barré heilkenni (sjá kafla 4.8).

Ráða á bót á öðrum ónæmistengdum aukaverkunum samkvæmt ráðlögðum breytingum á meðferð í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Höfnun líffæraígræðslu

Greint hefur verið frá höfnun líffæraígræðslu eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu PD-1 hemla. Meðferð með tislelizumabi getur aukið hættu á líffærahöfnun hjá líffæraþegum. Íhuga á ávinning meðferðar með tislelizumabi á móti hættu á hugsanlegri líffærahöfnun hjá þessum sjúklingum.

Innrennslistengd viðbrögð

Greint hefur verið frá verulegum innrennslistengdum viðbrögðum (3. stig eða hærra) hjá sjúklingum sem fá tislelizumab (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna innrennslistengdra viðbragða.

Ráða á bót á innrennslistengdum viðbrögðum samkvæmt ráðlögðum breytingum á meðferð í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar sem eru útilokaðir frá klínískum rannsóknum

Sjúklingar með eftirfarandi sjúkdóm/ástand voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum: Upphafs ECOG færnistig hærra eða jafnt og 2; virk meinvörp í heila eða innanskúms; virkan sjálfsnæmissjúkdóm eða sögu um sjálfsnæmissjúkdóm sem gæti versnað; sjúkdóm sem krefst altækrar meðferðar með barksterum (>10 mg/dag af prednisóni eða jafngildi þess) eða öðrum ónæmisbælandi lyfjum innan 14 daga fyrir rannsóknarmeðferð; virkan eða ómeðhöndlaðan HIV sjúkdóm; ómeðhöndlaðir berar lifrabólguveiru B eða C; sögu um millivefslungnasjúkdóm; gjöf lifandi bóluafnis innan 14 daga fyrir rannsóknarmeðferð; sýkingu sem krefst altækrar meðferðar innan 14 daga fyrir rannsóknarmeðferð; sögu um verulegt ofnæmi við öðru einstofna mótefni. Þegar upplýsingar liggja ekki fyrir á að nota tislelizumab með varúð hjá þessum hópum eftir vandlegt mat á hugsanlegum einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu.

Sjúklingar á natríumskertu mataræði

Hver ml af lyfinu inniheldur 0,069 mmól (eða 1,6 mg) af natríum. Lyfið inniheldur 16 mg af natríum í hverju 10 ml hettuglasi sem jafngildir 0,8% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Tislelizumab er mannaaðlagað einstofna mótefni sem er hreinsað úr blóðrás með sundrun. Þannig að formlegar rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum hafa ekki verið gerðar. Þar sem einstofna mótefni umbrotna ekki fyrir tilstilli cýtókróm P450 (CYP) ensíma eða annarra lyfjaumbrotsensíma er ekki gert ráð fyrir að hömlun eða virkjun þessara ensíma vegna lyfja sem gefin eru samhliða hafi áhrif á lyfjahvörf tislelizumabs.

Forðast á notkun altækra barkstera og annarra ónæmisbælandi lyfja við upphaf áður en meðferð með tislelizumabi er hafin þar sem þau geta hugsanlega haft áhrif á lyfhrif og verkun, nema altæka barkstera í lífeðlisfræðilegum skömmtum (10 mg/dag af prednisóni eða jafngildi þess). Þó má nota altæka barkstera og önnur ónæmisbælandi lyf eftir að notkun tislelizumabs er hafin, við meðferð ónæmistengdra aukaverkana (sjá kafla 4.4). Einnig má nota barkstera sem forgjafarlyf þegar tislelizumab er notað ásamt krabbameinslyfjameðferð til að fyrirbyggja ógleði og/eða til að létta á aukaverkunum í tengslum við krabbameinslyfjameðferð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir

Tislelizumab á ekki að nota hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki öruggar getnaðarvarnir nema meðferð með tislelizumabi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota öruggar getnaðarvarnir (aðferðir sem leiða til þungunar í innan við 1% tilvika) meðan á meðferð stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammt af tislelizumabi.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tislelizumabs á meðgöngu. Samkvæmt verkunarhætti þess getur tislelizumab valdið fósturskaða þegar það er gefið á meðgöngu.

Dýrarannsóknir á æxlun hafa ekki verið gerðar með tislelizumabi. Í músameðgöngulíkönunum hefur samt sem áður verið sýnt fram á að blokkun PD-1/PD-L1 boða truflar þol fyrir fóstrinu og eykur tíðni fósturláta.

Þekkt er að manna IgG4 (immúnóglóbúlín) fari yfir fylgju. Þar sem tislelizumab er IgG4 afbrigði getur það hugsanlega flust frá móður til fósturs. Upplýsa á konur um hugsanlega hættu fyrir fóstur.

Ekki má nota tislelizumab á meðgöngu nema meðferð með tislelizumabi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort tislelizumab skiljist út í brjóstamjólki. Áhrif þess á börn sem eru á brjósti eru einnig óþekkt.

Vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana Tizveni á börn sem eru á brjósti á að ráða konum frá brjóstgjöf meðan á meðferð stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammt af Tizveni.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif tislelizumabs á frjósemi. Rannsóknir á æxlun og þroska hafa ekki verið gerðar með tislelizumabi. Samkvæmt þriggja mánaða rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta voru engin markverð áhrif á æxlunarferri hjá karl- og kvenkyns cynomolgus öpum þegar tislelizumab var gefið í skömmtunum 3, 10 eða 30 mg/kg á 2 vikna fresti í 13 vikur (7 skammtar) (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tizveni hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hjá sumum sjúklingum hefur verið greint frá þreytu eftir gjöf tislelizumabs (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi tislelizumab einlyfjameðferðar byggist á sameinuðum upplýsingum frá 1.534 sjúklingum og fjölda æxlisgerða, sem fengu 200 mg af tislelizumabi á 3 vikna fresti. Algengustu aukaverkanirnar voru blóðleysi (29,2%), þreyta (22,9% og hækkun aspartat amínótransferasa (20,9%). Algengustu 3./4. stigs aukaverkanirnar voru blóðleysi (5,0%), lungnabólga (4,2%), blóðnatríumlækkun (2,7%), hækkun aspartat amínótransferasa (2,6%), hækkun bilirúbíns í blóð (2,0%), millivefslungnabólga (2,0%) og þreyta (2,0%). Aukaverkanir sem leiddu til dauða komu fram hjá 1,2% sjúklinga. Aukaverkanirnar sem leiddu til dauða voru lungnabólga (0,78%), lifrabólga (0,13%), millivefslungnabólga (0,07%), mæði (0,07%), minnkuð matarlyst (0,07%) og blóðflagnafæð (0,07%). Af þessum 1,534 sjúklingum fengu 40,1% tislelizumab lengur en í 6 mánuði og 22,2% lengur en í 12 mánuði.

Öryggi tislelizumabs þegar það er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð byggist á upplýsingum frá 497 sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumgerð. Algengustu aukaverkanirnar voru blóðleysi (88,3%), daufkyrningafæð (86,5%), blóðflagnafæð (67,0%), aukinn alanín amínótransferasi (46,1%), þreyta (43,1%), aukinn aspartat amínótransferasi (42,3%), ógleði (41,4%), minnkuð matarlyst (40,6%) og útbrot (26,4%). Algengustu 3./4. stigs aukaverkanirnar voru daufkyrningafæð (58,6%), blóðflagnafæð (18,3%), blóðleysi (15,7%), lungnabólga (5,0%), millivefslungnabólga (3,4%), aukinn alanín amínótransferasi (3,2%), eitilfrumnafeð (2,8%), útbrot (2,6%) og þreyta (2,2%). Aukaverkanir sem leiddu til dauða komu fram hjá 1,6% sjúklinga. Aukaverkanir sem leiddu til dauða voru millivefslungnabólga (0,60%), mæði (0,40%) og hjartavöðvabólga (0,40%), lungnabólga (0,20%) og blóðkalíumlækkun (0,20%). Af þessum 497 sjúklingum fengu 65,8% tislelizumab lengur en í 6 mánuði og 37,8% lengur en í 12 mánuði.

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem greint er frá í sameinuðu gagnamengi hjá sjúklingum sem fengu Tizveni einlyfjameðferð (n = 1.534) og ásamt krabbameinslyfjameðferð (n = 497) koma fram í töflu 2. Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt líffæraflokkun MedDRA. Innan hvers líffæraflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Skilgreining viðeigandi tíðniflokkunar fyrir hverja aukaverkunin er: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 Aukaverkanir með Tizveni sem einlyfjameðferð (N=1.534) og ásamt krabbameinslyfjameðferð (n = 497)

	Tislelizumab einlyfjameðferð N = 1.534	Tislelizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð n = 497
Aukaverkanir	Tíðniflokkun (Öll stig)	Tíðniflokkun (Öll stig)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Lungnabólga ¹	Algengar*	Mjög algengar*
Blóð og eitlar		
Blóðleysi ²	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðflagnafæð ³	Algengar*	Mjög algengar
Daufkyrningafæð ⁴	Algengar	Mjög algengar
Eitilfrumnafæð ⁵	Algengar	Mjög algengar
Innkirtlar		
Vanvirkni skjaldkirtils ⁶	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofvirkni skjaldkirtils ⁷	Algengar	Mjög algengar
Skjaldkirtilsbólga ⁸	Algengar	Sjaldgæfar
Vanstarfsemi nýrnaheita ⁹	Sjaldgæfar	-
Heiladingulsbólga ¹⁰	Mjög sjaldgæfar	-
Efnaskipti og næring		
Blóðsykurshækkun ¹¹	Algengar	Mjög algengar
Blóðnatríumlækkun ¹²	Algengar	Mjög algengar
Blóðkalíumlækkun ¹³	Algengar	Mjög algengar*
Sykursýki ¹⁴	Sjaldgæfar	Algengar
Taugakerfi		
Guillain-Barré heilkenni	-	Sjaldgæfar
Augu		
Æðahjúpsbólga ¹⁵	Sjaldgæfar	-
Hjarta		
Hjartavöðvabólga ¹⁶	Sjaldgæfar	Algengar*
Gollurshússbólga	Mjög sjaldgæfar	-
Æðar		
Háprýstingur ¹⁷	Algengar	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Hósti	Mjög algengar	Mjög algengar
Mæði	Algengar*	Mjög algengar*
Lungnabólga ¹⁸	Algengar*	Mjög algengar*
Meltingarfæri		
Ógleði	Algengar	Mjög algengar
Niðurgangur ¹⁹	Algengar	Mjög algengar
Munnbólga ²⁰	Algengar	Algengar
Brisbólga ²¹	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Ristilbólga ²²	Sjaldgæfar	Algengar
Lifur og gall		
Lifrabólga ²³	Algengar*	Algengar
Húð og undirhúð		
Útbrot ²⁴	Mjög algengar	Mjög algengar
Kláði	Mjög algengar	Algengar
Veruleg húðviðbrögð ²⁵	Mjög sjaldgæfar	-

Stoðkerfi og bandvefur		
Liðverkur	Algengar	Mjög algengar
Vöðvaverkur	Algengar	Algengar
Vöðvabólga ²⁶	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Liðbólga ²⁷	Sjaldgæfar	Algengar
Nýru og þvagfæri		
Nýrnabólga ²⁸	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Þreyta ²⁹	Mjög algengar	Mjög algengar
Minnkuð matarlyst	Mjög algengar*	Mjög algengar
Rannsóknaniðurstöður		
Aukinn aspartat amínótransferasi	Mjög algengar	Mjög algengar
Aukinn alanín amínótransferasi	Mjög algengar	Mjög algengar
Aukið bilirúbín í blóði ³⁰	Mjög algengar	Mjög algengar
Aukinn alkalískur fosfatasi í blóði	Algengar	Mjög algengar
Aukið kreatínín í blóði	Algengar	Mjög algengar

Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		
Innrennslistengd viðbrögð ³¹	Sjaldgæfar	Algengar
¹ Lungnabólga felur í sér kjörheitin lungnabólga, sýking í neðri öndunarvegi, bakteríusýking í neðri öndunarvegi, bakteriulungnabólga, sveppalungnabólga og lungnabólga af völdum pneumocystis jirovecii.		
² Blóðleysi felur í sér kjörheitin blóðleysi og lækkað hemóglóbín.		
³ Blóðflagnafæð felur í sér kjörheitin blóðflagnafæð og blóðflagnafækkun.		
⁴ Daufkyrningafæð felur í sér kjörheitin daufkyrningafæð og daufkyrningafækkun.		
⁵ Eitilfrumnafæð felur í sér kjörheitin eitilfrumnafæð, eitilfrumnafækkun og minnkað prósentuhlutfall eitilfrumna.		
⁶ Vanvirkni skjaldkirtils felur í sér kjörheitin vanvirkni skjaldkirtils, minnkað gildi óbundins týroxíns, minnkað gildi óbundins tri-iodothyroníns, minnkað gildi tri-iodothyroníns, frumkomin vanvirkni skjaldkirtils og minnkað týroxín.		
⁷ Ofvirkni skjaldkirtils felur í sér kjörheitin ofvirkni skjaldkirtils, minnkað gildi stýrihormóns skjaldkirtils í blóði, aukið gildi óbundins tri-iodothyroníns, aukið gildi óbundins týroxíns, aukið gildi týroxíns og aukið gildi tri-iodothyroníns.		
⁸ Skjaldkirtilsbólga felur í sér kjörheitin skjaldkirtilsbólga, sjálfsnæmisskjaldkirtilsbólga og meðalbráð skjaldkirtilsbólga.		
⁹ Vanstarfsemi nýrnahetta felur í sér kjörheitin vanstarfsemi nýrnahetta og afleidd vanstarfsemi nýrnahetta.		
¹⁰ Heiladingulsbólga felur í sér kjörheitin heiladingulsbólga og heiladingulsskerðing.		
¹¹ Blóðsykurshækkun felur í sér kjörheitin blóðsykurshækkun og aukinn sykur í blóði.		
¹² Blóðnatríumlækkun felur í sér hugtökin blóðnatríumlækkun og minnkað natríum í blóði.		
¹³ Blóðkalíumlækkun felur í sér hugtökin blóðkalíumlækkun og minnkað kalíum í blóði.		
¹⁴ Sykursýki felur í sér kjörheitin sykursýki, sykursýki af tegund 1 og dulin sjálfsnæmissykursýki hjá fullorðnum.		
¹⁵ Æðahjúpsbólga felur í sér kjörheitin æðahjúpsbólga og lithimnubólga.		
¹⁶ Hjartavöðvabólga felur í sér kjörheitin hjartavöðvabólga, ónæmismiðluð hjartavöðvabólga og sjálfsnæmishjartavöðvabólga.		
¹⁷ Háþrýstingur felur í sér hugtökin háþrýstingur, hækkaður blóðþrýstingur og frumkominn háþrýstingur.		
¹⁸ Lungnabólga felur í sér kjörheitin lungnabólga, ónæmismiðlaður lungnasjúkdómur, millivefslungnasjúkdómur og trefjunarlungnabólga.		
¹⁹ Niðurgangur felur í sér kjörheitin niðurgangur og tíðar hægðir.		
²⁰ Munnbólga felur í sér kjörheitin munnbólga, munnsár og munnangur.		
²¹ Brisbólga felur í sér kjörheitin aukinn amýlasi, aukinn lípasi og bráð brisbólga.		
²² Ristilbólga felur í sér kjörheitin ristilbólga og ónæmismiðluð garnar- og ristilbólga.		
²³ Lifrabólga felur í sér kjörheitin lifrabólga, óeðlileg lifrarstarfsemi, ónæmismiðluð lifrabólga og lifrarskemmd og sjálfsnæmislifrabólga.		
²⁴ Útbrot felur í sér kjörheitin útbrot, dröfnuörðuútbrot, exem, roðaútbrot, húðbólga, ofnæmishúðbólga, örðuútbrot, ofsakláði, hörundsroði, húðflögnun, lyfjaútbrot, dröfnuútbrot, psoriasis, graftarútbrot, örtulík húðbólga, kláðaútbrot, hornlagsskæningur, húðbólga á höndum, ónæmismiðluð húðbólga, útbrot tengd hársökkjum, bráður daufkyrningahúðsjúkdómur með hita, þrimlaroði og blóðrusóttarlíki.		
²⁵ Veruleg húðviðbrögð m.a. regnbogaroði.		
²⁶ Vöðvabólga felur í sér kjörheitin vöðvabólga og ónæmismiðluð vöðvabólga.		
²⁷ Liðbólga felur í sér kjörheitin liðbólga og ónæmismiðluð liðbólga.		
²⁸ Nýrnabólga felur í sér kjörheitin nýrnabólga, staðbundið geiraskipt gauklahersli og ónæmismiðluð nýrnabólga.		
²⁹ Þreyta felur í sér kjörheitin þreyta, þröttleysi, lasleiki og svefnhöfgi.		
³⁰ Aukið bilirúbín í blóði felur í sér kjörheitin aukið bilirúbín í blóði, aukið tengt bilirúbín í blóði, aukið ótengt bilirúbín í blóði og gallrauðadreyri.		
³¹ Innrennslistengd viðbrögð fela í sér kjörheitin innrennslistengd viðbrögð og innrennslistengd ofnæmisviðbrögð.		

*m.a. banvæn tilvik

Lýsing á völdum aukaverkunum

Upplýsingarnar hér á eftir endurspeglar gögn um verulegar aukaverkanir tislelizumabs sem einlyfjameðferðar í klínískum rannsóknum. Nánari lýsing er á verulegum aukaverkunum tislelizumabs þegar það er gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð ef klínískur munur sem skiptir máli kemur fram við samanburð á tislelizumab einlyfjameðferð.

Ónæmistengd lungnabólga

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab einlyfjameðferð kom ónæmistengd millivefslungnabólga fram hjá 4,3% sjúklinga m.a. 1. stigs (0,3%), 2. stigs (2,0%), 3. stigs (1,5%), 4. stigs (0,3%) og 5. stigs (0,2%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 3,2 mánuðir (á bilinu: 1,0 dagur til 16,5 mánuðir) og miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 6,1 mánuður (á bilinu: 1,0+ dagur til 22,8+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik voru yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 1,8% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 1,8% sjúklinga. Millivefslungnabólga gekk til baka hjá 45,5% sjúklinga.

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumabi einlyfjameðferð var millivefslungnabólga algengari hjá þeim sjúklingum sem höfðu sögu um fyrri geislun á brjóstakassa (6,3%) en sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið geislun á brjóstakassa (2,8%).

Millivefslungnabólga kom fyrir hjá 9,1% sjúklinga sem voru með lungnakrabbamein sem ekki var smáfrumukrabbamein og fengu meðferð með tislelizumabi ásamt krabbameinslyfi. Hjá sjúklingum sem voru með lungnakrabbamein sem ekki var smáfrumukrabbamein og fengu tislelizumab einlyfjameðferð kom millivefslungnabólga fyrir hjá 6,0% sjúklinga.

Ónæmistengd lifrabólga

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab einlyfjameðferð kom ónæmistengd lifrabólga fram hjá 1,7% sjúklinga m.a. 1. stigs (0,1%), 2. stigs (0,5%), 3. stigs (0,9%), 4. stigs (0,1%) og 5. stigs (0,1%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 31,0 dagar (á bilinu: 8,0 dagar til 13,1 mánuður) og miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 2,0 mánuðir (á bilinu: 1,0 dagur til 37,9+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik var yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,4% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 1,0% sjúklinga vegna ónæmistengdrar lifrabólgu. Lifrabólga gekk til baka hjá 50,0% sjúklinga.

Ónæmistengdar aukaverkanir í húð

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab einlyfjameðferð komu ónæmistengdar aukaverkanir í húð fram hjá 1,8% sjúklinga m.a. 1. stigs (0,4%), 2. stigs (0,8%), 3. stigs (0,3%) og 4. stigs (0,3%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 2,5 mánuðir (á bilinu: 7,0 dagar til 11,6 mánuðir). Miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 11,2 mánuðir (á bilinu: 4,0 dagar til 34,0+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik voru yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,3% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,5% sjúklinga. Aukaverkanir í húð gengu til baka hjá 51,9% sjúklinga.

Ónæmistengd ristilbólga

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab einlyfjameðferð kom ónæmistengd ristilbólga fram hjá 0,7% sjúklinga m.a. 2. stigs (0,6%) og 3. stigs (0,1%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 6,0 mánuðir (á bilinu: 12,0 dagar til 14,4 mánuðir) og miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 28,0 dagar (á bilinu: 9,0 dagar til 3,6 mánuðir). Meðferð með tislelizumabi var ekki hætt fyrir fullt og allt hjá neinum sjúklingi og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,6% sjúklinga. Ristilbólga gekk til baka hjá 81,8% sjúklinga.

Ónæmistengd vöðvabólga/rákvöðvalýsa

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab einlyfjameðferð kom ónæmistengd vöðvabólga/rákvöðvalýsa fram hjá 0,9% sjúklinga m.a. 1. stigs (0,2%), 2. stigs (0,3%), 3. stigs (0,3%) og 4. stigs (0,1%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 1,8 mánuðir (á bilinu: 15,0 dagar til 17,6 mánuðir) og miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 2,1 mánuður (á bilinu: 5,0 dagar til 11,2+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik voru yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,2% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,7% sjúklinga. Vöðvabólga/rákvöðvalýsa gekk til baka hjá 57,1% sjúklinga.

Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Skjaldkirtilsraskanir

Vanvirkni skjaldkirtils:

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab einlyfjameðferð kom vanvirkni skjaldkirtils fram hjá 7,6% sjúklinga m.a. 1. stigs (1,4%), 2. stigs (6,1%) og 4. stigs (0,1%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 3,7 mánuðir (á bilinu: 0 dagar til 16,6 mánuðir). Miðgildi tímalengdar frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 15,2 mánuðir (á bilinu: 12,0 dagar til 28,6+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik var yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Í engu tilviki var meðferð með tislelizumabi hætt fyrir fullt og allt og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,4% sjúklinga. Vanvirkni skjaldkirtils gekk til baka hjá 31,9% sjúklinga.

Ofvirkni skjaldkirtils:

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab einlyfjameðferð kom ofvirkni skjaldkirtils fram hjá 0,3% sjúklinga m.a. 1. stigs (0,1%) og 2. stigs (0,3%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 31,0 dagar (á bilinu: 19,0 dagar til 14,5 mánuðir). Miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 1,4 mánuðir (á bilinu: 22,0 dagar til 4,0+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik var yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,1% sjúklinga og hlé var ekki gert á meðferð með tislelizumabi hjá neinum sjúklingi. Ofvirkni skjaldkirtils gekk til baka hjá 80,0% sjúklinga.

Skjaldkirtilsbólga:

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab einlyfjameðferð kom skjaldkirtilsbólga fram hjá 0,8% sjúklinga m.a. 1. stigs (0,2%) og 2. stigs (0,6%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 2,0 mánuðir (á bilinu: 20,0 dagar til 20,6 mánuðir). Ekki var hægt að meta miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð samkvæmt fyrirbyggjandi gögnum (á bilinu: 22,0 dagar til 23,1+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik var yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Í engu tilviki var meðferð með tislelizumabi hætt fyrir fullt og allt og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,1% sjúklinga. Skjaldkirtilsbólga gekk til baka hjá 16,7% sjúklinga.

Vanstarfsemi nýrnahetta

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab einlyfjameðferð kom vanstarfsemi nýrnahetta fram hjá 0,3% sjúklinga m.a. 2. stigs (0,1%), 3. stigs (0,1%) og 4. stigs (0,1%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 3,1 mánuður (á bilinu: 1,3 mánuðir til 11,6 mánuðir). Ekki var hægt að meta miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð samkvæmt fyrirbyggjandi upplýsingum (á bilinu: 1 mánuður til 6,5+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik var yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Í engu tilviki var meðferð með tislelizumabi hætt fyrir fullt og allt og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,2% sjúklinga. Vanstarfsemi nýrnahetta gekk til baka hjá 25,0% sjúklinga.

Heiladingulsbólga

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab einlyfjameðferð kom heiladingulsbrestur (2. stigs) fram hjá 0,1% sjúklinga.

Sykursýki af tegund 1

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab einlyfjameðferð kom sykursýki af tegund 1 fram hjá 0,4% sjúklinga m.a. 1. stigs (0,1%) og 3. stigs (0,3%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 2,5 mánuðir (á bilinu: 33,0 dagar til 13,8 mánuðir). Ekki var hægt að meta miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð samkvæmt fyrirbyggjandi gögnum (á bilinu: 4,0 dagar til 19,9+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik var yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,1% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,1% sjúklinga. Sykursýki af tegund 1 gekk til baka hjá 16,7% sjúklinga.

Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab einlyfjameðferð komu ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna fram hjá 0,7% sjúklinga m.a. 2. stigs (0,3%), 3. stigs (0,2%) 4. stigs (0,1%) og 5. stigs (0,1%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 1,2 mánuðir (á bilinu: 3,0 dagar til 5,7 mánuðir). Miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 1,9 mánuðir (á bilinu: 3,0+ dagar til 16,2+ mánuðir). + táknar að mæling sé takmörkuð og tilvik var yfirstandandi þegar greiningin var gerð. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,3% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,3% sjúklinga. Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna gekk til baka hjá 50,0% sjúklinga.

Ónæmistengd hjartavöðvabólga

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab einlyfjameðferð kom ónæmistengd hjartavöðvabólga fram hjá 0,4% sjúklinga m.a. 1. stigs (0,1%), 2. stigs (0,1%), 3. stigs (0,2%) og 4. stigs (0,1%) tilvik.

