

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tizveni 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg tislelitsumabia.

Yksi 10 ml:n injektioampulli sisältää 100 mg tislelitsumabia.

Tislelitsumabi on Fc-muunnettu, humanisoitu immunoglobuliini G4:n (IgG4) monoklonaalinen vasta-ainevariantti, joka tuotetaan rekombinanteissa kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 0,069 mmol (eli 1,6 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai hieman kellertävä liuos.

Liuksen pH on noin 6,5 ja osmolaliteetti noin 270–330 mOsm/kg.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Tizveni yhdessä pemetreksedin ja platinaa sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa on tarkoitettu ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon aikuispotilaille, joiden kasvaimissa kasvainsolujen PD-L1-ekspressio on vähintään 50 %, eikä niissä ole EGFR-mutaatioita tai ALK-positiivisia mutaatioita, ja joilla on

- paikallisesti edennyt ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja joille leikkaus tai platinapohjainen kemosädehoito ei sovellu tai
- metastasoitunut ei-pienisolainen keuhkosityöpä.

Tizveni yhdessä karboplatiinin ja joko paklitakselin tai nab-paklitakselin kanssa on tarkoitettu levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon aikuispotilaille, joilla on

- paikallisesti edennyt ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja joille leikkaus tai platinapohjainen kemosädehoito ei sovellu tai
- metastasoitunut ei-pienisolainen keuhkosityöpä.

Tizveni on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuispotilaille aiemman platinapohjaisen hoidon jälkeen. Potilaiden, joilla on ei-pienisoluisen keuhkosityöpä, jossa on EGFR-mutaatio tai ALK-positiivisuus, on täytynyt saada myös kohdennettua hoitoa ennen tislelitsumabin antoa.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Tizveni-hoidon aloittaa ja hoitoa valvoo lääkäri, jolla on kokemusta syövän hoidosta.

Niiden potilaiden, joilla on ensilinjan ei-levypiteeliperäinen ei-pienisoluisen keuhkosityöpä, hoito on arvioitava kasvainsolujen PD-L1-ekspression perusteella, joka on vahvistettu sertifioidulla *in vitro* -diagnostisen lääkinnällisen laitteen testillä (ks. kohta 5.1).

### Annostus

#### Tizveni-monoterapia

Suosittelut Tizveni-annos on 200 mg infuusiona laskimoon 3 viikon välein.

#### Tizveni-yhdistelmähoito

Suosittelut Tizveni-annos on 200 mg infuusiona laskimoon 3 viikon välein yhdistelmähoitona solunsalpaajahoidon kanssa.

Kun Tizveni-valmistetta ja solunsalpaajahoidoa annetaan samana päivänä, Tizveni-valmiste on annettava ennen solunsalpaajahoidoa. Solunsalpaajahoidon annostus ja solunsalpaajahoidon haittavaikutuksia estävänä esilääkityksenä käytettäviä kortikosteroideja koskevat suositukset on tarkistettava solunsalpaajahoidovalmisteen valmisteyhteenvedosta.

### Hoidon kesto

Tizveni-hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee liiallista toksisuutta.

### Annoksen viivästyminen tai hoidon lopettaminen (ks. myös kohta 4.4)

Tizveni-annoksen pienentämistä ei suositella monoterapiassa eikä yhdistelmähoitossa. Tizveni-hoito on tauotettava tai lopetettava taulukossa 1 kuvatulla tavalla.

Tarkemmat ohjeet immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon on kuvattu kohdassa 4.4.

## Taulukko 1 Suositellut Tizveni-hoidon muutokset

Immuunivälitteinen haittavaikutus	Vaikeusaste <sup>1</sup>	Tizveni-hoidon muutos
Pneumoniitti	Aste 2	Tauotetaan. <sup>2,3</sup>
	Uusiutunut aste 2; aste 3 tai 4	Lopetetaan pysyvästi. <sup>3</sup>
Hepatiitti	ALAT tai ASAT > 3–8 x ULN tai kokonaisbilirubiini > 1,5–3 x ULN	Tauotetaan. <sup>2,3</sup>
	ALAT tai ASAT > 8 x ULN tai kokonaisbilirubiini > 3 x ULN	Lopetetaan pysyvästi. <sup>3</sup>
Ihottuma	Aste 3	Tauotetaan. <sup>2,3</sup>
	Aste 4	Lopetetaan pysyvästi. <sup>3</sup>

Vaikeat ihoreaktiot	Epäilty vaikea ihoreaktio, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Tauotetaan. <sup>2,3</sup> Jos Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä epäillään, hoitoa ei saa aloittaa uudelleen ennen kuin oireyhtymä tai nekrolyysi on suljettu pois asianmukaisten erikoislääkärien konsultoinnin jälkeen.
	Vahvistettu vaikea ihoreaktio, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Lopetetaan pysyvästi.
Koliitti	Aste 2 tai 3	Tauotetaan. <sup>2,3</sup>
	Uusiutunut aste 3; aste 4	Lopetetaan pysyvästi. <sup>3</sup>
Myosiitti/rabdomyolyyysi	Aste 2 tai 3	Tauotetaan. <sup>2,3</sup>
	Uusiutunut aste 3; aste 4	Lopetetaan pysyvästi. <sup>3</sup>
Kilpirauhasen vajaatoiminta	Aste 2, 3 tai 4	Kilpirauhasen vajaatoimintaa voidaan hoitaa korvaushoidolla keskeyttämättä syöpähoitoa.
Kilpirauhasen liikatoiminta	Aste 3 tai 4	Tauotetaan. <sup>2</sup> Jos asteen 3 tai 4 haitta on lievittänyt asteeseen $\leq 2$ ja on hallinnassa kilpirauhasen liikatoiminnan estohoidolla, Tizveni-hoidon jatkamista voidaan tarvittaessa harkita kortikosteroidihoidon asteittaisen purkamisen jälkeen. Muussa tapauksessa hoito on lopetettava.
Lisämunaisten vajaatoiminta	Aste 2	Hoidon tauottamista on harkittava, kunnes haitta on saatu hallintaan hormonikorvaushoidolla.
	Aste 3 tai 4	Tauotetaan. <sup>3</sup> Jos asteen 3 tai 4 haitta on lievittänyt asteeseen $\leq 2$ ja on hallinnassa hormonikorvaushoidolla, Tizveni-hoidon jatkamista voidaan tarvittaessa harkita kortikosteroidihoidon asteittaisen purkamisen jälkeen. Muussa tapauksessa hoito on lopetettava. <sup>3</sup>
Hypofysiitti	Aste 2	Hoidon tauottamista on harkittava, kunnes haitta on saatu hallintaan hormonikorvaushoidolla.
	Aste 3 tai 4	Tauotetaan. <sup>2,3</sup> Jos asteen 3 tai 4 haitta on lievittänyt asteeseen $\leq 2$ ja on hallinnassa hormonikorvaushoidolla, Tizveni-hoidon jatkamista voidaan tarvittaessa harkita kortikosteroidihoidon asteittaisen purkamisen jälkeen. Muussa tapauksessa hoito on lopetettava. <sup>3</sup>

Tyypin 1 diabetes	Tyypin 1 diabetes, johon liittyy asteen $\geq 3$ hyperglykemia (glukoosi $>250$ mg/dl tai $> 13,9$ mmol/l) tai johon liittyy ketoasidoosi	Tauotetaan. <sup>2</sup> Jos asteen 3 tai 4 haitta on lievittänyt asteeseen $\leq 2$ insuliinihoidolla, Tizveni-hoidon jatkamista voidaan tarvittaessa harkita hoitotasapainon saavuttamisen jälkeen. Muussa tapauksessa hoito on lopetettava.
Nefriitti ja siihen liittyvä munuaisten toimintahäiriö	Aste 2 (kreatiniini $> 1,5-3$ x lähtöarvo tai $> 1,5-3$ x ULN)	Tauotetaan. <sup>2,3</sup>
	Aste 3 (kreatiniini $> 3$ x lähtöarvo tai $> 3-6$ x ULN) tai aste 4 (kreatiniini $> 6$ x ULN)	Lopetetaan pysyvästi. <sup>3</sup>
Myokardiitti	Aste 2, 3 tai 4	Lopetetaan pysyvästi. <sup>3</sup>
Neurologiset toksisuudet	Aste 2	Tauotetaan. <sup>2,3</sup>
	Aste 3 tai 4	Lopetetaan pysyvästi. <sup>3</sup>
Pankreatiitti	Asteen 3 pankreatiitti tai asteen 3 tai 4 seerumin amylaasi- tai lipaasiarvon suureneminen ( $> 2$ x ULN)	Tauotetaan. <sup>2,3</sup>
	Aste 4	Lopetetaan pysyvästi. <sup>3</sup>
Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset	Aste 3	Tauotetaan. <sup>2,3</sup>
	Uusiutunut aste 3; aste 4	Lopetetaan pysyvästi. <sup>3</sup>
<b>Muut haittavaikutukset</b>		
Infuusioreaktiot	Aste 1	Esilääkitystä myöhempien infuusioreaktioiden estämiseksi on harkittava. Infusionopeutta hidastetaan 50 %:lla.
	Aste 2	Infuusio keskeytetään. Infuusiota jatketaan, jos haitta häviää tai lievittyy asteeseen 1, ja infusionopeutta hidastetaan 50 %:lla.
	Aste 3 tai 4	Lopetetaan pysyvästi.
ALAT = alaniiniaminotransferaasi, ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, ULN = viitealueen yläraja <sup>1</sup> Toksisuusasteet perustuvat NCI-CTCAE v4.0 -kriteereihin (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versio 4.0). Hypofysiitin aste perustuu NCI-CTCAE v5.0 -kriteereihin. <sup>2</sup> Hoitoa jatketaan, jos haitta on korjautunut kokonaan tai osittain (asteeseen 0–1) sen jälkeen, kun kortikosteroidihoito on asteittain purettu vähintään 1 kuukauden aikana. Hoito lopetetaan pysyvästi, jos haitta ei ole korjautunut kokonaan eikä osittain 12 viikon kuluessa kortikosteroidihoidon aloittamisesta tai jos prednisoniannosta ei voida pienentää tasolle $\leq 10$ mg/vrk (tai vastaavalle tasolle) 12 viikon kuluessa kortikosteroidihoidon aloittamisesta. <sup>3</sup> 1–2 mg/kg/vrk aloitusannos prednisonia tai vastaava hoito ja sen jälkeen hoidon asteittainen purku tasolle $\leq 10$ mg/vrk (tai vastaavalle tasolle) vähintään 1 kuukauden aikana on suositeltavaa lukuun ottamatta pneumonittia, johon suositeltava aloitusannos on 2–4 mg/kg/vrk.		