Miðgildi tíma frá fyrsta skammti og fram að tilviki var 1,6 mánuðir (á bilinu: 14,0 dagar til 6,1 mánuður) og miðgildi frá því aukaverkunin kom fram og þar til hjöðnun varð var 5,1 mánuður (á bilinu: 4,0 dagar til 7,6 mánuðir). Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,3% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,2% sjúklinga. Hjartavöðvabólga gekk til baka hjá 57,1% sjúklinga.

Hjartavöðvabólga kom fyrir hjá 1,4% sjúklinga sem fengu meðferð með tislelizumabi ásamt krabbameinslyfi, þ.m.t. á 5. stigi (0,4%).

Innrennslistengd viðbrögð

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab einlyfjameðferð komu innrennslistengd viðbrögð fram hjá 3,5% sjúklinga m.a. 3. stigs (0,3%) tilvik. Meðferð með tislelizumabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,1% sjúklinga og hlé var gert á meðferð með tislelizumabi hjá 0,5% sjúklinga.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab einlyfjameðferð var hlutfall sjúklinga þar sem breyting varð á rannsóknaniðurstöðum í 3. eða 4. stigs frá upphafsgildi eftirfarandi: aukið hemóglóbín hjá 0,1%, minnkað hemóglóbín hjá 4,4%, fækkun hvítkorna hjá 0,9%, fækkun eítílfrumna hjá 8,5%, fjölgun eítílfrumna hjá 0,07%, fækkun daufkyrninga hjá 1,7%, fækkun blóðflagna hjá 1,1%, aukinn alanín amínótransferasi hjá 2,0%, minnkað albúmín hjá 0,4%, aukinn alkalískur fosfatasi hjá 2,3%, aukinn aspartat amínótransferasi hjá 3,2%, aukið bilirúbín hjá 2,2%, aukinn kreatínínasi hjá 2,0%, aukið kreatínín hjá 0,9%, aukið kalíum hjá 0,9%, minnkað kalíum hjá 2,2%, aukið natríum hjá 0,1% og minnkað natríum hjá 5,7%.

Hjá sjúklingum sem fengu tislelizumab ásamt krabbameinslyfjameðferð var hlutfall sjúklinga þar sem breyting varð á rannsóknaniðurstöðum í 3. eða 4. stigs frá upphafsgildi eftirfarandi: minnkað hemóglóbín hjá 14,2%, fækkun hvítkorna hjá 17,3%, fækkun daufkyrninga hjá 41,2%, fækkun blóðflagna hjá 4,6%, aukinn alanín aminótransferasi hjá 3,1%, aukinn alkalískur fosfátasi hjá 0,9%, aukinn aspartat aminótransferasi hjá 2,6%, aukið bilirúbín hjá 0,6%, aukinn kreatínín hjá 1,6%, aukið kreatínín hjá 2,5%, aukið kalíum hjá 2,8%, minnkað kalíum hjá 10,2%, aukið natríum hjá 0,6% og minnkað natríum hjá 18,9%.

Mótefnamyndun

Hjá 1.916 sjúklingum þar sem hægt var að mæla mótefni gegn lyfinu (ADA) við ráðlagðan 200 mg skammt á 3 vikna fresti voru 18,3% sjúklinga ADA jákvæðir, og hlutleysandi mótefni greindust hjá 0,9% sjúklinga. Þýðisgreining á lyfjahlvörfum sýndi að staða ADA væri tölfræðilega marktæk breyta fyrir úthreinsun, en ADA vegna meðferðarinnar gagnvart tislelizumabi virðist ekki hafa klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf eða verkun.

Hjá sjúklingum þar sem hægt var að mæla mótefni gegn lyfinu sást eftirfarandi tíðni aukaverkana hjá þeim sem voru mótefnajákvæðir samanborið við þá sem voru mótefnaneikvæðir, talið upp í sömu röð: aukaverkanir ≥ 3 . stigs komu fyrir hjá 50,9% samanborið við 39,3%; alvarlegar aukaverkanir hjá 37,1% samanborið við 29,7% og aukaverkanir sem urðu til þess að meðferð var hætt hjá 10,8% samanborið við 10,2%: (fyrir einlyfjameðferð); aukaverkanir ≥ 3 . stigs komu fyrir hjá 85,6% samanborið við 78,2%, alvarlegar aukaverkanir hjá 45,9% samanborið við 38,2% og aukaverkanir sem urðu til þess að meðferð var hætt hjá 13,5% samanborið við 13,3% (fyrir samsetta meðferð). Sjúklingar sem mynduðu mótefni gegn lyfinu meðan á meðferð stóð voru almennt með lélegra heilsufar og verri sjúkdóm í upphafi sem getur truflað túlkun á greiningu á öryggi. Fyrirliggjandi gögn eru ekki fullnægjandi til að draga óyggjandi ályktanir um mögulegt mynstur aukaverkana.

Aldraðir

Enginn heildarmunur kom fram á öryggi tislelizumab einlyfjameðferðar hjá sjúklingum <65 ára og sjúklinginum á aldrinum 65 til 74 ára. Upplýsingar um sjúklinga 75 ára og eldri eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga einhverjar ályktanir hjá þessum hóp.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun tislelizumabs. Við ofskömmun á að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi einkenameðferð tafarlaust.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: L01FF09

Verkunarháttur

Tislelizumab er mannaaðlagað immúnóglóbúlín G4 (IgG4) afbrigði einstofna mótefna gegn PD-1 sem binst utanfrumuhneppi manna PD-1. Það samkeppnisblokkar bindingu PD-L1 og PD-L2 og blokkar þannig PD-1 miðluðu neikvæðu boði og eykur virkni T frumna í *in vitro* greiningu sem byggð er á frumum.

Verkun og öryggi

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Fyrstavalsmeðferð við lungnakrabbameini sem hvorki er af smáfrumu- né flöguþekjurgerð: BGB-A317-304

BGB-A317-304 var a slembuð, opin fjölsetra 3. stigs rannsókn á verkun og öryggi tislelizumabs ásamt platínu-pemetrexedi samanborið við platínu-pemetrexed eitt og sér sem fyrstavalsmeðferð hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið lungnakrabbamein sem hvorki er af smáfrumu- né flöguþekjurgerð og hafa ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður og hvorki brott nám með skurðaðgerð né krabbameinslyfjameðferð með platinulyfi og geislameðferð hentaði, eða með lungnakrabbamein sem hvorki er af smáfrumu- né flöguþekjurgerð en með meinvörpum.

Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir sem voru með virk meinvörp í heila eða innanskúms, þekktar EGFR stökkbreytingar eða ALK tilfærslur sem eru næmar fyrir tiltækri markvissri hamlandi meðferð, virkan sjálfsnæmissjúkdóm, eða sjúkdóm sem krefst altækra meðferðar með barksterum (>10 mg prednisón daglega eða jafngildi þess) eða annarri ónæmisbælandi meðferð.

Alls var 334 sjúklingum slembiraðað (2:1) og fengu tislelizumab 200 mg ásamt pemetrexedi 500 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. eða cisplatin 75 mg/m² (T+PP hópur, n = 223) eða pemetrexed 500 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. eða cisplatin 75 mg/m² (PP hópur, n = 111). Val platínu (cisplatin eða carboplatin) var samkvæmt ákvörðun rannsakanda.

Meðferð var gefin í 3 vikna lotum. Eftir 4, 5 eða 6 lotur krabbameinslyfjameðferðar eða gjöf tislelizumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð samkvæmt ákvörðun rannsakanda, fengu sjúklingar í T+PP hópnunum tislelizumab 200 mg ásamt pemetrexedi 500 mg/m² í 3 vikna lotum þar til sjúkdómur ágerðist eða eiturvekanir urðu óásættanlegar, sjúklingar í PP hópnunum fengu pemetrexed 500 mg/m² eitt og sér þar til sjúkdómur ágerðist eða eiturvekanir urðu óásættanlegar, og þeir sjúklingar með sjúkdómsframgang samkvæmt staðfestingu IRC (Independent Review Committee) fengu kost á að skipta yfir í tislelizumab einlyfjameðferð í 3 vikna lotum.

Slembiröðun var lagskipt eftir PD-L1 tjáningu í æxlisfrumum (TC) (<1%, og 1% til 49%, og ≥50%) og sjúkdómsstigi (IIIB og IV), flokkun samkvæmt 7. útgáfu handbókar um stigun krabbameins frá AJCC (American Joint Committee on Cancer). PD-L1 tjáning var metin í miðlægrri rannsóknastofu með notkun Ventana PD-L1 (SP263) greiningar á PD-L1 litun æxlisfrumna. Æxli var metið á 6 vikna fresti fyrstu 6 mánuðina, á 9 vikna fresti í aðra 6 mánuði og síðan á 12 vikna fresti.

Upphafseinkenni sjúklinga í rannsókn BGB-A317-304 voru: miðgildi aldurs 61 ár (á bilinu: 25 til 75), 29% voru 65 ára eða eldri; 74% voru karlar; 100% voru asískir (allir teknir inn í Kína); 23,4% voru með ECOG færnistig 0 og 76,6% með ECOG færnistig 1; 18,3% voru með sjúkdómsstig IIIB; 26,6% með óþekkta ALK umröðun og 73,4% með neikvæða ALK umröðun; 36,2% höfðu aldrei reykt; 5,4% voru með meinvörp í heila. Jafnvægi var á milli meðferðarhópa með tilliti til aldurs, kyns, ECOG færnistigs, stigunar, reykinga, PD-L1 TC stiga og fyrri krabbameinsmeðferða.

Aðalverkunarendapunktur var lifun án versunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt RECIST v1.1 metið af IRC í greiningu hjá þeim sem til stóð að meðhöndla (ITT). Aukaendapunktur verkunar voru m.a. heildarlifun (OS), hlutlæg svörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DoR) samkvæmt IRC og samkvæmt rannsakanda.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var náð við milligreiningu (lokadagsetning gagnasöfnunar 23. janúar 2020 og miðgildi eftirfylgni rannsóknarinnar var 9,8 mánuðir) sem sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til PFS hjá T+PP samanborið við PP. Lagskipt áhættuhlutfall var 0,65 (95% CI: 0,47; 0,91; p = 0,0054 með miðgildi PFS 9,7 mánuðir hjá T+PP og 7,6 mánuðir hjá PP.

Niðurstöður verkunar lokagreiningarinnar (lokadagsetning gagnasöfnunar 26. október 2020 og miðgildi eftirfylgni rannsóknarinnar var 16,1 mánuður) voru í samræmi við niðurstöður milligreiningarinnar.

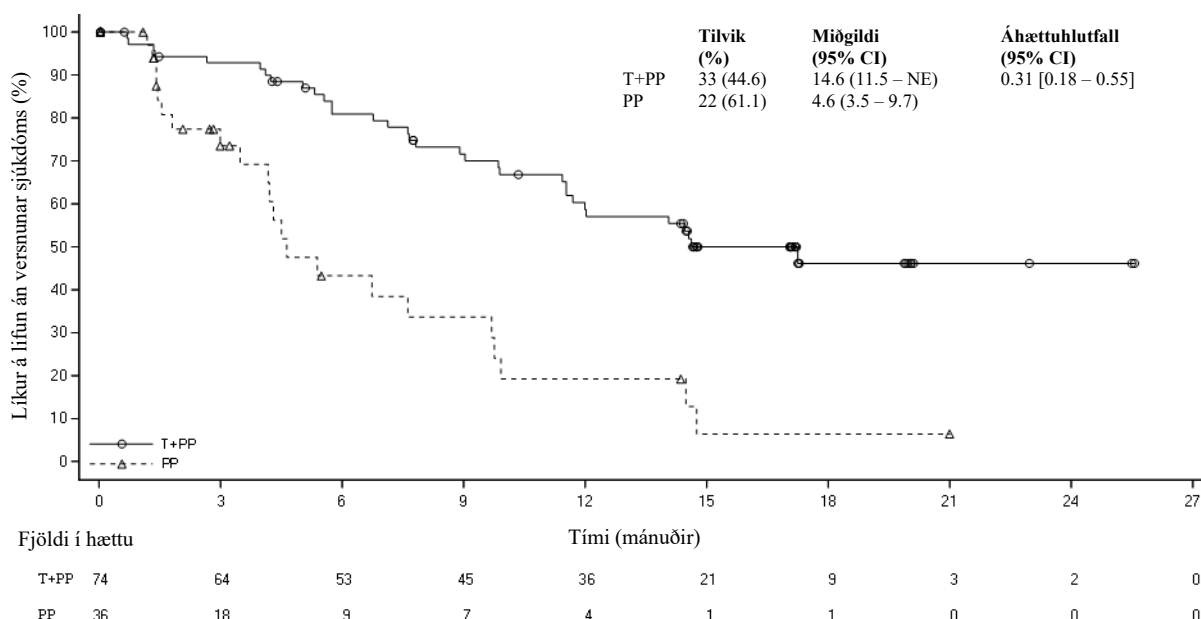
Á meðal 334 sjúklinga í rannsókn BGB-A317-304, voru 110 (33%) sjúklingar með æxlisfrumur þar sem tjáning PD-L1 var $\geq 50\%$. Af þeim voru 74 sjúklingar í hópnum sem fékk tislelizumab ásamt krabbameinslyfi og 36 sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt krabbameinslyfi. Verkunarniðurstöður fyrir sjúklingana sem voru með æxlisfrumur þar sem tjáning PD-L1 var $\geq 50\%$. úr lokagreiningunni eru sýndar í töflu 3 og á Kaplan-Meier grafi fyrir lifun án versnunar á mynd 1 og fyrir heildarlifun á mynd 2.