### Eri-ryhmät

#### *Pediatriiset potilaat*

Tizveni-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Iäkkäät*

$\geq 65$ -vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.8).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on liian vähän tietoa annostelusuositusten antamiseksi kyseiselle populaatiolle (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on liian vähän tietoa annostelusuositusten antamiseksi kyseiselle populaatiolle (ks. kohta 5.2).

### Antotapa

Tizveni on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon. Tizveni on annettava infuusiona, eikä sitä saa antaa laskimoon nopeana injektiona (paineella) / kertaluonteisena bolusinjektiona. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Ensimmäinen infuusio on annettava 60 minuutin kestoisena. Jos potilas sietää sen hyvin, seuraavat infuusioidut voidaan antaa 30 minuutin kestoisina. Infuusio on annettava infuusioletkulla, jossa on steriili, pyrogeeniton, heikosti proteiinia sitova 0,2 tai 0,22 mikrometrin kiinteä (in-line) tai irrallinen (add-on) suodatin.

Muita lääkevalmisteita ei saa sekoittaa samassa infuusioletkussa eikä antaa samalla infuusioletkulla.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Potilaskortti

Tizveni-hoitoa saaville potilaille on annettava potilaskortti, jossa kerrotaan immuunivälitteisten haittavaikutusten riskeistä Tizveni-hoidon aikana (ks. myös pakkausseloste).

Lääkkeen määräjän on keskusteltava potilaan kanssa Tizveni-hoidon aikaisten immuunivälitteisten haittavaikutusten riskeistä.

#### Immuunivälitteiset haittavaikutukset

Tislelitsumabihoitoon aikana on ilmoitettu immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, myös kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Valtaosa tapauksista lievittyi, kun tislelitsumabihoito keskeytettiin ja potilaalle annettiin kortikosteroideja ja/tai elintoimintoja tukevaa hoitoa. Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on ilmoitettu myös viimeisen tislelitsumabiannoksen jälkeen. Immuunivälitteiset haittavaikutukset voivat vaikuttaa samanaikaisesti useaan elinjärjestelmään.

Jos immuunivälitteistä haittavaikutusta epäillään, synn vahvistamiseksi tai muiden syiden (myös infektion) pois sulkemiseksi on tehtävä riittävä arviointi. Tislelitsumabihoito on tauotettava ja potilaalle on annettava kortikosteroideja haittavaikutuksen vaikeusasteen perusteella (ks. kohta 4.2). Kliinisistä tutkimuksista saatujen suppeiden tietojen perusteella muiden systeemisten immunosuppressanttien antoa voidaan harkita, jos immuunivälitteistä haittavaikutusta ei saada hallintaan kortikosteroideilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Jos haitta korjautuu asteeseen  $\leq 1$ , aloitetaan kortikosteroidihoidon asteittainen purku ja sitä jatketaan vähintään 1 kuukauden ajan.

### Immuunivälitteinen pneumoniitti

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu immuunivälitteistä pneumoniittia, myös kuolemaan johtaneita tapauksia. Potilaita on seurattava pneumoniitin oireiden ja löydösten varalta. Jos pneumoniittia epäillään, potilaalle on tehtävä kuvantamistutkimus ja infektioperäiset ja tautiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Immuunivälitteisen pneumoniitin yhteydessä on tehtävä taulukossa 1 suositellut hoitomuutokset (ks. kohta 4.2).

### Immuunivälitteinen hepatiitti

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu immuunivälitteistä hepatiittia, myös kuolemaan johtaneita tapauksia. Potilaita on seurattava hepatiitin oireiden ja löydösten ja maksatoiminnan muutosten varalta. Maksan toimintakokeet on tehtävä lähtötilanteessa ja määrääjain hoidon aikana.

Immuunivälitteisen hepatiitin yhteydessä on tehtävä taulukossa 1 suositellut hoitomuutokset (ks. kohta 4.2).

### Immuunivälitteiset ihoreaktiot

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu immuunivälitteistä ihottumaa tai dermatiittia. Potilaita on seurattava epäiltyjen ihoreaktioiden varalta, ja muut syyt on suljettava pois. Tislelitsumabihoito on tauotettava tai lopetettava pysyvästi ihon haittavaikutuksen vaikeusasteen perusteella taulukon 1 suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita. Potilaita on seurattava vaikeiden ihoreaktioiden oireiden ja löydösten varalta (esim. ennakko-oireena kuume, flunssankaltaiset oireet, limakalvomuutokset tai etenevä ihottuma), ja muut syyt on suljettava pois. Jos vaikeaa ihoreaktiota epäillään (mukaan lukien vaikeamunimuotoinen punavihoittuma [erythema multiforme], Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi), tislelitsumabihoito on tauotettava ja potilas on ohjattava erikoissairaanhoidon arviointia ja hoitoa varten. Jos vaikea ihoreaktio vahvistetaan (mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi), tislelitsumabihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

### Immuunivälitteinen koliitti

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu immuunivälitteistä koliittia, johon on usein liittynyt ripuli. Potilaita on seurattava koliitin oireiden ja löydösten varalta. Infektioperäiset ja tautiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Immuunivälitteisen koliitin yhteydessä on tehtävä taulukossa 1 suositellut hoitomuutokset (ks. kohta 4.2).

### Immuunivälitteiset endokrinopatiat

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu immuunivälitteisiä endokrinopatioita, mukaan lukien kilpirauhasen häiriöitä, lisämunuaisten vajaatoimintaa, hypofysiittia ja tyypin 1 diabetesta. Nämä voivat vaatia elintoimintoja tukevaa hoitoa umpierityshäiriön tyypistä riippuen. Immuunivälitteiset endokrinopatiat voivat vaatia pitkäaikaista hormonikorvaushoitoa.

Immuunivälitteisten endokrinopatioiden yhteydessä on tehtävä taulukossa 1 suositellut hoitomuutokset (ks. kohta 4.2).

### Kilpirauhasen häiriöt

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu kilpirauhasen häiriöitä, mukaan lukien tyreoidiittia sekä kilpirauhasen vajaatoimintaa ja liikatoimintaa. Potilaita on seurattava kilpirauhasen toiminnan muutosten varalta ja kilpirauhasen häiriöiden kliinisten oireiden ja löydösten varalta (hoidon alkaessa, säännöllisesti hoidon aikana ja lisäksi tarvittaessa kliinisen arvioinnin perusteella). Kilpirauhasen vajaatoimintaa voidaan hoitaa korvaushoidolla keskeyttämättä syöpähoitoa ja käyttämättä kortikosteroideja. Kilpirauhasen liikatoimintaa voidaan hoitaa oireenmukaisesti (ks. kohta 4.2).

### *Lisämunuaisten vajaatoiminta*

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu lisämunuaisten vajaatoimintaa. Potilaita on seurattava lisämunuaisten vajaatoiminnan oireiden ja löydösten varalta. Lisämunuaisten toiminnan ja hormonipitoisuuksien seuranta on harkittava. Kortikosteroideja ja hormonikorvaushoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

### *Hypofysiitti*

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu hypofysiittia. Potilaita on seurattava hypofysiitin / aivolisäkkeen vajaatoiminnan oireiden ja löydösten varalta. Aivolisäkkeen toiminnan ja hormonipitoisuuksien seuranta on harkittava. Kortikosteroideja ja hormonikorvaushoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

### *Tyypin 1 diabetes*

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu tyypin 1 diabetesta, mukaan lukien diabeettista ketoasidoosia. Potilaita on seurattava hyperglykemian ja muiden diabeteksen oireiden ja löydösten varalta. Tyypin 1 diabetesta on hoidettava insuliinilla. Jos potilaalla on vaikea (asteen  $\geq 3$ ) hyperglykemia tai ketoasidoosi, tislelitsumabihoito on tauotettava ja potilaalle on annettava antihyperglykemistä hoitoa (ks. kohta 4.2). Tislelitsumabihoitoa voidaan jatkaa, kun diabetes on saatu hyvään hoitotasapainoon.

### *Immuunivälitteinen nefriitti ja siihen liittyvä munuaisten toimintahäiriö*

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu immuunivälitteistä nefriittia ja siihen liittyvää munuaisten toimintahäiriötä. Potilaita on seurattava munuaistoiminnan muutosten (seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemisen) varalta, ja muut munuaisten toimintahäiriön syyt on suljettava pois.