Tafla 3 Verkunarniðurstöður í BGB-A317-304 hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu $\geq 50\%$

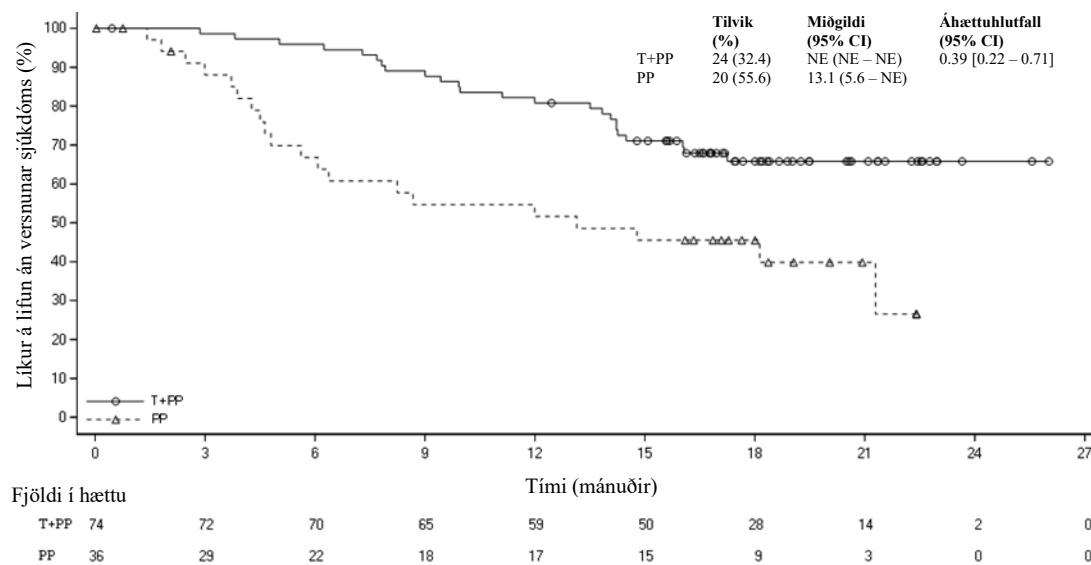
Endapunktur	Tislelizumab + pemetrexed + platína (N =74)	Pemetrexed + platína (N = 36)
PFS		
Tilvik, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Miðgildi PFS (mánuðir) (95% CI)	14,6 (11,5; NE)	4,6 (3,5; 9,7)
Lagskipt áhættuhlutfall ^a (95% CI)	0,31 (0,18; 0,55)	
OS		
Dauðsföll, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Miðgildi OS (mánuðir) (95% CI)	NE (NE; NE)	13,1 (5,6; NE)
Lagskipt áhættuhlutfall ^a (95% CI)	0,39 (0,22; 0,71)	
Besta heildarsvörun, n (%)^b		
ORR^b, n (%)	52 (70,3)	11 (30,6)
95% CI ^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		
Miðgildi DoR (mánuðir) (95% CI)	NE (13,2; NE)	8,5 (3,3; NE)

PFS = lifun án versnunar sjúkdóms; CI = öryggisbil; OS = heildarlifun; ORR = hlutlæg svörunartíðni; CR = full svörun; PR = hlutasvörun; DoR = lengd svörunar; NE = ekki hægt að meta.
 Miðgildi var metið samkvæmt Kaplan-Meier aðferð með 95% öryggisbili metið samkvæmt aðferð Brookmeyer og Crowley.
^a Áhættuhlutfall var metið út frá lagskiptu Cox líkani með pemetrexed+platínu hóp sem viðmið og lagskipt eftir sjúkdómsstigi (IIIB samanborið við IV).
^b PFS var byggt á IRC mati og ORR/DoR var byggt á staðfestri svörun samkvæmt IRC.
^c 95% CI var reiknað út samkvæmt Clopper-Pearson aðferð.

Mynd 1 Kaplan-Meier graf yfir PFS í BGB-A317-304 hjá sjúklingum með PD-L1 $\geq 50\%$



Mynd 2 Kaplan-Meier graf af OS í BGB-A317-304 hjá sjúklingum með PD-L1 ≥50%



Fyrstavalsmeðferð við lungnakrabbameini af flöguþekjurgerð, sem ekki er af smáfrumurgerð: BGB-A317-307

BGB-A317-307 var slembuð, opin fjölsetra III. stigs rannsókn á verkun og öryggi tislelizumabs í samsettri meðferð með paclitaxeli ásamt carboplatíni eða nab-paclitaxeli ásamt carboplatíni í samanburði við paclitaxel ásamt carboplatíni eingöngu sem fyrstavalsmeðferð hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein af flöguþekjurgerð, sem ekki er af smáfrumurgerð og höfðu ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður og hvorki brotnám með skurðaðgerð né krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi og geislameðferð hentaði, eða með lungnakrabbamein af flöguþekjurgerð, sem ekki er af smáfrumurgerð en með meinvörpum.

Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir sem voru með virk meinvörp í heila eða innanskúms, þekktar EGFR stökkbreytingar eða ALK tilfærslur sem eru næmar fyrir tiltækri markvissri hamlandi meðferð, virkan sjálfsnæmissjúkdóm, eða sjúkdóm sem krefst altækra meðferðar með barksterum (>10 mg prednisón daglega eða jafngildi þess) eða annarri ónæmisbælandi meðferð.

Alls var 360 sjúklingum slembiraðað (1:1:1) og fengu tislelizumab 200 mg ásamt paclitaxel 175 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. (T+PC hópur, n = 120), eða tislelizumab 200 mg ásamt nab-paclitaxel 100 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. (T+nPC hópur, n = 119), eða paclitaxel 175 mg/m² og carboplatin AUC 5 mg/ml/mín. (PC hópur, n = 121).

Meðferðin var gefin í 3 vikna lotum þar til sjúklingurinn hafði lokið 4 til 6 lotum af krabbameinslyfjameðferð eða tislelizumabi ásamt krabbameinslyfjameðferð samkvæmt ákvörðun rannsakanda. Sjúklingar í T+nPC og T+PC hópnum fengu tislelizumab þar til sjúkdómur ágerðist eða eitruverkanir urðu óásættanlegar. Sjúklingum í PC hópnum þar sem sjúkdómur ágerðist var gefinn kostur á að skipta yfir í tislelizumab einlyfjameðferð í 3 vikna lotum.

Slembiröðun var lagskipt eftir PD-L1 tjáningu í æxlisfrumum (TC) (<1%, og 1% til 49%, og ≥50%) og æxlisstigi (IIIB og IV) samkvæmt 7. útgáfu handbókar um stigun krabbameins frá AJCC (American Joint Committee on Cancer). PD-L1 tjáning var metin í miðlægri rannsóknastofu með notkun Ventana PD-L1 (SP263) greiningar á PD-L1 litun á æxlisfrumum. Æxli var metið á 6 vikna fresti fyrstu 6 mánuðina, síðan á 9 vikna fresti út fyrsta árið og síðan á 12 vikna fresti þar til sjúkdómur ágerðist.

Upphafseinkenni þátttakenda í rannsókninni voru: miðgildi aldurs 62,0 ár (á bilinu: 34 til 74), 35,3% voru 65 ára eða eldri; 91,7% voru karlar; 100% voru asiskir (allir teknir inn í Kína), 23,6% voru með ECOG færnistig 0 og 76,4% með ECOG færnistig 1; 33,9% voru með stig IIIB og 66,1% með stig IV við upphaf; 16,4% höfðu aldrei reykt; 38,3% voru með PD-L1 TC stig <1%, 25,3% með PD-L1 TC stig ≥1% og ≤49%, 34,7% voru með PD-L1 TC stig ≥50%. Jafnvægi var á milli meðferðarhópanna með tilliti til aldurs, kyns, ECOG færnistigs, stigunar, reykinga, PD-L1 TC stiga og fyrri krabbameinsmeðferða.

Aðalendapunktur verkunar var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) metið af IRC samkvæmt RECIST v1.1 í greiningu á ITT hjá þeim sem átti síðan að prófa í hópunum T+PC miðað við PC og hópunum T+nPC miðað við PC. Aukaendapunktur verkunar voru m.a. heildarlifun (OS), hlutlæg svörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DoR) samkvæmt IRC og samkvæmt rannsakanda.

Aðalendapunkti rannsóknarinnar var náð við milligreiningu (lokadagsetning gagnasöfnunar 6. des. 2019 og miðgildi eftirfylgni rannsóknarinnar var 8,4 mánuðir) sem sýnir fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til PFS með tislelizumabi ásamt paclitaxeli og carboplatini (T+PC hópur) og tislelizumabi ásamt nab-paclitaxeli og carboplatini (T+nPC hópur) samanborið við paclitaxel og carboplatin eingöngu (PC hópur). Lagskipta áhættuhlutfallið (T+PC hópurinn samanborið við PC hópinn) var 0,48 (95% CI: 0,34; 0,69; p <0,0001). Lagskipta áhættuhlutfallið (T+nPC hópurinn samanborið við PC hópinn) var 0,45 (95% CI: 0,32; 0,64; p <0,0001). Miðgildi PFS var 7,6 mánuðir í T+PC hópnum, 7,6 mánuðir í T+nPC hópnum og 5,4 mánuðir í PC hópnum.

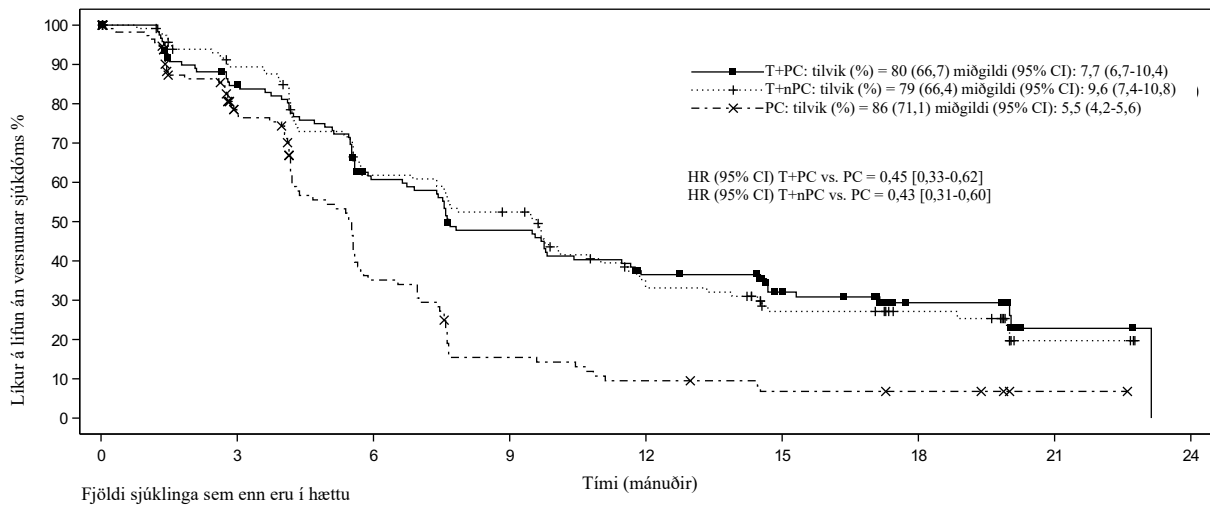
Lokagreiningin (lokadagsetning gagnasöfnunar 30. sept. 2020 og miðgildi eftirfylgni rannsóknarinnar var 16,7 mánuðir) sýndi niðurstöður sem voru í samræmi við niðurstöður milligreiningarinnar. Verkunarniðurstöður fyrir lokagreininguna eru í töflu 4, mynd 3 og mynd 4.