Immuunivälitteisessä nefriitissä ja siihen liittyvässä munuaisten toimintahäiriön yhteydessä on tehtävä taulukossa 1 suositellut hoitomuutokset (ks. kohta 4.2).

### *Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset*

Tislelitsumabia saaneilla on ilmoitettu myös seuraavia kliinisesti merkittäviä immuunivälitteisiä haittavaikutuksia: myosiitti, myokardiitti, atriitti, polymyalgia rheumatica, perikardiitti ja Guillain-Barrén oireyhtymä (ks. kohta 4.8).

Muiden immuunivälitteisten haittavaikutusten yhteydessä on tehtävä taulukossa 1 suositellut hoitomuutokset (ks. kohta 4.2).

### *Kiinteän elinsiirteiden hyljintä*

Kiinteiden elinsiirteiden hyljintää on ilmoitettu PD-1:n estäjillä hoidetuilla potilailla markkinoilletulon jälkeen. Tislelitsumabihoito voi suurentaa kiinteän elinsiirteiden hyljintäriskiä. Tislelitsumabihoiton hyöty verrattuna mahdollisen elinsiirteiden hyljinnän riskiin on otettava huomioon kyseisillä potilailla.

### *Infuusioreaktiot*

Tislelitsumabia saaneilla potilailla on ilmoitettu vaikeita (vähintään asteen 3) infuusioreaktioita (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava infuusioreaktioiden oireiden ja löydösten varalta.

Infuusioreaktioiden yhteydessä on tehtävä taulukossa 1 suositellut hoitomuutokset (ks. kohta 4.2).



## Potilaat, jotka suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli jokin seuraavista tiloista:

ECOG-toimintakykyluokka lähtötilanteessa  $\geq 2$ ; aktiiviset aivo- tai leptomeningeaaliset metastaasit; aktiivinen autoimmuunitauti tai taustalla autoimmuunitauti, joka voi uusiutua; mikä tahansa tila, joka oli vaatinut systeemistä hoitoa joko kortikosteroideilla ( $> 10$  mg/vrk prednisonia tai vastaava hoito) tai muilla immunosuppressanteilla tutkimushoitoa edeltävien 14 vuorokauden aikana; aktiivinen tai hoitamaton HIV; hoitamaton hepatiitti B tai hepatiitti C; taustalla interstitiaalinen keuhkosairaus; elävän rokotteen anto tutkimushoitoa edeltävien 14 vuorokauden aikana; infektio, joka oli vaatinut systeemistä hoitoa tutkimushoitoa edeltävien 14 vuorokauden aikana; taustalla vaikea yliherkkyys jollekin muulle monoklonaaliselle vasta-aineelle. Tietojen puutteen takia tislelitsumabia on käytettävä varoen kyseisissä populaatioissa mahdollisten hyötyjen ja riskien huolellisen yksilöllisen harkinnan jälkeen.

## Potilaat, joilla on ruokavalion natriumrajoitus

Yksi ml tätä lääkevalmistetta sisältää 0,069 mmol (eli 1,6 mg) natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää 16 mg natriumia per 10 ml:n injektio-pullo, joka vastaa 0,8 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tislelitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka poistuu verenkierrosta kataboloitumalla. Varsinaisia muodollisia farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Monoklonaaliset vasta-aineet eivät metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien (CYP-entsyymien) eivätkä muiden lääkeainemetaboliaan osallistuvien entsyymien välityksellä. Muiden samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden inhiboiva tai indusoiva vaikutus näiden entsyymien toimintaan ei siis todennäköisesti vaikuta tislelitsumabin farmakokinetikkaan.

Systeemisten kortikosteroidien ja muiden immunosuppressanttien käyttöä on vältettävä lähtötilanteessa ennen tislelitsumabihoitoa aloittamista lukuun ottamatta systeemisten kortikosteroidien fysiologisia annoksia (10 mg/vrk prednisonia tai vastaava hoito), sillä ne saattavat häiritä tislelitsumabin farmakodynaamista aktiivisuutta ja tehoa. Systeemisiä kortikosteroideja ja muita immunosuppressantteja voidaan kuitenkin käyttää tislelitsumabihoitoa aloittamisen jälkeen immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon (ks. kohta 4.4). Kortikosteroideja voidaan käyttää myös esilääkityksenä, kun tislelitsumabia käytetään yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa, antiemeettisenä estohoitona ja/tai lievittämään solunsalpaajahoidon liittyviä haittavaikutuksia.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy

Tislelitsumabia ei pidä käyttää sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa tislelitsumabilla. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä (menetelmät, joihin liittyy raskausprosentti on alle 1 %) tislelitsumabihoitoa aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

### Raskaus

Tietoja tislelitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole saatavilla. Vaikutusmekanismin perusteella tislelitsumabin anto raskaana olevalle naiselle voi aiheuttaa haittaa sikiölle.

Eläimillä ei ole tutkittu tislelitsumabin vaikutusta lisääntymiseen. Hiiren tiineysmalleissa on kuitenkin osoitettu, että PD-1/PD-L1-signalointireitin estyminen häiritsee toleranssia sikiötä kohtaan, mikä lisää sikiökuolemia.

Ihmisen G4-immunoglobuliinien (IgG4) tiedetään läpäisevän istukan, ja koska tislelitsumabi on IgG4-variantti, tislelitsumabi voi kulkeutua äidistä kehittyvään sikiöön. Naisille on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Tislelitsumabia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa tislelitsumabilla.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tislelitsumabi ihmisen rintamaitoon. Sen vaikutuksia rintaruokittuihin vastasyntyneisiin/imeväisiin ja maidontuotantoon ei myöskään tunneta.

Tizveni-valmisteen aiheuttamien, rintaruokittuihin vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvien vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi on suositeltavaa, että nainen ei imetä Tizveni-hoidon aikana eikä ennen kuin viimeisestä Tizveni-annoksesta on kulunut vähintään 4 kuukautta.

### Hedelmällisyys

Tislelitsumabin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla kliinisiä tietoja. Tislelitsumabilla ei ole tehty lisääntymis- eikä kehitystoksisuustutkimuksia. Kolme kuukautta kestäneessä, toistuvaisannoksilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa ei havaittu merkittäviä vaikutuksia uros- eikä naaraspuolisten jaavanmakakien lisääntymiselimiin, kun tislelitsumabia annettiin 3, 10, tai 30 mg/kg 2 viikon välein 13 viikon ajan (7 antokertaa) (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tizveni-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillain potilailla on ilmoitettu väsymystä tislelitsumabin annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tislelitsumabimonoterapian turvallisuus perustuu yhdistettyihin tietoihin 1 534 potilaasta, joilla oli erityyppisiä kasvaimia ja jotka saivat 200 mg tislelitsumabia 3 viikon välein. Yleisimmät haittavaikutukset olivat anemia (29,2 %), väsymys (22,9 %) ja ASAT-arvon nousu (20,9 %). Yleisimmät asteen 3/4 haittavaikutukset olivat anemia (5,0 %), keuhkokuume (4,2 %), hyponatremia (2,7 %), ASAT-arvon nousu (2,6 %), veren bilirubiinipitoisuuden nousu (2,0 %), pneumoniitti (2,0 %) ja väsymys (2,0 %). Potilaista 1,2 %:lle kehittyi haittavaikutus, joka johti kuolemaan. Kuolemaan johtaneet haittavaikutukset olivat keuhkokuume (0,78 %), hepatiitti (0,13 %), pneumoniitti (0,07 %), hengenahdistus (0,07 %), ruokahalun heikkeneminen (0,07 %) ja trombosytopenia (0,07 %). 1 534 potilaasta 40,1 % altistui Tizveni-valmisteelle yli 6 kuukauden ajan ja 22,2 % yli 12 kuukauden ajan.

Tislelitsumabin turvallisuus samanaikaisessa käytössä solunsalpaajahoidon kanssa perustuu tietoihin 497 potilaasta, joilla oli ei-pienisolainen keuhkosityöpä. Yleisimmät haittavaikutukset olivat anemia (88,3 %), neutropenia (86,5 %), trombosytopenia (67,0 %), ALAT-arvon nousu (46,1 %), väsymys (43,1 %), ASAT-arvon nousu (42,3 %), pahoinvointi (41,4 %), ruokahalun heikkeneminen (40,6 %) ja ihottuma (26,4 %). Yleisimmät asteen 3/4 haittavaikutukset olivat neutropenia (58,6 %), trombosytopenia (18,3 %), anemia (15,7 %), pneumonia (5,0 %), pneumoniitti (3,4 %), ALAT-arvon nousu (3,2 %), lymfopenia (2,8 %), ihottuma (2,6 %) ja väsymys (2,2 %). Potilaista 1,6 %:lle kehittyi haittavaikutus, joka johti kuolemaan. Kuolemaan johtaneet haittavaikutukset olivat pneumoniitti (0,60 %), hengenahdistus (0,4 %), myokardiitti (0,4 %), pneumonia (0,20 %) ja hypokalemia (0,20 %). 497 potilaasta 65,8 % altistui tislelitsumabille yli 6 kuukauden ajan ja 37,8 % yli 12 kuukauden ajan.

## Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 esitetään haittavaikutukset, joita on ilmoitettu Tizveni-valmistetta monoterapiana (n = 1 534) ja yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa (n = 497) saaneiden potilaiden yhdistetyssä tietoaaineistossa. Haittavaikutukset esitetään MedDRA-elinjärjestelmälukittain. Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmälukassa haittavaikutuksen yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 2 Haittavaikutukset Tizveni-monoterapiaa saaneilla (N = 1 534) ja Tizveni-valmisteen ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla (n = 497)**

	<b>Tislelitsumabi-monoterapia n = 1 534</b>	<b>Tislelitsumabi + solunsalpaajahoido n = 497</b>
<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyys (kaikki asteet)</b>	<b>Yleisyys (kaikki asteet)</b>
<b>Infektiot</b>		
Keuhkokuume <sup>1</sup>	Yleinen*	Hyvin yleinen*
<b>Veri ja imukudos</b>		
Anemia <sup>2</sup>	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Trombosytopenia <sup>3</sup>	Yleinen*	Hyvin yleinen
Neutropenia <sup>4</sup>	Yleinen	Hyvin yleinen
Lymfopenia <sup>5</sup>	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Umpieritys</b>		
Kilpirauhasen vajaatoiminta <sup>6</sup>	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kilpirauhasen liikatoiminta <sup>7</sup>	Yleinen	Hyvin yleinen
Tyreoidiitti <sup>8</sup>	Yleinen	Melko harvinainen
Lisämunuaisten vajaatoiminta <sup>9</sup>	Melko harvinainen	-
Hypofysiitti <sup>10</sup>	Harvinainen	-
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		
Hyperglykemia <sup>11</sup>	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyponatremia <sup>12</sup>	Yleinen	Hyvin yleinen
Hypokalemia <sup>13</sup>	Yleinen	Hyvin yleinen*
Diabetes <sup>14</sup>	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Hermosto</b>		
Guillain-Barrén oireyhtymä	-	Melko harvinainen
<b>Silmät</b>		
Uveiitti <sup>15</sup>	Melko harvinainen	-
<b>Sydän</b>		
Myokardiitti <sup>16</sup>	Melko harvinainen	Yleinen*
Perikardiitti	Harvinainen	-
<b>Verisuonisto</b>		
Hypertensio <sup>17</sup>	Yleinen	Yleinen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		
Yskä	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	Yleinen*	Hyvin yleinen*
Pneumoniitti <sup>18</sup>	Yleinen*	Hyvin yleinen*
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		
Pahoinvointi	Yleinen	Hyvin yleinen
Ripuli <sup>19</sup>	Yleinen	Hyvin yleinen
Stomatiitti <sup>20</sup>	Yleinen	Yleinen
Pankreatiitti <sup>21</sup>	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Koliitti <sup>22</sup>	Melko harvinainen	Yleinen

<b>Maksa ja sappi</b>		
Hepatiitti <sup>23</sup>	Yleinen*	Yleinen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		
Ihottuma <sup>24</sup>	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kutina	Hyvin yleinen	Yleinen
Vaikea ihoreaktio <sup>25</sup>	Harvinainen	-
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		
Nivelkipu	Yleinen	Hyvin yleinen
Lihaskipu	Yleinen	Yleinen
Myosiitti <sup>26</sup>	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Artriitti <sup>27</sup>	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		
Nefriitti <sup>28</sup>	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		
Väsymys <sup>29</sup>	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruokahalun heikkeneminen	Hyvin yleinen*	Hyvin yleinen
<b>Tutkimukset</b>		
ASAT-arvon suureneminen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
ALAT-arvon suureneminen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen <sup>30</sup>	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Veren AFOS-pitoisuuden suureneminen	Yleinen	Hyvin yleinen
Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>		
Infuusioreaktio <sup>31</sup>	Melko harvinainen	Yleinen
<sup>1</sup> Keuhkokuume sisältää seuraavat haittavaikutustermit: keuhkokuume, alahengitystieinfektio, bakteeriperäinen alahengitystieinfektio, bakteeriperäinen keuhkokuume, sieniperäinen keuhkokuume ja pneumocystis jirovecii -peräinen keuhkokuume. <sup>2</sup> Anemia sisältää seuraavat haittavaikutustermit: anemia ja hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen. <sup>3</sup> Trombosytopenia sisältää seuraavat haittavaikutustermit: trombosytopenia ja verihiutaleiden määrän pieneneminen. <sup>4</sup> Neutropenia sisältää seuraavat haittavaikutustermit: neutropenia ja neutrofiilien määrän pieneneminen. <sup>5</sup> Lymfopenia sisältää seuraavat haittavaikutustermit: lymfopenia, lymfosyytien määrän pieneneminen ja lymfosyytien prosentuaalisen määrän pieneneminen. <sup>6</sup> Kilpirauhasen vajaatoiminta sisältää seuraavat haittavaikutustermit: kilpirauhasen vajaatoiminta, vapaan tyrokseenin pitoisuuden pieneneminen, vapaan trijodityroniinin pitoisuuden pieneneminen, trijodityroniinin pitoisuuden pieneneminen, primaarinen kilpirauhasen vajaatoiminta ja tyrokseenipitoisuuden pieneneminen. <sup>7</sup> Kilpirauhasen liikatoiminta sisältää seuraavat haittavaikutustermit: kilpirauhasen liikatoiminta, veren TSH-pitoisuuden pieneneminen, vapaan trijodityroniinin pitoisuuden suureneminen, vapaan tyrokseenin pitoisuuden suureneminen, tyrokseenipitoisuuden suureneminen ja trijodityroniinin pitoisuuden suureneminen. <sup>8</sup> Tyreoidiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: tyreoidiitti, autoimmuunityreoidiitti ja subakuutti tyreoidiitti. <sup>9</sup> Lisämunuaisten vajaatoiminta sisältää seuraavat haittavaikutustermit: lisämunuaisten vajaatoiminta ja sekundaarinen lisämunuaiskuoren vajaatoiminta. <sup>10</sup> Hypofysiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: hypofysiitti ja aivolisäkkeen vajaatoiminta. <sup>11</sup> Hyperglykemia sisältää seuraavat haittavaikutustermit: hyperglykemia ja veren glukoosipitoisuuden suureneminen. <sup>12</sup> Hyponatremia sisältää seuraavat haittavaikutustermit: hyponatremia ja veren natriumpitoisuuden pieneneminen. <sup>13</sup> Hypokalemia sisältää seuraavat haittavaikutustermit: hypokalemia ja veren kaliumpitoisuuden pieneneminen. <sup>14</sup> Diabetes sisältää seuraavat haittavaikutustermit: diabetes, tyypin 1 diabetes ja latenti autoimmuunidiabetes aikuisilla. <sup>15</sup> Uveiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: uveiitti ja iriitti. <sup>16</sup> Myokardiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: myokardiitti, immuunivälitteinen myokardiitti ja autoimmuunimyokardiitti. <sup>17</sup> Hypertensio sisältää seuraavat haittavaikutustermit: hypertensio, verenpaineen nousu ja essentielli hypertensio.		

- <sup>18</sup> Pneumoniitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: pneumoniitti, immuunivälitteinen keuhkosairaus, interstitiaalinen keuhkosairaus ja organisoituvaa keuhkokuume.
- <sup>19</sup> Ripuli sisältää seuraavat haittavaikutustermit: ripuli ja tihtynyt suolen toiminta.
- <sup>20</sup> Stomatiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: stomatiitti, suun haavaumat ja aftahaavaumat.
- <sup>21</sup> Pankreatiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: amylaasiarvon suureneminen, lipaasiarvon suureneminen ja akuutti pankreatiitti.
- <sup>22</sup> Koliitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: koliitti ja immuunivälitteinen enterokoliitti.
- <sup>23</sup> Hepatiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: hepatiitti, poikkeava maksatoiminta, immuunivälitteinen hepatiitti ja maksavaurio ja autoimmuunihepatiitti.
- <sup>24</sup> Ihottuma sisältää seuraavat haittavaikutustermit: ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, punoittava ihottuma, dermatiitti, allerginen dermatiitti, papulaarinen ihottuma, nokkosihottuma, punoitus, ihon kesiminen, lääkeaineihottuma, makulaarinen ihottuma, psoriaasi, pustulaarinen ihottuma, aknea muistuttava dermatiitti, kutiava ihottuma, likenoidi keratoosi, käsien dermatiitti, immuunivälitteinen dermatiitti, follikulaarinen ihottuma, akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi, kyhmyruusu ja pemfigoidi.
- <sup>25</sup> Vaikea ihoreaktio sisältää monimuotoisen punavihoittuman (erythema multiformen).
- <sup>26</sup> Myosiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: myosiitti ja immuunivälitteinen myosiitti.
- <sup>27</sup> Artriitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: artriitti ja immuunivälitteinen artriitti.
- <sup>28</sup> Nefriitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: nefriitti, fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi ja immuunivälitteinen nefriitti.
- <sup>29</sup> Väsymys sisältää seuraavat haittavaikutustermit: väsymys, astenia, huonovointisuus ja letargia.
- <sup>30</sup> Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen sisältää seuraavat haittavaikutustermit: veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen, konjugoituneen bilirubiinin pitoisuuden suureneminen, konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuden suureneminen ja hyperbilirubinemia.
- <sup>31</sup> Infuusioreaktio sisältää seuraavat haittavaikutustermit: infuusioreaktio ja infuusion liittyvä yliherkkyysoireyksi.
- \*Sisältää kuolemaan johtaneita tapauksia.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavat tiedot kuvaavat tislelitsumabimonoterapian merkittäviä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa. Tiedot tislelitsumabin merkittävistä haittavaikutuksista solunsalpaajia sisältävässä yhdistelmähoitossa esitetään, jos tislelitsumabi-monoterapiaan verrattuna havaittiin kliinisesti merkittäviä eroja.