Tafla 4 Verkunarniðurstöður í BGB-A317-307

Endapunktur	Tislelizumab + paclitaxel + carboplatin (n = 120)	Tislelizumab + nab-paclitaxel + carboplatin (n = 119)	Paclitaxel + carboplatin (n = 121)
PFS			
Tilvik, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Miðgildi PFS (mánuðir) (95% CI)	7,7 (6,7; 10,4)	9,6 (7,4; 10,8)	5,5 (4,2; 5,6)
Lagskipt áhættuhlutfall ^a (95% CI)	0,45 (0,33; 0,62)	0,43 (0,31; 0,60)	-
OS			
Dauðsföll, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Miðgildi OS (mánuðir) (95% CI)	22,8 (19,1; NE)	NE (18,6; NE)	20,2 (16,0; NE)
Lagskipt áhættuhlutfall (95% CI)	0,68 (0,45; 1,01)	0,75 (0,50; 1,12)	-
ORR^b			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95% CI	(52,4; 70,4)	(52,8; 70,9)	(28,6; 46,4)
CR, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
PR, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
DoR^b			
Miðgildi DoR (mánuðir) (95% CI)	13,2 (7,85; 18,79)	10,4 (8,34; 17,15)	4,8 (4,04; 5,72)
PFS = lifun án versnunar sjúkdóms; CI = öryggisbil; OR = heildarlifun; ORR = hlutlæg svörunartíðni; CR = full svörun; PR = hlutasvörun; DoR = lengd svörunar; NE = ekki hægt að meta.			
^a Lagskipt eftir lagskiptingarþáttum: sjúkdómsstig (IIIB og IV) og PD-L1 tjáning í æxlisfrumu (≥50% TC, og 1% til 49% TC, og <1% TC).			
^b PFS var byggt á IRC mati og ORR/DoR var byggt á staðfestri svörun samkvæmt IRC			

Mynd 3 Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms í BGB-A317-307 samkvæmt IRC

T+PC hópur samanborið við T+nPC hópur samanborið við PC hópur

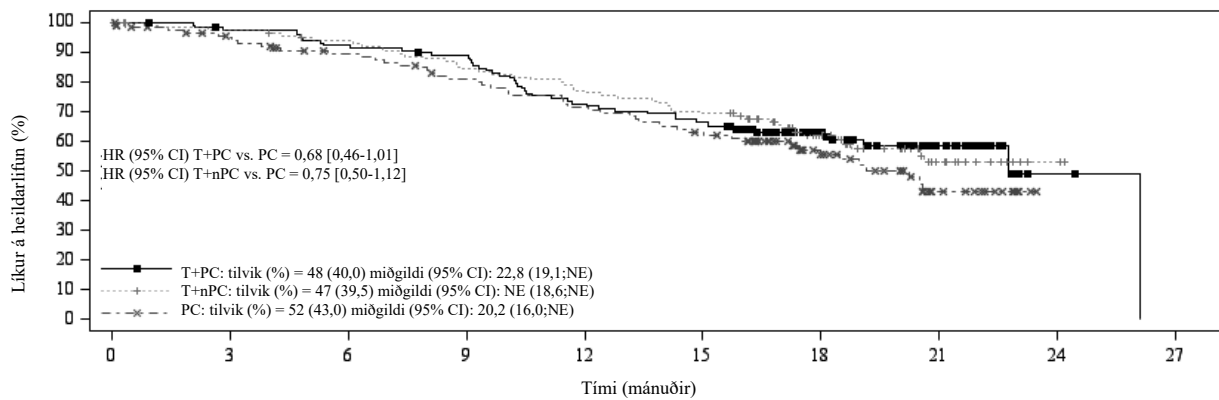


Tími	0	3	6	9	12	15	18	21	24
T+PC	120	97	66	51	37	27	13	2	0
T+nPC	119	99	66	55	31	20	15	3	0
PC	121	74	31	13	8	5	4	1	0

CI = Öryggisbil; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatin; PC = paclitaxel+carboplatin.

Mynd 4 Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun í rannsókn BGB-A317-307

T+PC hópur samanborið við T+nPC hópur samanborið við PC hópur



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

CI = Öryggisbil; T+PC = tislelizumab+paclitaxel+carboplatin; T+nPC = tislelizumab+nab-paclitaxel+carboplatin; PC = paclitaxel+carboplatin; NE = Ekki hægt að meta.

Greiningar á undirhóp sýndu fram á meðferðaráhrif sem voru í samræmi við PFS og yfirleitt var samræmi á meðferðaráhrifum hjá aðalundirhópum lýðfræðilegra þátta og forspárþátta m.a. PD-L1 tjáningar <1%, 1 til 49% og ≥50% og sjúkdómsstig IIIB og IV:

- hjá T+PC með áhættuhlutfall (HR) fyrir PFS 0,57 (95% CI, HR = 0,34; 0,94) fyrir PD-L1 <1%, 0,40 (95% CI, HR = 0,21; 0,76) fyrir 1 til 49% og 0,44 (95% CI, HR = 0,26; 0,75) fyrir ≥50%
- hjá T+nPC með HR fyrir PFS 0,65 (95% CI, HR = 0,40; 1,06) fyrir PD-L1 <1%, 0,40 (95% CI, HR = 0,22; 0,74) fyrir 1 til 49% og 0,33 (95% CI; HR = 0,18; 0,59) fyrir ≥50%.

Annarsvalsmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð: BGB-A317-303

BGB-A317-303 var slembuð, opin fjölsetra III. stigs rannsókn þar sem gerður var samanburður á verkun og öryggi tislelizumabs og docetaxels hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (flöguþekju eða annað en flöguþekju) eða með meinvörpum, þar sem sjúkdómur hafði ágerst meðan á meðferð með platínu stóð eða að henni lokinni.

Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir sem voru með þekkta EGFR stökkbreytingu eða ALK umröðun, höfðu fengið meðferð með PD-(L)1 hemli eða CTLA-4 hemli, voru með virkan sjálfsnæmissjúkdóm, eða sjúkdóm sem krefst altækra meðferðar annaðhvort með barksterum (>10 mg daglega af prednisóni eða jafngildi þess) eða annarri ónæmisbælandi meðferð.

Alls var 805 sjúklingum slembiraðað (2:1) og fengu tislelizumab 200 mg í bláæð á 3 vikna fresti (n = 535) eða docetaxel 75 mg/m² í bláæð á 3 vikna fresti (n = 270). Slembiröðun var lagskipt eftir vefjagerð (flöguþekju og annað en flöguþekju), meðferðavali (annarsvals- og þriðjavalmeðferð), og PD-L1 tjáning í æxlisfrumum (TC) (≥25% og <25%). Gjöf docetaxel og tislelizumab var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist metið af rannsakanda samkvæmt RECIST v1.1 eða eiturvekanir urðu óásættanlegar. PD-L1 tjáning var metin í miðlægni rannsóknastofu með notkun Ventana PD-L1 (SP263) greiningar á PD-L1 litun í æxlisfrumum. Æxli var metið á 9 vikna fresti í 52 vikur eftir slembiröðun og haldið áfram á 12 vikna fresti. Fylgst var með lifun á 3 mánaða fresti eftir að rannsóknarmeðferð var lokið.

Upphafseinkenni þátttakenda í rannsókninni voru: miðgildi aldurs 61 ár (á bilinu: 28 til 88), 32,4% voru 65 ára eða eldri, 3,2% voru 75 ára eða eldri; 77,3% voru karlar; 17,0% voru hvítir og 79,9% voru asískir; 20,6% voru með ECOG færnistig 0 og 79,4% með ECOG færnistig 1; 85,5% voru með sjúkdóm með meinvörpum; 30,3% höfðu aldrei reykt; 46,0% voru með flöguþekjuvefjagerð og 54,0% aðra vefjagerð; 65,8% voru með EGFR af villigerð og 34% með óþekkta stöðu; 46,1% voru með ALK af villigerð og 53,9% með óþekkta stöðu; 7,1% hafði fengið meðferð vegna meinvarpa í heila.

57,0% sjúklinga voru með PD-L1 TC stig <25% og 42,5% voru með PD-L1 TC stig ≥25%. Allir sjúklingar höfðu fengið tvílyfjameðferð sem byggist á platínu: 84,7% sjúklinga höfðu fengið eina meðferð áður, 15,3% höfðu fengið tvær meðferðir áður.

Tveir aðalendapunktur verkunar voru OS hjá ITT greiningarþýði og PD-L1 TC stig ≥25% greiningarþýði. Aðrir endapunktur verkunar voru m.a. mat rannsakanda á PFS, ORR og DoR.

Í BGB-A317-303 var báðum tveimur aðalendapunktunum náð fyrir OS hjá greiningarþýðum ITT og PD-L1 ≥25%. Í fyrirframskilgreindri milligreiningu (lokadagsetning gagnasöfnunar 10. ágúst 2020 með miðgildi eftirfylgni 11,7 mánuðir) komu tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til OS fram hjá ITT þýði. Niðurstöður voru hagstæðari í tislelizumab hópnum (HR = 0,64; 95% CI: 0,53; 0,78; p < 0,0001). Miðgildi OS var 17,2 mánuðir fyrir tislelizumab hópinn og 11,9 mánuðir fyrir docetaxel hópinn. Í lokagreiningunni (lokadagsetning gagnasöfnunar 15. júlí 2021 með miðgildi eftirfylgni 14,2 mánuðir) komu tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til OS fram í PD-L1 ≥25% greiningarþýði sem voru hagstæðari í tislelizumab hópnum (lagskipt HR = 0,53; 95% CI: 0,41; 0,70; p < 0,0001) með miðgildi OS 19,3 mánuðir fyrir tislelizumab hópinn og 11,5 mánuðir fyrir docetaxel hópinn.

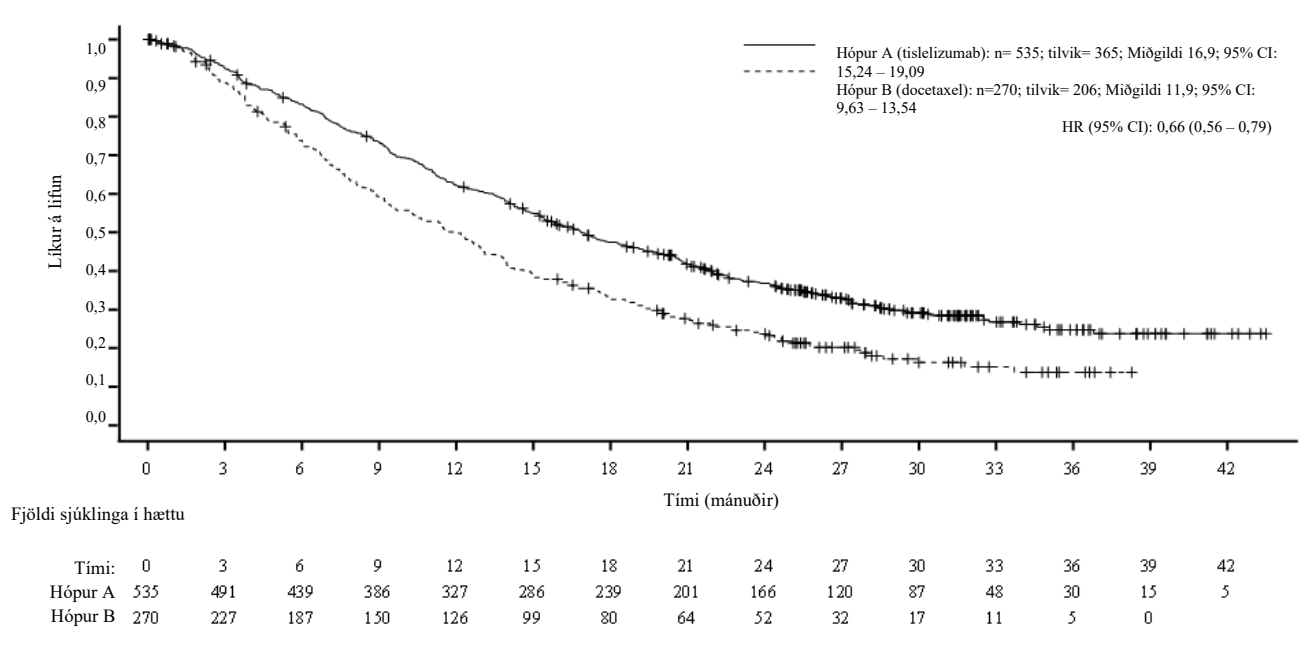
Niðurstöður lokagreiningar (lokadagsetning gagnasöfnunar 15. júlí 2021 og miðgildi eftirfylgni 14,2 mánuðir) sýndu fram á samræmi á verkunarniðurstöðum hjá ITT þýði samanborið við milligreininguna.

Í töflu 5 og á mynd 5 er samantekt á verkunarniðurstöðum í BGB-A317-303 (ITT greiningarþýði) í lokagreiningunni.

Tafla 5 Verkunarniðurstöður í BGB-A317-303

Endapunktur	Tislelizumab (n = 535)	Docetaxel (n = 270)
OS		
Dauðsföll; n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Miðgildi OS (mánuðir) (95% CI)	16,9 (15,24; 19,09)	11,9 (9,63; 13,54)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^{a, b}	0,66 (0,56; 0,79)	
PFS		
Tilvik; n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Miðgildi PFS (mánuðir) (95% CI)	4,2 (3,88; 5,52)	2,6 (2,17; 3,78)
Áhættuhlutfall ^a (95% CI)	0,63 (0,53; 0,75)	
ORR (%) (95% CI)^c	20,9 (17,56; 24,63)	3,7 (1,79; 6,71)
Besta heildarsvörun ^c		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
DoR^c		
Miðgildi DoR (mánuðir) (95% CI)	14,7 (10,55; 21,78)	6,2 (4,11; 8,31)
OS = heildarlifun; CI = öryggisbil; PFS = lifun án versunar sjúkdóms; ORR = hlutlæg svörunartíðni; CR = full svörun; PR = hlutasvörun; DoR = lengd svörunar.		
Miðgildi var metið samkvæmt Kaplan-Meier aðferð með 95% öryggisbil metið samkvæmt aðferð Brookmeyer og Crowley.		
^a Áhættuhlutfall var var metið með lagskiptu Cox líkani með docetaxel hóp sem viðmiðun.		
^b Lagskipt eftir lagskiptingarpáttum: vefjagerð (flöguþekju og önnur en flöguþekju), meðferðavali (annarsvals- og þriðjavalmeðferð) og PD-L1 tjáning í æxlisfrumum ($\geq 25\%$ PD-L1 stig og $< 25\%$ PD-L1 stig).		
^c Staðfest af rannsakanda.		

Mynd 5 Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun í BGB-A317-303 (ITT greiningarþýði)



Í fyrirframskilgreindri greiningu á undirhóp var sýnt fram samræmi með tilliti til meðferðaráhrifa á OS sem voru hagstæð tislelizumabi hjá öllum undirhópum lýðfræðilegra þátta og forspárþátta.

Tafla 6 sýnir samantekt á verkunarniðurstöðum fyrir OS eftir PD-L1 ($< 25\%$ TC, $\geq 25\%$ TC) tjáningu æxlis í fyrirframskilgreindri greiningu á undirhóp.

Tafla 6 Verkunarniðurstöður fyrir OS eftir PD-L1 (<25% TC, ≥25% TC) tjáningu æxlis í BGB-A317-303

	Tislelizumab hópur	Docetaxel hópur
	n = 535	n = 270
PD-L1 tjáning í æxlisfrumum <25%, n	307	152
Tilvik, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Miðgildi OS (mánuðir) (95% CI)	15,2 (13,4; 17,6)	12,3 (9,3; 14,3)
Áhættuhlutfall ^a (95% CI)	0,79 (0,64; 0,99)	
PD-L1 tjáning í æxlisfrumum ≥25%, n	227	115
Tilvik, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Miðgildi OS (mánuðir) (95% CI)	19,3 (16,5; 22,6)	11,5 (8,2; 13,5)
Áhættuhlutfall ^a (95% CI)	0,54 (0,41; 0,71)	

^a Áhættuhlutfall og 95% CI fyrir það voru metin út frá ólagskiptu Cox líkani.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á tislelizumabi hjá öllum undirhópum barna við meðferð á illkynja æxlum (fyrir utan í miðtaugakerfi blóðmyndandi vef og eitilvef) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf tislelizumabs voru metin fyrir Tizveni bæði sem einlyfjameðferð og ásamt krabbameinslyfjameðferð.

Lyfjahvörfum tislelizumabs var lýst með þýðisgreiningu með upplýsingum um þéttni frá 2.596 sjúklingum með langt genginn illkynja sjúkdóm sem fengu tislelizumab í skömmtunum 0,5 til 10 mg/kg á 2 vikna fresti, 2,0 og 5,0 mg/kg á 3 vikna fresti og 200 mg á 3 vikna fresti.

Tími þar til 90% jafnvægi er náð er u.þ.b. 84 dagar (12 vikur) eftir 200 mg skammta á 3 vikna fresti og uppsöfnunarhlutfall við jafnvægi fyrir lyfjahvörf tislelizumabs er u.þ.b. 2 falt.

Frásög

Tislelizumab er gefið í bláæð og aðgengi er því tafarlaust og algjört.

Dreifing

Þýðisgreining á lyfjahvörfum bendir til að dreifingarrúmmál við jafnvægi sé 6,42 lítrar sem er dæmigert fyrir einstofna mótefni með takmarkaða dreifingu.

Umbrot

Gert er ráð fyrir að tislelizumab brotni niður í lítil peptíð með sundrunarferli.

Brotthvarf

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er úthreinsun tislelizumabs 0,153 l/dag með einstaklingsbundnum breytileika sem var 26,3% og margfeldismeðaltal helmingunartíma var u.þ.b. 23,8 dagar með fráviksstuðul 31%.

Línulegt/ólínulegt samband

Við skammta sem eru 0,5 mg/kg til 10 mg/kg á 2 eða 3 vikna fresti (þ.m.t. 200 mg á 3 vikna fresti) eru lyfjahvörf tislelizumabs línuleg og útsetning var í réttu hlutfalli við skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Áhrif ýmissa breyta á lyfjahvörf tislelizumabs voru metin í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Eftirfarandi þættir höfðu engin klínísk áhrif sem skipta máli á útsetningu fyrir tislelizumabi: aldur (á bilinu 18 til 90 ára), þyngd (á bilinu 32 til 130 kg), kyn, kynþáttur (hvítir, asískir og aðrir), vægt eða meðalskert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/mín.), vægt eða meðalskert lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín ≤ 3 föld ULN og hvaða ASAT sem er), og æxlisbyrði.

Skert nýrnastarfsemi

Sérstakar rannsóknir á tislelizumabi hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í þýðisgreiningum á lyfjahvörfum tislelizumabs var enginn klínískur munur sem skiptir máli á úthreinsun tislelizumabs hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (CL_{Cr} 60 til 89 ml/mín., $n = 1.046$) eða meðalskerta nýrnastarfsemi (CL_{Cr} 30 til 59 ml/mín., $n = 320$) og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/mín., $n = 1.223$). Vægt skert og meðalskert nýrnastarfsemi hafði engin áhrif á útsetningu fyrir tislelizumab (sjá kafla 4.2). Vegna takmarkaðs fjölda sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi ($n = 5$) er ekki hægt að skera úr um áhrif verulega skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf tislelizumabs.

Skert lifrarstarfsemi

Sérstakar rannsóknir á tislelizumabi hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Í þýðisgreiningum á lyfjahvörfum tislelizumabs var klínískur munur sem skiptir máli á úthreinsun tislelizumabs hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (bilirúbín \leq ULN og ASAT $>$ ULN eða bilirúbín $>1,0$ til $1,5$ x ULN og hvaða ASAT sem er, $n = 396$) eða meðalskerta lifrarstarfsemi (bilirúbín $>1,5$ til 3 x ULN og hvaða ASAT sem er; $n = 12$) og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (bilirúbín \leq ULN og ASAT = ULN, $n = 2.182$) (sjá kafla 4.2). Vegna takmarkaðs fjölda sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (bilirúbín >3 x ULN og hvaða ASAT sem er, $n = 2$) eru áhrif verulega skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf tislelizumabs ekki þekkt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá krabbaloðöpum komu engar meðferðartengdar eiturverkanir fram eftir skammta í bláæð sem voru 3, 10, 30 eða 60 mg/kg á 2 vikna fresti í 13 vikur (7 skammtar), engar greinilegar meðferðartengdar eiturverkanir eða vefjameinafræðilegar breytingar komu í ljós við skammta sem voru allt að 30 mg/kg á 2 vikna fresti, sem samsvarar 4,3 til 6,6 falt þeirri útsetningu sem verður hjá mönnum við klínískan 200 mg skammt.

Engar rannsóknir á þroska, æxlun og frjósemi hjá dýrum hafa verið gerðar með tislelizumabi.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif tislelizumabs eða eiturverkun á erfðafni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumsítrat tvíhýdrat
Sítrónusýru einhýdrat
L-histidínhydróklóríð einhýdrat
L-histidín
Trehalósa tvíhýdrat
Pólýsorbit 20
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár.

Eftir að umbúðir hafa verið rofnar

Strax og umbúðir hafa verið rofnar á að þynna lyfið og gefa með innrennsli tafarlaust (sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Þegar innrennislislausnin hefur verið útbúin

Tizveni inniheldur ekki rotvarnarefni. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 24 klst. við 2°C til 8°C. Þessar 24 klst. fela í sér geymslu þynntrar lausnar í kæli (2°C til 8°C) í allt að 20 klst., tíma sem þarf til að ná stofuhita (25°C eða minna) og tíma sem þarf til að ljúka innrennsli innan 4 klst.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax nema ef aðferð við þynningu útiloki hættu á örverumengun.

Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og -aðstæður meðan á notkun stendur á ábyrgð notanda. Þynnta lausnin má ekki frjósa.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

10 ml af Tizveni þykkni er í glæru glerhettuglasi af tegund 1, með gráum klóróbútýltappa með FluroTec húð og innsiglað með smelluloki.

Tizveni er í einingapakkningum með 1 hettuglasi og fjölpakkningu með 2 (2 pakkningar með 1) hettuglösnum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Heilbrigðisstarfsmaður á að útbúa þynnta lausn fyrir innrennsli að viðhafðri smitgát.

Undirbúningur innrennislislausnar

- Tvö Tizveni hettuglös eru nauðsynleg fyrir hvern skammt.
- Takið hettuglösinn úr kæli og gætið þess að hrista þau ekki.

- Skoðið hvert hettuglas með tilliti til agna og hvort litur sé eðlilegur fyrir gjöf. Þykknið er tært og lítið eitt ópallýsandi, litlaus eða aðeins gulleit lausn. Ekki má nota hettuglas ef lausnin er skýjuð eða inniheldur sýnilegar agnir eða ef litur er óeðlilegur.
- Hvolfið hettuglösunum gætilega án þess að hrista þau. Dragið lausnina upp úr hettuglösunum tveimur (alls 200 mg í 20 ml) í sprautu og flytjið í innrennispoka með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennislislyfi, lausn til þess að útbúa þynnta lausn með endanlegum styrk á bilinu 2 til 5 mg/ml. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa pokaum gætilega til þess að koma í veg fyrir froðumyndun eða að lausnin tvístrist um of.

Lyfjagjöf

- Gefið þynntu Tizveni lausnina með innrennsli með bláæðarslöngu með sæfðri slöngusíu eða viðbættri síu án efna sem geta valdið hita hjá sjúklingi, með litla próteinbindingu 0,2 eða 0,22 míkron með u.þ.b. 10 cm² yfirborð.
- Fyrsta innrennslið á að gefa á 60 mínútum. Ef það þolist vel má gefa næstu innrennsli á 30 mínútum.
- Ekki má gefa önnur lyf samtímis með sömu innrennisslöngu.
- Ekki má gefa Tizveni með þrýstingi eða inndælingu í bláæð.
- Bláæðaslönguna á að skola í lok innrennislis.
- Farga skal ónotuðu lyfi sem verður eftir í hettuglasinu.
- Tizveni hettuglös eru einnota.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1797/001-002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Tizveni í hverju aðildarríki eiga markaðsleyfishafi og heilbrigðisyfirvöld að koma sér saman um innihald og framsetningu öryggiskortsins varðandi samskiptamiðla, dreifingarfyrikomulag og alla aðra þætti áætlunarinnar.

Markmið með öryggiskorti sjúklings er að auka vitund sjúklinga um viðeigandi teikn og einkenni sem gera mögulegt að þekkja/greina hugsanlegar ónæmistengdar aukaverkanir snemma og er áminning um hvenær eigi að leita til læknis. Það felur einnig í sér áminningu um að skrá inn samskiptaupplýsingar læknisins og að láta aðra lækna vita að sjúklingurinn sé á meðferð með Tizveni. Öryggiskort sjúklings er hannað til þess sjúklingurinn geti ávallt haft það meðferðis og sýnt það öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem hann leitar til.

Markaðsleyfishafi á að tryggja í hverju aðildarríki þar sem Tizveni er markaðssett að þeir sem gert er ráð fyrir að ávísi og noti Tizveni hafi aðgang að/verði séð fyrir öryggiskorti sjúklings sem dreift verði af heilbrigðisstarfsmönnum.