#### Immuunivälitteinen pneumoniitti

Immuunivälitteistä pneumoniittia esiintyi 4,3 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,3 %), asteen 2 (2,0 %), asteen 3 (1,5 %), asteen 4 (0,3 %) ja asteen 5 (0,2 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 3,2 kk (vaihteluväli: 1,0 vrk – 16,5 kk) ja ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani 6,1 kk (vaihteluväli: 1,0+ vrk – 22,8+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 1,8 %:lla potilaista ja tauotettiin 1,8 %:lla potilaista. Pneumoniitti korjaantui 45,5 %:lla potilaista.

Potilailla, jotka saivat tislelitsumabi-monoterapiaa, pneumoniittia esiintyi useammin potilailla, joilla oli sairaushistoriassa aiempi rintakehän sädehoito (6,3 %) kuin potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin rintakehän sädehoitoa (2,8 %).

Pneumoniittia esiintyi 9,1 %:lla ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavista potilaista, jotka saivat tislelitsumabihoitoa yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa. Ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat tislelitsumabi-monoterapiaa, pneumoniittia esiintyi 6,0 %:lla potilaista.

#### Immuunivälitteinen hepatiitti

Immuunivälitteistä hepatiittia esiintyi 1,7 %:lla tislelitsumabi-monoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,1 %), asteen 2 (0,5 %), asteen 3 (0,9 %), asteen 4 (0,1 %) ja asteen 5 (0,1 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 31,0 vrk (vaihteluväli: 8,0 vrk – 13,1 kk) ja ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani 2,0 kk (vaihteluväli: 1,0 vrk – 37,9+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Immuunivälitteisen hepatiitin takia tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,4 %:lla potilaista ja tauotettiin 1,0 %:lla potilaista. Hepatiitti korjaantui 50,0 %:lla potilaista.

#### Immuunivälitteiset ihoreaktiot

Immuunivälitteisiä ihoreaktioita esiintyi 1,8 %:lla tislelitsumabi-monoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,4 %), asteen 2 (0,8 %), asteen 3 (0,3 %) ja asteen 4 (0,3 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,5 kk (vaihteluväli: 7,0 vrk – 11,6 kk). Ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani oli 11,2 kk (vaihteluväli: 4,0 vrk – 34,0+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,3 %:lla potilaista ja tauotettiin 0,5 %:lla potilaista. Ihoreaktiot korjaantuivat 51,9 %:lla potilaista.

#### Immuunivälitteinen koliitti

Immuunivälitteistä koliittia esiintyi 0,7 %:lla tislelitsumabi-monoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 2 (0,6 %) ja asteen 3 (0,1 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 16,0 kk (vaihteluväli: 12,0 vrk – 14,4 kk) ja ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani 28,0 vrk (vaihteluväli: 9,0 vrk – 3,6 kk). Tislelitsumabihoitoa ei lopetettu pysyvästi yhdelläkään potilaalla. Hoito tauotettiin 0,6 %:lla potilaista. Koliitti korjaantui 81,8 %:lla potilaista.

#### Immuunivälitteinen myosiitti/rabdomyolyyysi

Immuunivälitteistä myosiittia/rabdomyolyyysia esiintyi 0,9 %:lla tislelitsumabi-monoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,2 %), asteen 2 (0,3 %), asteen 3 (0,3 %) ja asteen 4 (0,1 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,8 kk (vaihteluväli: 15,0 vrk – 17,6 kk) ja ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani 2,1 kk (vaihteluväli: 5,0 vrk – 11,2+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,2 %:lla potilaista ja tauotettiin 0,7 %:lla potilaista. Myosiitti/rabdomyolyyysi korjaantui 57,1 %:lla potilaista.

#### Immuunivälitteiset endokriinopatit

##### Kilpirauhasen häiriöt

Kilpirauhasen vajaatoiminta:

Kilpirauhasen vajaatoimintaa esiintyi 7,6 %:lla tislelitsumabi-monoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (1,4 %), asteen 2 (6,1 %) ja asteen 4 (0,1 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 3,7 kk (vaihteluväli: 0 vrk – 16,6 kk). Ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani oli 15,2 kuukautta (vaihteluväli: 12,0 vrk – 28,6+ kuukautta). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoitoa ei lopetettu pysyvästi yhdelläkään potilaalla. Hoito tauotettiin 0,4 %:lla potilaista. Kilpirauhasen vajaatoiminta korjaantui 31,9 %:lla potilaista.

Kilpirauhasen liikatoiminta:

Kilpirauhasen liikatoimintaa esiintyi 0,3 %:lla tislelitsumabi-monoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,1 %) ja asteen 2 (0,3 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 31,0 vrk (vaihteluväli: 19,0 vrk – 14,5 kk). Ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,4 kk (vaihteluväli: 22,0 vrk – 4,0+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,1 %:lla potilaista. Hoitoa ei tauotettu yhdelläkään potilaalla. Kilpirauhasen liikatoiminta korjaantui 80,0 %:lla potilaista.

#### *Tyreoidiitti:*

Tyreoidiittia esiintyi 0,8 %:lla tislelitsumabi-monoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,2 %) ja asteen 2 (0,6 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,0 kk (vaihteluväli: 20,0 vrk – 20,6 kk). Ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaania ei voitu arvioida tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen perusteella (vaihteluväli: 22,0 vrk – 23,1+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoitoa ei lopetettu pysyvästi yhdelläkään potilaalla. Hoito tauotettiin 0,1 %:lla potilaista. Tyreoidiitti korjaantui 16,7 %:lla potilaista.

#### *Lisämunuaisten vajaatoiminta*

Lisämunuaisten vajaatoimintaa esiintyi 0,3 %:lla tislelitsumabi-monoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 2 (0,1 %), asteen 3 (0,1 %) ja asteen 4 (0,1 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 3,1 kk (vaihteluväli: 1,3–11,6 kk). Ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaania ei voitu arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella (vaihteluväli: 1–6,5+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoitoa ei lopetettu pysyvästi yhdelläkään potilaalla. Hoito tauotettiin 0,2 %:lla potilaista. Lisämunuaisten vajaatoiminta korjaantui 25,0 %:lla potilaista.

#### *Hypofysiitti*

Aivolisäkkeen vajaatoimintaa (aste 2) esiintyi 0,1 %:lla tislelitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

#### *Tyypin 1 diabetes*

Tyypin 1 diabetesta esiintyi 0,4 %:lla tislelitsumabi-monoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,1 %) ja asteen 3 (0,3 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,5 kk (vaihteluväli: 33,0 vrk – 13,8 kk). Ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaania ei voitu arvioida tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen perusteella (vaihteluväli: 4,0 vrk – 19,9+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,1 %:lla potilaista ja tauotettiin 0,1 %:lla potilaista. Tyypin 1 diabetes korjaantui 16,7 %:lla potilaista.

#### *Immuunivälitteinen nefriitti ja munuaisten toimintahäiriö*

Immuunivälitteistä nefriittia ja munuaisten toimintahäiriötä esiintyi 0,7 %:lla tislelitsumabi-monoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 2 (0,3 %), asteen 3 (0,2 %), asteen 4 (0,1 %) ja asteen 5 (0,1 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,2 kk (vaihteluväli: 3,0 vrk – 5,7 kk). Ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,9 kk (vaihteluväli: 3,0+ vrk – 16,2+ kk). + tarkoittaa sensuroitua havaintoa, kun tapahtuma oli meneillään analysointiajankohtana. Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,3 %:lla potilaista ja tauotettiin 0,3 %:lla potilaista. Immuunivälitteinen nefriitti ja munuaisten toimintahäiriö korjaantuivat 50,0 %:lla potilaista.

### Immuunivälitteinen myokardiitti

Immuunivälitteistä myokardiittia esiintyi 0,5 %:lla tislelitsumabi-monoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 1 (0,1 %), asteen 2 (0,1 %), asteen 3 (0,2 %) ja asteen 4 (0,1 %) tapahtumat.

Ensimmäisestä annoksesta tapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,6 kk (vaihteluväli: 14,0 vrk – 6,1 kk) ja ilmaantumisesta korjautumiseen kuluneen ajan mediaani 5,1 kk (vaihteluväli: 4,0 vrk – 7,6 kk). Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,3 %:lla potilaista ja tauotettiin 0,2 %:lla potilaista. Myokardiitti korjaantui 57,1 %:lla potilaista.

Myokardiittia esiintyi 1,4 %:lla tislelitsumabihoitoa yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa saaneista potilaista, mukaan lukien aste 5 (0,4 %).

### Infuusioreaktiot

Infuusioreaktioita esiintyi 3,5 %:lla tislelitsumabi-monoterapiaa saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 3 (0,3 %) tapahtumat. Tislelitsumabihoito lopetettiin pysyvästi 0,1 %:lla potilaista ja tauotettiin 0,5 %:lla potilaista.

### Laboratorioarvojen poikkeavuudet

Tislelitsumabimonoterapiaa saaneilla potilailla lähtötilanteen laboratorioarvojen muuttumista asteen 3 tai 4 poikkeamiksi esiintyi seuraavilla prosenttiosuuksilla: hemoglobiiniarvon suureneminen 0,1 %:lla, hemoglobiiniarvon pieneneminen 4,4 %:lla, leukosyyttiärien pieneneminen 0,9 %:lla, lymfosyyttiärien pieneneminen 8,5 %:lla, lymfosyyttiärien suureneminen 0,07 %:lla, neutrofiiliärien pieneneminen 1,7 %:lla, trombosyyttiärien pieneneminen 1,1 %:lla, ALAT-arvon suureneminen 2,0 %:lla, albumiiniärien pieneneminen 0,4 %:lla, AFOS-arvon suureneminen 2,3 %:lla, ASAT-arvon suureneminen 3,2 %:lla, bilirubiiniärien suureneminen 2,2 %:lla, kreatiiniäriärien suureneminen 2,0 %:lla, kreatiiniärien suureneminen 0,9 %:lla, kaliumärien suureneminen 0,9 %:lla, kaliumärien pieneneminen 2,2 %:lla, natriumärien suureneminen 0,1 %:lla ja natriumärien pieneneminen 5,7 %:lla.

Tislelitsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla potilailla lähtötilanteen laboratorioarvojen muuttumista asteen 3 tai 4 poikkeamiksi esiintyi seuraavilla prosenttiosuuksilla: hemoglobiiniärien pieneneminen 14,2 %:lla, leukosyyttiärien pieneneminen 17,3 %:lla, neutrofiiliärien pieneneminen 41,2 %:lla, trombosyyttiärien pieneneminen 4,6 %:lla, ALAT-arvon suureneminen 3,1 %:lla, AFOS-arvon suureneminen 0,9 %:lla, ASAT-arvon suureneminen 3,4 %:lla, bilirubiiniärien suureneminen 0,6 %:lla, kreatiiniäriärien suureneminen 1,6 %:lla, kreatiiniärien suureneminen 2,5 %:lla, kaliumärien suureneminen 2,8 %:lla, kaliumärien pieneneminen 10,2 %:lla, natriumärien suureneminen 0,6 %:lla ja natriumärien pieneneminen 18,9 %:lla.

### Immunogeenisuus

Lääkkeelle kehittyviä vasta-aineita voitiin arvioida 1 916 potilaalla, jotka saivat 200 mg:n suositusannoksen 3 viikon välein. 18,3 %:lla potilaista todettiin hoidon aikana lääkkeelle kehittyneitä vasta-aineita ja 0,9 %:lla neutraloivia vasta-aineita. Populaatiofarmakokinetiikan analyysi osoitti, että lääkkeelle kehittyneiden vasta-aineiden status oli tilastollisesti merkitsevä kovariaatti puhdistuman suhteen, hoidon aikana tislelitsumabille kehittyneillä vasta-aineilla ei kuitenkaan näytä olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta farmakokinetiikkaan eikä tehoon.

Niillä potilailla, jotka olivat arvioitavissa lääkkeelle kehittyvien vasta-aineiden osalta, seuraavat haittatapahtumien määrät on havaittu lääkevasta-ainepositiivisessa populaatiossa ja lääkevasta-ainenegatiivisessa populaatiossa: vähintään asteen 3 haittatapahtumia 50,9 % ja 39,3 %, vakavia haittatapahtumia 37,1 % ja 29,7 %, hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia 10,8 % ja 10,2 % (monoterapia); vähintään asteen 3 haittatapahtumia 85,6 % ja 78,2 %, vakavia haittatapahtumia 45,9 % ja 38,2 %, hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia 13,3 % ja 13,3 % (yhdistelmähoito). Potilailla, joille kehittyi hoitoon liittyviä lääkevasta-aineita, oli tyypillisesti heikompi yleinen terveydentila ja hankalammat sairauden piirteet lähtötilanteessa, mikä voi sekoittaa turvallisuusanalyysin tulkintaa. Saatavilla olevat tiedot eivät mahdollista vankkojen johtopäätösten vetämistä mahdollisista lääkereaktioiden lainalaisuuksista.



### Läkkäät

Yleisesti ottaen tislelitsumabi-monoterapian turvallisuudessa ei havaittu eroja < 65-vuotiaiden ja 65–74-vuotiaiden potilaiden välillä. 75 vuotta täyttäneistä potilaista on liian vähän tietoa johtopäätösten tekemiseksi kyseisessä populaatiossa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Tislelitsumabin yliannostuksesta ei ole tietoa. Yliannostustapauksissa potilaita on seurattava tarkoin haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta, ja asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava välittömästi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FF09

#### Vaikutusmekanismi

Tislelitsumabi on humanisoitu immunoglobuliini G4:n (IgG4) monoklonaalinen vasta-ainevariantti PD-1:tä vastaan. Se sitoutuu ihmisen PD-1:n solunulkoiseen domeeniin ja estää kilpailevasti sekä PD-L1:n että PD-L2:n sitoutumista. Soluilla tehdyissä *in vitro* -määrityksissä tislelitsumabi estää PD-1-välitteistä negatiivista signaalointia ja vahvistaa T-solujen toiminnallista aktiivisuutta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

*Ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoito: BGB-A317-304*

BGB-A317-304 oli satunnaistettu, avoin vaiheen III monikeskustutkimus, jossa arvioitiin tislelitsumabin tehoa ja turvallisuutta yhdessä pemetreksedin ja platinan kanssa käytettynä verrattuna pelkkään platinan ja pemetreksedin yhdistelmään ensilinjan hoidossa aiempaa solunsalpaajahoitoa saamattomilla potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt ei-levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja joille leikkaus tai platinapohjainen kemosädehoito ei soveltunut, tai joilla oli metastasoitunut ei-levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aktiivisia aivo- tai leptomeningeaalisia metastaaseja, saatavissa olevalle kohdennetulle estäjähoidolle herkkä, tiedossa oleva EGFR-mutaatio tai ALK-translokaatio, aktiivinen autoimmuunitauti tai mikä tahansa tila, joka vaatii systeemistä hoitoa joko kortikosteroideilla (> 10 mg/vrk prednisonia tai vastaava hoito) tai muilla immunosuppressanteilla.

Yhteensä 334 potilasta satunnaistettiin (2:1) saamaan tislelitsumabia (200 mg) yhdessä pemetreksedin (500 mg/m<sup>2</sup>) ja karboplatiinin (AUC 5 mg/ml/min) tai sisplatiinin (75 mg/m<sup>2</sup>) kanssa (T + PP -ryhmä, n = 223) tai pemetreksediä (500 mg/m<sup>2</sup>) ja karboplatiinia (AUC 5 mg/ml/min) tai sisplatiinia (75 mg/m<sup>2</sup>) (PP-ryhmä, n = 111). Platinavalmisteen (sisplatiini tai karboplatiini) valinnasta päätti tutkija.

Hoitoa annettiin 3 viikon hoitajaksoina. Kun solunsalpaajahoitoa tai tislelitsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää oli annettu tutkijan harkinnan mukaan 4, 5 tai 6 hoitajakson ajan, T + PP -ryhmän potilaille annettiin 200 mg tislelitsumabia ja 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksediä 3 viikon hoitajaksoina, kunnes tauti eteni tai ilmeni liiallista toksisuutta. PP-ryhmän potilaille annettiin vastaavasti pelkästään 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksediä, kunnes tauti eteni tai ilmeni liiallista toksisuutta. Potilaille, joilla riippumaton arviointitoimikunta vahvisti taudin etenemisen, annettiin mahdollisuus siirtyä saamaan tislelitsumabi-monoterapiaa 3 viikon hoitajaksoina.

Satunnaistamisen stratifikaatiotekijöitä olivat kasvainsolujen PD-L1-ilmentyminen (< 1 % vs. 1–49 % vs. ≥ 50 %) ja taudin aste (IIIB vs. IV AJCC:n (American Joint Committee on Cancer) kriteerien mukaisesti luokiteltuna (Cancer Staging Manual, 7. laitos). PD-L1-ilmentyminen arvioitiin keskuslaboratoriossa Ventana PD-L1 (SP263) -määrityksellä, jossa värjäyksellä tunnistettiin PD-L1:tä ilmentävät kasvainsolut. Kasvaimet arvioitiin 6 viikon välein ensimmäisten 6 kuukauden ajan, 9 viikon välein seuraavien 6 kuukauden ajan ja tämän jälkeen 12 viikon välein.

Tutkimuksen BGB-A317-304 potilaiden lähtötilanteen ominaisuudet olivat seuraavat: iän mediaani 61 vuotta (vaihteluväli: 25–75), 29 % oli 65 vuotta täyttäneitä tai vanhempia, 74 % oli miehiä, 100 % oli aasialaisia (kaikki Kiinasta), 23,4 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 76,6 %:lla 1, 18,3 %:lla taudin aste oli IIIB, 26,6 %:lla ALK-uudelleenjärjestymän status ei ollut tiedossa ja 73,4 %:lla status oli negatiivinen, 36,2 % ei ollut koskaan tupakoinut ja 5,4 %:lla oli aivometastaaseja. Ikää, sukupuolta, ECOG-toimintakykyluokkaa, taudin astetta, tupakointitilastusta, kasvainsolujen PD-L1 -ilmentymisosuutta ja aiempia syöpähoitoja koskevat ominaisuudet olivat ryhmässä samankaltaiset.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli etenemättömyysaika (PFS), jonka arvioi riippumaton arviointitoimikunta RECIST v1.1 -kriteerien mukaan hoitoaikkeen mukaisessa (ITT) analyysissä. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaiselossaolo (OS), objektiivinen vasteprosentti (ORR) ja vasteen kesto (DoR) riippumattoman arviointitoimikunnan ja tutkijan arvioimina.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin välianalyysissä (tiedonkeruun katkaisupäivä 23.1.2020 ja tutkimuksen seurannan keston mediaani 9,8 kk). Analyysi osoitti, että PFS parani T + PP -ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna PP-ryhmään. Stratifioitu riskitiheysuhde oli 0,65 (95 %:n lv: 0,47–0,91; p = 0,0054). PFS:n mediaani oli T + PP -ryhmässä 9,7 kk ja PP-ryhmässä 7,6 kk.