Öryggiskort fyrir sjúkling á að innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Lýsingu á meginteiknum eða einkennum ónæmistengdra aukaverkana (millivefslungnabólgu, ristilbólgu, lifrabólgu, innkirtlakvilla, ónæmistengdra aukaverkana í húð, nýrnabólgu og annarra ónæmistengdra aukaverkana), innrennslistengdra aukaverkana og mikilvægi þess að upplýsa lækninn sem sér um meðferðina tafarlaust ef einkenni koma fram.
- Mikilvægi þess að reyna ekki upp á eigin spýtur að meðhöndla einkenni án þess að leita fyrst ráða hjá heilbrigðisstarfsmanni.
- Mikilvægi þess að hafa öryggiskort fyrir sjúkling alltaf meðferðis og sýna það heilbrigðisstarfsmönnum öðrum en læknum sér um meðferðina í öllum læknisheimsóknum (t.d. á bráðadeild).
- Varnaðarorð til að upplýsa heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla sjúklinginn hverju sinni, þ.m.t. á bráðadeild að sjúklingurinn sé á meðferð með Tizveni.
- Áminning um að allar aukaverkanir sem koma fyrir, eða grunur er um, er líka hægt að tilkynna yfirvöldum á hverjum stað.
- Samskiptaupplýsingar um þann sem ávisar Tizveni fyrir sjúklinginn.

Öryggiskortið minnir sjúklinginn á lykileinkenni sem þarf að tilkynna læknum tafarlaust.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Tizveni 100 mg innrennslisþykkni, lausn
tislelizumab

2. VIRK(T) EFNI

Eitt 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg tislelizumab.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: natríumsítrat tvíhýdrat, sítrónusýru einhýdrat, L-histidínhydróklóríð einhýdrat, L-histidín, trehalósa tvíhýdrat, pólýsorbat 20, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas
100 mg/10 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1797/001

1 hettuglas

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Tizveni 100 mg innrennslisþykkni, lausn
tislelizumab

2. VIRK(T) EFNI

Eitt 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg tislelizumab.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: natríumsítrat tvíhýdrat, sítrónusýru einhýdrat, L-histidínhydróklóríð einhýdrat, L-histidín, trehalósa tvíhýdrat, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

Fjölpaðkning: 2 (2 x 1) hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

Einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Tizveni 100 mg innrennslisþykkni, lausn
tislelizumab

2. VIRK(T) EFNI

Eitt 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg tislelizumab.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: natríumsítrat tvíhýdrat, sítrónusýru einhýdrat, L-histidínhýdróklóríð einhýdrat, L-histidín, trehalósa tvíhýdrat, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas. Hluti fjölpakkingar. Ekki má selja stakar pakkingar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Tizveni 100 mg sæft þykkni
tislelizumab

2. VIRK(T) EFNI

Eitt 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg tislelizumab.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: natríumsítrat tvíhýdrat, sítrónusýru einhýdrat, L-histidínhydróklóríð einhýdrat, L-histidín, trehalósa tvíhýdrat, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

100 mg/10 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

i.v. eftir þynningu.
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Beigene Ireland Limited

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

1 hettuglas
2 (2 x 1) hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tizveni 100 mg innrennslisþykkni, lausn tislelizumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa þér lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Mikilvægt er að geyma öryggiskort fyrir sjúkling meðan á meðferð stendur.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Tizveni og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Tizveni
3. Hvernig gefa á Tizveni
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tizveni
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tizveni og við hverju það er notað

Tizveni er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið tislelizumab. Það er einstofna mótEfni, tegund próteins sem er gert þannig að það þekkir og tengist sérstöku merkefni í líkamanum sem kallast stýrður frumudauða-1 viðtaki (PD-1) sem er á yfirborði T-frumna og B-frumna (tegunda hvíttra blóðkorna sem mynda hluta ónæmiskerfisins, náttúrulegra varna líkamans). Þegar PD-1 er virkjaður af krabbameinsfrumum getur hann stöðvað virkni T-frumna. Með því að blokkja PD-1 kemur Tizveni í veg fyrir að hann stöðvi virkni T-frumna, sem hjálpar ónæmiskerfinu að berjast gegn krabbameininu.

Tizveni er notað hjá fullorðnum til meðferðar á:

- lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð sem hefur dreift sér á aðra staði í líkamanum, er óskurðtækt og sjúklingurinn hefur ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður. Þegar Tizveni er gefið við þessari gerð krabbameins er það gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð.
- lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð sem hefur dreift sér á aðra staði í líkamanum og sjúklingurinn hefur þegar fengið meðferð með krabbameinslyfjum. Þegar Tizveni er notað við þessari gerð krabbameins er það gefið eitt og sér.

Ef þú ert með spurningar um hvernig Tizveni verkar eða hvers vegna þú hefur fengið lyfið skaltu ræða við lækinn.

Tizveni getur verið gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðilinn fyrir þau lyf. Ef þú ert með spurningar um þessi lyf skaltu ræða við lækinn.

2. Áður en byrjað er að gefa þér Tizveni

Ekki má gefa þér Tizveni

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tislelizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Talaðu við lækinn ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Tizveni er gefið ef þú ert með eða hefur verið með:

- sjálfsmæmissjúkdóm (þegar eigið varnarkerfi líkamans ræðst á eðlilegar frumur)
- lifrabólgu eða önnur lifrarástand
- nýrnabólga
- lungnabólga eða millivefslungnabólga
- ristilbólga
- alvarleg útbrot
- vandamál í sambandi við kirtla sem framleiða hormón (m.a. nýrnahettur, heiladingull og skjaldkirtill)
- sykursýki af tegund 1
- ígræðsla líffæris
- innrennslistengd viðbrögð

Ef eitthvað af ofangreindu á við eða ef þú ert ekki viss skaltu ræða við læknum áður en þér er gefið Tizveni.

Vertu á varðbergi gagnvart alvarlegum aukaverkunum

Tizveni getur haft alvarlegar aukaverkanir sem í stundum geta orðið lífshættulegar og geta leitt til dauða. Láttu læknum tafarlaust vita ef þú færð einhverja þessara alvarlegu aukaverkana meðan á meðferð með Tizveni stendur:

- lifrabólga eða önnur lifrarástand
- nýrnabólga
- millivefslungnabólga
- ristilbólga
- veruleg viðbrögð í húð: einkenni geta m.a. verið hiti, flensulík einkenni, útbrot, kláði, blöðrumyndun eða sár í munni eða öðru röku yfirborði
- vandamál í sambandi við kirtla sem framleiða hormón (einkum nýrnahettur, heiladingull eða skjaldkirtill). Einkenni geta m.a. verið hraður hjartsláttur, mikil þreyta, þyngdaraukning eða þyngdartap, sundl eða yfirlíð, hárlós, kuldatilfinning, hægðatregða, þrálátur höfuðverkur eða óvenjulegur höfuðverkur
- sykursýki af tegund 1
- innrennslistengd viðbrögð
- vöðvabólga
- hjartavöðvabólga
- gollurhússbólga
- liðbólga
- bólgur sem valda verk og stífleika, sérstaklega í öxlum og mjöðmum (fjölköðvagit): einkenni geta verið verkur í öxlum, hálsi, upphandleggjum, rasskinnum, mjöðmum eða lærum, stífleiki á þessum svæðum, verkur eða stífleiki í ristum, olnbogum eða hnjám
- taugabólga: einkenni geta verið verkir, máttleysi og lömum í útlimum (Guillain Barré heilkenni)

- Fyrir frekari upplýsingar um einkenni hér fyrir ofan sjá kafla 4 („Hugsanlegar aukaverkanir“). Leitaðu til læknisins ef þú ert með spurningar eða hefur áhyggjur.

Öryggiskort sjúklings

Einnig eru lykilupplýsingar úr þessum fylgiseðli á öryggiskorti sjúklings sem læknum hefur afhent þér. Mikilvægt er að þú hafi öryggiskortið ávallt meðferðis og sýnir það heilbrigðisstarfsmanni ef þú færð einkenni sem gætu bent til ónæmistengdra aukaverkana (taldar upp hér að ofan undir fyrirsögninni „Vertu á varðbergi gagnvart alvarlegum aukaverkunum“), svo hægt sé að greina þær fljótt og veita viðeigandi meðferð.

Eftirlit meðan á meðferð með Tizveni stendur

Læknum lætur gera próf reglulega (próf fyrir lifrarástand, nýrnarástand, myndgreiningar) fyrir meðferð og meðan á henni stendur.

Læknirinn lætur einnig taka blóðpróf reglulega fyrir og meðan á meðferð með Tizveni stendur til þess að fylgjast með blóðsykri og gildum hormóna í líkamanum. Það er vegna þess að Tizveni getur haft áhrif á gildi blóðsykurs og gildi hormóna.

Börn og unglingar

Tizveni á ekki að nota hjá börnum og unglिंगum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Tizveni

Látíð lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta gildir einnig um náttúrulyf og lyf fengin án lyfseðils.

Þú skalt sérstaklega láta lækninn vita ef þú notar lyf sem bæla ónæmiskerfið m.a. stera (eins og prednisón) þar sem þessi lyf geta truflað áhrif Tizveni. En strax og meðferð með Tizveni er hafin er hugsanlegt að læknirinn gefi þér stera til þess að draga úr aukaverkunum sem þú getur fengið.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningum áður en þér er gefið lyfið.

Það á ekki að gefa þér Tizveni ef þú ert þunguð nema læknirinn hafi sérstaklega ávísað því fyrir þig. Áhrif Tizveni á meðgöngu eru ekki þekkt en hugsanlegt er að virka efnið tislelizumab geti skaðað fóstrið.

- Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Tizveni stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammt af Tizveni.
- Við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skaltu ræða við lækninn.

Ekki er þekkt hvort Tizveni berst í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti. Ef þú ert með barn á brjósti skaltu láta lækninn vita. Þú átt ekki að vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Tizveni stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammt af Tizveni.

Akstur og notkun véla

Tizveni hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þreytu- eða máttleysistilfinning eru hugsanlegar aukaverkanir Tizveni. Þú skalt hvorki aka né nota vélar þegar þú hefur fengið Tizveni nema þú sért viss um að þér líði vel.

Tizveni inniheldur natríum

Láttu lækninn vita ef þú ert á saltskertu mataræði áður en þér er gefið Tizveni. Lyfið inniheldur 1,6 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum ml af þykkni. Ein innrennslisgjöf af Tizveni inniheldur 32 mg af natríum í tveimur 10 ml hettuglögum. Þetta jafngildir 1,6% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig gefa á Tizveni

Tizveni verður gefið á sjúkrahúsi eða læknastofu undir eftirliti reynds læknis.

- Venjulegur dagskammtur af Tizveni er 200 mg, sem er gefinn með innrennsli í bláæð (dreypi) á 3 vikna fresti. Fyrsti skammtur af Tizveni verður gefinn með innrennsli á 60 mínútum. Ef þú þolir fyrsta skammtinn vel gæti næsta innrennsli verið gefið á 30 mínútum.
- Þegar Tizveni er gefið ásamt krabbameinslyfi verður þér fyrst gefið Tizveni og síðan krabbameinslyfið.
- Vinsamlegast lestu fylgiseðla annarra krabbameinslyfja til að fá upplýsingar um notkun þeirra. Ef þú hefur spurningar, spurð þú þá lækninn.
- Læknirinn ákveður hversu margar meðferðir þú færð.

Ef þú missir af skammti af Tizveni

- Hringdu tafarlaust í lækninn til þess að fá nýjan tíma.

- Það er mjög mikilvægt að skammtur af lyfinu falli ekki niður.