Tehotulokset lopullisesta analyysistä (tiedonkeruun katkaisupäivä 26.10.2020 ja tutkimuksen seurannan keston mediaani 16,1 kk) olivat yhdenmukaisia välianalyysin tulosten kanssa.

334 tutkimuksen BGB-A317-304 potilaasta 110:llä (33 %) potilaalla oli kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli vähintään 50 %. Näistä potilaista 74 potilasta oli tislelitsumabi ja solunsalpaajahoito -ryhmässä ja 36 potilasta lumelääke ja solunsalpaajahoito -ryhmässä. Lopullisen analyysin tehotulokset potilailla, joilla kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli vähintään 50 %, esitetään taulukossa 3. Kaplan-Meierin käyrä PFS:n ja OS:n osalta esitetään kuvissa 1 ja 2.

**Taulukko 3 BGB-A317-304-tutkimuksen tehotulokset potilailla, joilla kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli vähintään 50 %**

Päätetapahtuma	Tislelitsumabi + pemetreksedi + platina (N = 74)	Pemetreksedi + platina (N = 36)
<b>PFS</b>		
Tapahtumia, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
PFS, mediaani (kk) (95 %:n lv)	14,6 (11,5; ei arv.)	4,6 (3,5–9,7)
Stratifioitu riskitiheyssuhde <sup>a, b</sup> (95 %:n lv)	0,31 (0,18–0,55)	
<b>OS</b>		
Kuolemat, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
OS, mediaani (kk) (95 %:n lv)	Ei arv. (ei arv., ei arv.)	13,1 (5,6; ei arv.)
Stratifioitu riskitiheyssuhde <sup>a, b</sup> (95 %:n lv)	0,39 (0,22–0,71)	
<b>Paras kokonaisvaste, n (%)<sup>c</sup></b>		
<b>ORR, n (%)</b>	52 (70,3)	11 (30,6)
95 %:n lv <sup>c</sup>	(68,6–80,3)	(16,3–48,1)
CR, n (%)	7 (9,5)	0 (0,0)
PR, n (%)	45 (60,8)	11 (30,6)
<b>DoR<sup>b</sup></b>		
DoR, mediaani (kk) (95 %:n lv)	Ei arv. (13,2; ei arv.)	8,5 (3,3; ei arv.)

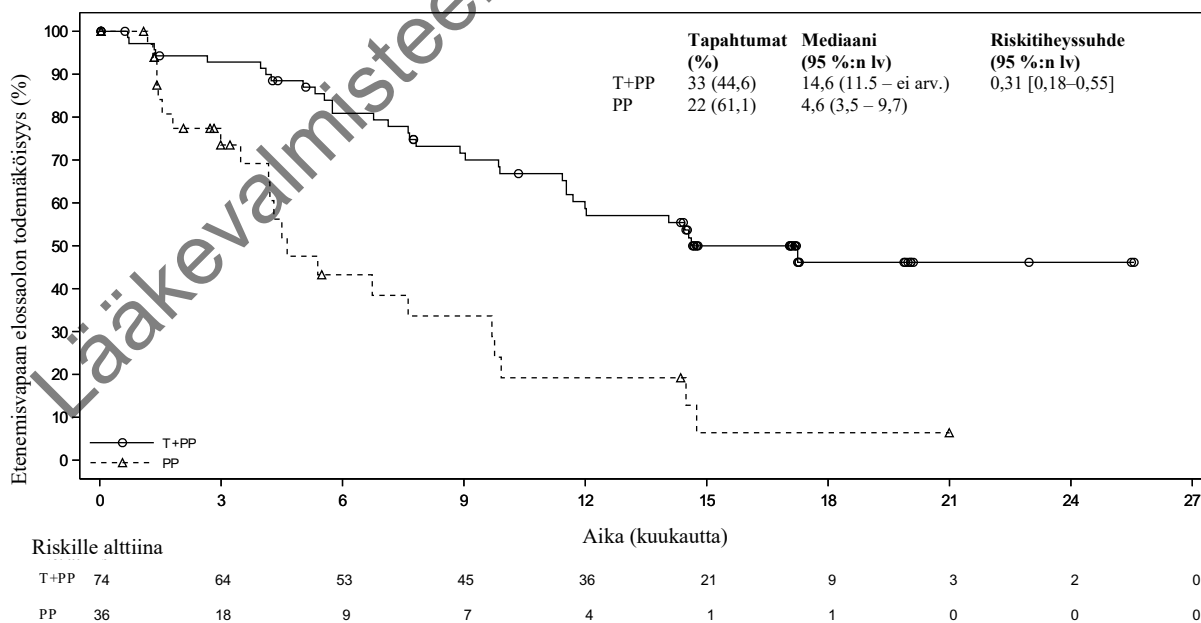
PFS = etenemättömyysaika; lv = luottamusväli; OS = kokonaiselossaolo; ORR = objektiivinen vasteprosentti; CR = täydellinen vaste; PR = osittainen vaste; DoR = vasteen kesto; ei arv. = ei arvioitavissa.  
 Mediaanit laskettiin Kaplan–Meierin menetelmällä ja 95 %:n luottamusväleillä, jotka laskettiin Brookmeyer–Crowleyn menetelmällä.

<sup>a</sup> Riskitiheyssuhde laskettiin käyttämällä stratifioitua Coxin mallia ja pemetreksedi + platina -ryhmää viiteryhmänä. Stratifikaatiotekijä: taudin aste (IIIB vs. IV).

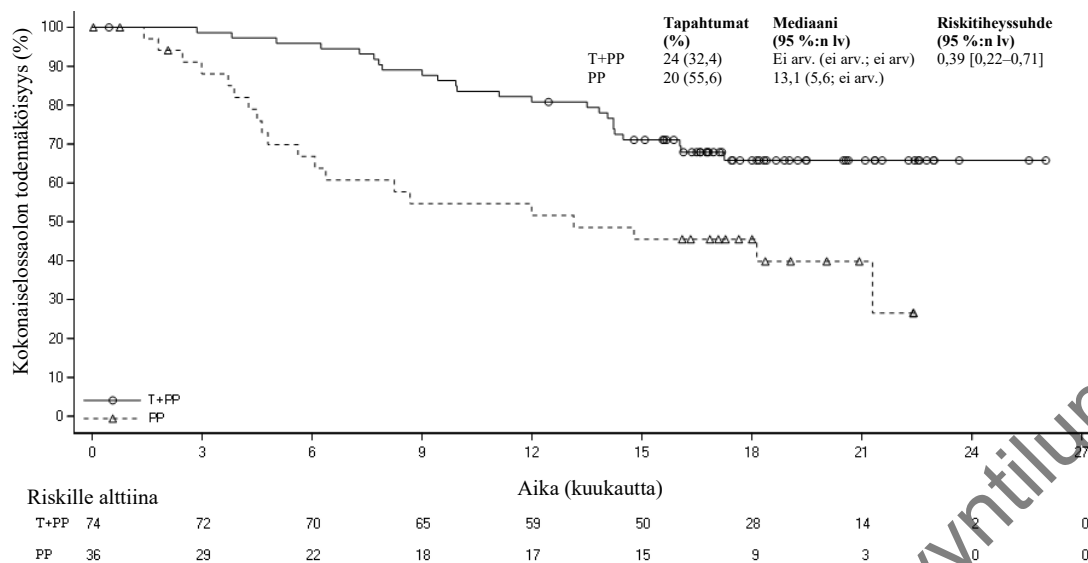
<sup>b</sup> Etenemättömyysaika perustui riippumattoman arviointitoimikunnan arviointiin ja objektiivinen vasteprosentti/vasteen kesto perustui riippumattoman arviointitoimikunnan vahvistamaan vasteeseen.

<sup>c</sup> 95 %:n lv laskettiin Clopper–Pearsonin menetelmällä.

**Kuva 1 Etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä BGB-A317-304-tutkimuksesta potilailla, joilla PD-L1 ≥ 50 %**



**Kuva 2 Kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä BGB-A317-304-tutkimuksessa potilailla, joilla PD-L1  $\geq$  50 %**



*Levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoito: BGB-A317-307*

BGB-A317-307 oli satunnaistettu, avoin vaiheen III monikeskustutkimus, jossa tislelitsumabin ja paklitakselin + karboplatiinin tai nab-paklitakselin + karboplatiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrattiin pelkän paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmän tehoon ja turvallisuuteen ensilinjan hoidossa aiempaa solunsalpaajahoitoa saamattomilla potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt levyepiteeliperäinen ei-pienisoluisen keuhkosityöpä ja joille leikkaus tai platinapohjainen kemosädehoito ei soveltunut, tai joilla oli metastasoitunut levyepiteeliperäinen ei-pienisoluisen keuhkosityöpä.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aktiivisia aivo- tai leptomeningeaalaisia metastaaseja, saatavissa olevalle kohdennetulle estäjähoidolle herkkä, tiedossa oleva EGFR-mutaatio tai ALK-translokaatio, aktiivinen autoimmuunitauti tai mikä tahansa tila, joka vaatii systeemistä hoitoa joko kortikosteroideilla (> 10 mg/vrk prednisonia tai vastaava hoito) tai muilla immunosuppressanteilla.