Ef Tizveni meðferð er hætt

Ef þú hættir meðferðinni geta áhrif lyfsins stöðvast. Ekki hætta meðferð með Tizveni án þess að ræða það við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um meðferðina eða notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir Tizveni geta verið alvarlegar (sjá listann undir fyrirsögninni „Vertu á varðbergi gagnvart alvarlegum aukaverkunum“ í kafla 2 í þessum fylgiseðli). Ef þú færð einhverjar af þessum alvarlegu aukaverkunum, **skal tafarlaust láta lækinn vita.**

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar þegar Tizveni er gefið eitt og sér

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Vanvirkur skjaldkirtill sem getur valdið þreytu, þyngdaraukningu, breytingum á húð og hári
- Hósti
- Útbrot
- Kláði
- Þreyta
- Minnkuð matarlyst
- Máttleysi (sjálfkrafa blæðingar og marblettir og tíðar sýkingar, hiti, kuldahrollur og hálsærindi (blóðleysi))
- Hátt gildi bilirúbíns í blóði, en það er niðurbrotsefni rauðra blóðkorna sem getur valdið gulnun húðar og augna og bendir til lifrarástandamála
- Aukið gildi lifrarsímsins aspartat amínótransferasa í blóði
- Aukið gildi lifrarsímsins alanín amínótransferasa í blóði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Lungnabólga
- Niðurgangur
- Ógleði
- Sjálfkrafa blæðing eða marblettir (blóðflagnafækkun)
- Tíðar sýkingar, hiti, kuldahrollur, hálsærindi, sár í munnnum vegna sýkinga (daufkyrningafæð eða eitilfrumnafæð)
- Ógleði, uppköst, minnkuð matarlyst, verkur hægra megin í kviði, gulnun húðar eða augnhvítna, syfja, dökkt þvag, blæðingar eða marblettir koma auðveldlegar en venjulega – hugsanlega einkenni lifrarástandamála (lifrarábólga)
- Liðverkir
- Vöðvaverkir
- Mæði, hósti eða verkur fyrir brjósti – hugsanlega einkenni lungnavandamála (millivefslungnabólga)
- Þreyta, þroti neðst á hálsi, verkur framan við kokið – hugsanlega einkenni vandamála í skjaldkirtli (skjaldkirtilsbólga)
- Hækkaður blóðsykur, þorsti, munþurrkur, þvaglát oftar en venjulega, þreyta, aukin matarlyst ásamt þyngdartapi, ringlun, ógleði, ávaxtalykt af andardrætti, öndunarerfiðleikar og þurr eða rauð húð – hugsanlega einkenni of háls blóðsykurs
- Þreyta, ringlun, vöðvakippir, krampar (of lágt natríum í blóði)
- Vöðvaslappleiki, vöðvakrampar, óeðlilegur hjartsláttur (of lágt kalíum í blóði)
- Ofvirkur skjaldkirtill sem getur valdið ofvirkni, aukinni svitamyndun, þyngdartapi og þorsta
- Öndunarerfiðleikar (mæði)
- Hækkaður blóðþrýstingur (háþrýstingur)

- Munnsár eða sár með bólgu í tannholdi (munnbólga)
- Aukið gildi lifrarensímsins alkalísks fosfatasa í blóði
- Hækkað gildi ensímsins kreatín kínasa í blóði
- Hækkað gildi kreatíníns í blóði

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Breytingar á magni eða lit á þvagi, verkur við þvaglát, verkur yfir nýrum – hugsanleg einkenni nýrnabólgu
- Niðurgangur eða hægðir oftar en venjulega, svartar tjöruhægðir, klístraðar hægðir, blóð eða slím í hægðum, verulegur verkur eða eymsli í kvið – hugsanleg einkenni ristilbólgu
- Verulegur verkur ofarlega í kvið, ógleði, uppköst, hiti, eymsli í kvið – hugsanlega einkenni brisbólgu
- Hár blóðsykur, meiri svengd og þorsti en venjulega, þvaglát oftar en venjulega – hugsanlega einkenni sykursýki
- Vöðvaverkir, stífleiki, máttleysi, brjóstverkur eða veruleg þreyta – hugsanlega einkenni vöðvabólgu
- Brjóstverkur, hraður eða óeðlilegur hjartsláttur, mæði í hvíld eða við hreyfingu, vökvasöfnun með bjúg á fótleggjum, ökkulum og fótum, þreyta – hugsanleg einkenni hjartavöðvabólgu
- Liðverkir, stífleiki, þroti eða roði, minnkað hreyfisvið í liðum – hugsanlega einkenni liðbólgu
- Roði í augum, verkur í augum og þroti – hugsanlega einkenni áhrifa á æðu, sem er lagið undir augnhvítu augnanna (æðuhjúpsbólga)
- Skert starfsemi nýrnahettna (þegar nýrnahettur myndu ekki nógu mikið af ákveðnum hormónum)
- Taugabólga: einkenni geta verið verkir, máttleysi og lömum í útlimum (Guillain-Barré heilkenni)
- Hrollur eða skjálfti, kláði eða útbrot, andlitsroði, mæði eða blísturshljóð við öndun, sundl eða hiti sem geta komið fyrir meðan á innrennsli stendur eða í allt að 24 klukkustundir eftir innrennsli – hugsanleg einkenni viðbragða tengdum innrennslisgjöfni
- Lág gildi hvítra blóðkorna í blóði
- Há gildi hemóglóbíns, kalíums og natríums í blóði
- Lág gildi albúmíns í blóði

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Brjóstverkur, hiti, hósti, hjartsláttarónot – hugsanlega einkenni áhrifa á himnuna sem liggur umhverfis hjartað (gollurshússbólga)
- Tíðir höfuðverkir, breytingar á sjón, (annaðhvort minnkuð sjón eða tvísýni), þreyta og/eða máttleysi, ringlun, lækkaður blóðþrýstingur, sundl – hugsanlega einkenni bólgu í heiladingli
- Kláði eða húðflögnun, sár á húð – hugsanlega einkenni alvarlegra húðviðbragða

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar þegar Tizveni er gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum

Athugaðu að einnig er mikilvægt að lesa fylgiseðla annarra krabbameinslyfja sem þú færð þar sem þau geta einnig valdið aukaverkunum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Mæði, hósti eða brjóstverkur – hugsanlega einkenni lungnavandamála (millivefslungnabólga)
- Hækkaður blóðsykur, þorsti, munnhurrur, meiri þvaglátapörf en venjulega, þreyta, aukin matarlyst ásamt þyngdartapi, rugl, ógleði, uppköst, ávaxtalykt af andardrætti, öndunarerfiðleikar og þurr eða rauð húð - hugsanlega einkenni blóðsykurshækkunar
- Vanvirkur skjaldkirtill sem getur valdið þreytu, þyngdaraukningu, breytingum á húð og hári
- Ofvirkur skjaldkirtill sem getur valdið ofvirkni, aukinni svitamyndun, þyngdartapi og þorsta
- Hósti
- Öndunarerfiðleikar (mæði)
- Niðurgangur
- Útbrot
- Liðverkur

- Þreyta
- Aukið gildi lifrarensímsins aspartat amínótransferasa í blóði
- Aukið gildi lifrarensímsins alanín amínótransferasa í blóði
- Aukið gildi bilirúbíns í blóði, niðurbrotsefni rauðra blóðkorna
- Aukið gildi lifrarensímsins alkalísks fosfatasa í blóði
- Lág gildi hemóglóbíns
- Lág gildi eftirfarandi blóðfrumna: hvítkorna, daufkyrninga, blóðflagna
- Há gildi eftirfarandi ensíma: alanín amínótransferasa, alkalísks fosfatasa, aspartat amínótransferasa
- Hátt gildi bilirúbíns
- Há gildi kreatínínasa og kreatíníns
- Hátt gildi kalíums
- Lág gildi kalíums og natríums

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ógleði, uppköst, lystarleysi, verkur hægra megin í kvið, gul húð eða augnhvíta, svefnhöfgi, dökkt þvag, blæðing eða mar kemur fram af minna tilefni en venjulega – hugsanlega einkenni lifrarvandamála (lifrabólga)
- Niðurgangur eða meiri hægðapörf en venjulega, svartar tjörulíkar, límkenndar hægðir, blóð eða slím í hægðum, verulegur verkur eða eymsli í kvið – hugsanlega einkenni þarmavandamála (ristilbólga)
- Hár blóðsykur, meiri svengdar- eða þorstatilfinning en venjulega, tíðari þvaglát en venjulega - hugsanlega einkenni sykursýki
- Hrollur eða skjálfti, kláði eða útbrot, hörundsroði, mæði eða mäs, sundl eða hiti sem getur komið fram meðan á innrennsli stendur eða í allt að 24 klst. eftir innrennsli – hugsanlega einkenni innrennslistengdra viðbragða
- Brjóstverkur, hraður eða óeðlilegur hjartsláttur, mæði í hvíld eða við hreyfingu, vökvasöfnun með þrota á fótleggjum, ökkulum og fótum, þreyta - hugsanlega einkenni hjartavöðvavandamála (hjartavöðvabólga)
- Liðverkur, stífleiki, þroti eða roði, minnkað hreyfisvið liða – hugsanlega einkenni liðvandamála (liðbólga)
- Munnsár eða sár með bólgu í tannholdi (munnbólga)
- Kláði
- Vöðvaverkur
- Hátt gildi hemóglóbíns
- Hátt gildi natríums

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Breytingar á magni eða lit þvags, verkur við þvaglát, verkur á nýrnasvæði – hugsanlega einkenni nýrnvandamál (nýrnabólga)
- Þreyta, þroti aftan á hálsi, verkur framan á hálsi - hugsanlega einkenni skjaldkirtilsvandamála (skjaldkirtilsbólga)
- Verulegur verkur ofarlega í kvið, ógleði, uppköst, hiti, eymsli í kvið – hugsanlega einkenni brisvandamála (brísbólga)
- Vöðvaverkur, stífleiki, máttleysi, brjóstverkur eða veruleg þreyta – hugsanlega einkenni vöðvavandamála (vöðvabólga)
- Alvarleg vandamál frá taugum sem geta valdið öndunarerfiðleikum, stingjum eða náladofa í fingrum, tám, ökkulum eða úlndum, máttleysi í fótleggjum sem breiðist upp í efri hluta líkamans, óstöðugu göngulagi eða vanhæfni til gangs eða að ganga í tröppum, erfiðleikum með andlitsreyfingar m.a. með að tala, tyggja eða kyngja, tvísýni eða erfiðleikum með augnhreyfingar, erfiðleikum með að stjórna blöðru eða hægðum, hröðum hjartslætti og lömum - hugsanlega einkenni Guillain-Barré heilkennis

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð einhverja ofangreinda alvarlega aukaverkun.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tizveni

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur ber ábyrgð á geymslu lyfsins og réttri förgun ónotaðs lyfs. Eftirfarandi upplýsingar eru ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miða á hettuglasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

Tizveni inniheldur ekki rotvarnarefni. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 24 klst. við 2°C til 8°C. Þessar 24 klst. fela í sér geymslu þynntrar lausnar í kæli (2°C til 8°C) í allt að 20 klst., tímann sem þarf til að ná stofuhita (25°C eða minna) og tíma sem þarf til að ljúka innrennsli innan 4 klst.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax nema ef aðferð við þynningu útiloki hættu á örverumengun.

Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og -aðstæður meðan á notkun stendur á ábyrgð notanda. Þynnta lausnin má ekki frjósa.

Ekki á að geyma ónotaðan hluta innrennslislausnarinnar til að nota síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tizveni inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tislelizumab. Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 10 mg af tislelizumabi.
- Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af tislelizumabi í 10 ml af þykkni.

Önnur innihaldsefni eru natríumsítrat tvíhýdrat (sjá kafla 2, „Tizveni inniheldur natríum“), sítrónusýru einhýdrat, L-histidínhydróklóríð einhýdrat, L-histidín, trehalósa tvíhýdrat, pólýsorbit 20 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Tizveni og pakkningastærðir

Tizveni innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni) er tær eða aðeins ópallýsandi, litlaus eða aðeins gulleit lausn.

Tizveni er fáanlegt í pakkningum með 1 hettuglasi og í fjölpakkningum með 2 (2 pakkningar með 1) hettuglösum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Tizveni hettuglös eru einnota. Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af tislelizumabi.

Heilbrigðisstarfsmaður á að útbúa þynnta lausn fyrir innrennsli að viðhafðri smitgát.

Undirbúningur innrennslislausnar

- Tvö Tizveni hettuglös eru nauðsynleg fyrir hvern skammt.
- Takið hettuglösín úr kæli og gætið þess að hrista þau ekki.
- Skoðið hvert hettuglas með tilliti til agna og hvort litur sé eðlilegur fyrir gjöf. Þykknið er tært eða lítið eitt ópallýsandi, litlaus eða aðeins gulleit lausn. Ekki má nota hettuglas ef lausnin er skýjuð eða inniheldur sýnilegar agnir eða ef litur er óeðlilegur.
- Hvolfið hettuglösunum gætilega án þess að hrista þau. Dragið lausnina upp úr hettuglösunum tveimur (alls 200 mg í 20 ml) í sprautu og flytjið í innrennslispoka með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til þess að útbúa þynnta lausn með endanlegum styrk á bilinu 2 til 5 mg/ml. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa pokanum gætilega til þess að koma í veg fyrir froðumyndun eða að lausnin tvístrist um of.

Lyfjagjöf

- Gefið þynntu Tizveni lausnina með innrennsli með bláæðarslöngu með sæfðri slöngusíu eða viðbættri síu án efna sem geta valdið hita hjá sjúklingi, með litla próteinbindingu 0,2 eða 0,22 míkron með u.þ.b. 10 cm² yfirborð.
- Fyrsta innrennslið á að gefa á 60 mínútum. Ef það þolist vel má gefa næstu innrennsli á 30 mínútum.
- Ekki má gefa önnur lyf samtímis með sömu innrennslisslöngu.
- Ekki má gefa Tizveni með þrýstingi eða inndælingu í bláæð.
- Tizveni inniheldur ekki rotvarnarefni. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 24 klst. við 2°C til 8°C. Þessar 24 klst. fela í sér geymslu þynntar lausnar í kæli (2°C til 8°C) í allt að 20 klst., tíma sem þarf til að ná stofuhita (25°C eða minna) og tíma sem þarf til að ljúka innrennsli innan 4 klst. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax nema ef aðferð við þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og -aðstæður meðan á notkun stendur á ábyrgð notanda.
- Þynnta lausnin má ekki frjósa.
- Fargið ónotaðri lausn sem eftir er í hettuglasinu
- Bláæðaslönguna á að skola í lok innrennslis.
- Tizveni hettuglös eru eingöngu einnota.