Yhteensä 360 potilasta satunnaistettiin (1:1:1) saamaan tislelitsumabia (200 mg) yhdessä paklitakselin (175 mg/m<sup>2</sup>) ja karboplatiinin (AUC 5 mg/ml/min) kanssa (T + PC -ryhmä, n = 120), tislelitsumabia (200 mg) yhdessä nab-paklitakselin (100 mg/m<sup>2</sup>) ja karboplatiinin (AUC 5 mg/ml/min) kanssa (T + nPC -ryhmä, n = 119) tai paklitakselin (175 mg/m<sup>2</sup>) ja karboplatiinia (AUC 5 mg/ml/min) (PC-ryhmä, n = 121).

Hoitoa annettiin 3 viikon hoitajaksoina, kunnes potilas oli saanut 4–6 hoitajaksoa solunsalpaajahoitoa tai tislelitsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää tutkijan harkinnan mukaan. T + nPC- ja T + PC-ryhmien potilaille annettiin tislelitsumabia, kunnes tauti eteni tai ilmeni liiallista toksisuutta. PC-ryhmän potilaille annettiin taudin edettyä mahdollisuus siirtyä saamaan tislelitsumabi-monoterapiaa 3 viikon hoitajaksoina.

Satunnaistamisen stratifikaatiotekijöitä olivat kasvainsolujen PD-L1-ilmentyminen (< 1 % vs. 1–49 % vs.  $\geq$  50 %) ja kasvaimen aste (IIIB vs. IV AJCC:n kriteerien mukaisesti luokiteltuna (Cancer Staging Manual, 7. laitos). PD-L1-ilmentyminen arvioitiin keskuslaboratoriossa Ventana PD-L1 (SP263) -määrityksellä, jossa värjäyksellä tunnistettiin PD-L1:tä ilmentävät kasvainsolut. Kasvaimet arvioitiin 6 viikon välein ensimmäisten 6 kuukauden ajan, 9 viikon välein seuraavien 6 kuukauden ajan ja tämän jälkeen 12 viikon välein taudin etenemiseen asti.

Tutkimuspopulaation lähtötilanteen ominaisuudet olivat seuraavat: iän mediaani 62,0 vuotta (vaihteluväli: 34–74), 35,3 % oli 65 vuotta täyttäneitä tai vanhempia, 91,7 % oli miehiä, 100 % oli aasialaisia (kaikki Kiinastaa), 23,6 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 76,4 %:lla 1, 33,9 %:lla taudin aste oli lähtötilanteessa IIIB ja 66,1 %:lla IV, 16,4 % ei ollut koskaan tupakoinut, 38,3 %:lla kasvainsolujen PD-L1-ilmentyminen oli < 1 %, 25,3 %:lla 1–49 % ja 34,7 %:lla  $\geq$  50 %. Ikää, sukupuolta, ECOG-toimintakykyluokkaa, taudin astetta, tupakointitilastusta, PD-L1-ilmentymisosuutta ja aiempia syöpähoitoja koskevat ominaisuudet olivat ryhmissä samankaltaiset.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli etenemättömyysaika (PFS), jonka arvioi riippumaton arviointitoimikunta RECIST v1.1 -kriteerien mukaan hoitoaikeen mukaisessa (ITT) analyysissä. Päätetapahtumaa oli tarkoitus arvioida sekventiaalisesti T + PC-ryhmässä verrattuna PC-ryhmään ja T + nPC -ryhmässä verrattuna PC-ryhmään. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaiselossaolo (OS), objektiivinen vasteprosentti (ORR) ja vasteen kesto (DoR) riippumattoman arviointitoimikunnan ja tutkijan arvioimina.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin välianalyysissä (tiedonkeruun katkaisupäivä 6.12.2019 ja tutkimuksen seurannan keston mediaani 8,4 kk). Analyysi osoitti, että PFS parani tilastollisesti merkitsevästi T + PC -ryhmässä (tislelitsumabi yhdessä paklitakselin ja karboplatiinin kanssa) ja T + nPC -ryhmässä (tislelitsumabi yhdessä nab-paklitakselin ja karboplatiinin kanssa) verrattuna PC-ryhmään (pelkästään paklitakseli ja karboplatiini). Stratifioitu HR (T + PC -ryhmä vs. PC-ryhmä) oli 0,45 (95 %:n lv: 0,33–0,62;  $p < 0,0001$ ), mikä osoittaa, että taudin etenemisen tai kuoleman riski pieneni 55 %. Stratifioitu HR T+PC -ryhmä vs. PC-ryhmä -vertailussa oli 0,48 (95 %:n lv: 0,34–0,69;  $p < 0,0001$ ). Stratifioitu HR T+nPC -ryhmä vs. PC-ryhmä -vertailussa oli 0,45 (95 %:n lv: 0,32–0,64;  $p < 0,0001$ ). Etenemivapaan elossaolon mediaani oli T + PC -ryhmässä 7,6 kk, T + nPC -ryhmässä 7,6 kk ja PC-ryhmässä 5,4 kk.

Lopullisessa analyysissä (tiedonkeruun katkaisupäivä 30.9.2020 ja tutkimuksen seurannan keston mediaani 16,7 kk) tulokset olivat yhtenevät välianalyysin tuloksiin nähden.

Lopullisen analyysin tehotulokset esitetään taulukossa 4, kuvassa 3 ja kuvassa 4.

**Taulukko 4 BGB-A317-307-tutkimuksen tehotulokset**

Päätetapahtuma	Tislelitsumabi + paklitakseli + karboplatiini (n = 120)	Tislelitsumabi + nab-paklitakseli + karboplatiini (n = 119)	Paklitakseli + karboplatiini (n = 121)
<b>PFS</b>			
Tapahtumia, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
PFS, mediaani (kk) (95 %:n lv)	7,7 (6,7–10,4)	9,6 (7,4–10,8)	5,5 (4,2–5,6)
Stratifioitu riskitiheysuhde <sup>a</sup> (95 %:n lv)	0,45 (0,33–0,62)	0,43 (0,31–0,60)	-
<b>OS</b>			
Kuolemat, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
OS, mediaani (kk) (95 %:n lv)	22,8 (19,1; ei arv.)	ei arv. (18,6; ei arv.)	20,2 (16,0; ei arv.)
Stratifioitu riskitiheysuhde (95 %:n lv)	0,68 (0,45–1,01)	0,75 (0,50–1,12)	-
<b>ORR<sup>b</sup></b>			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95 %:n lv	(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)
<b>DoR<sup>b</sup></b>			
DoR, mediaani (kk) (95 %:n lv)	13,2 (7,85–18,79)	10,4 (8,34–17,15)	4,8 (4,04–5,72)

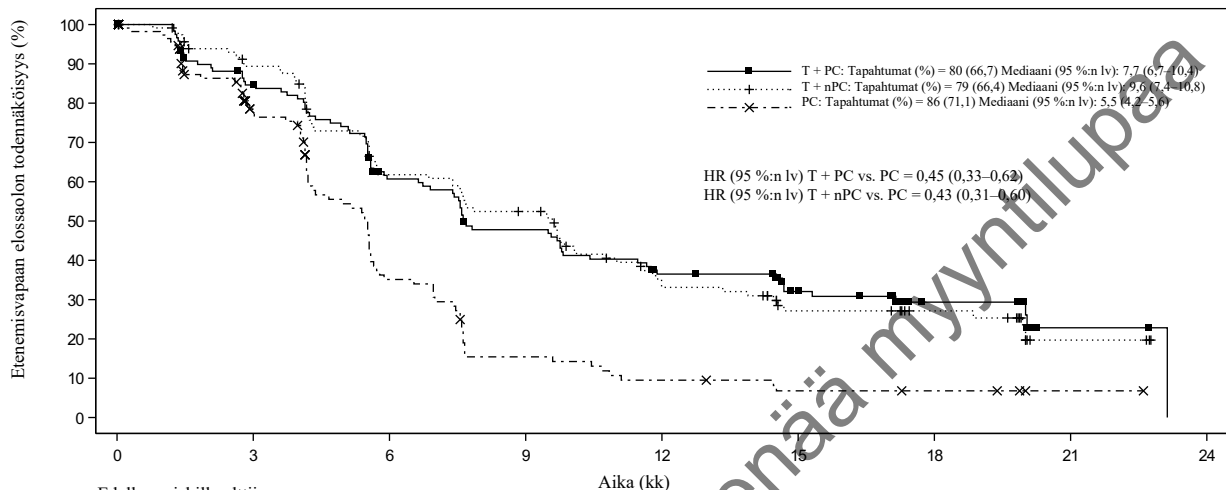
PFS = etenemättömyysaika; lv = luottamusväli; OS = kokonaiselossaolo; ORR = objektiivinen vasteprosentti; CR = täydellinen vaste; PR = osittainen vaste; DoR = vasteen kesto; ei arv. = ei arvioitavissa.

<sup>a</sup> Stratifikaatiotekijät: taudin aste (IIIB vs. IV) ja PD-L1-ilmentyminen kasvainsoluissa ( $\geq 50\%$  vs.  $1-49\%$  vs.  $< 1\%$ ).

<sup>b</sup> Etenemättömyysaika perustui riippumattoman arviointitoimikunnan arviointiin ja objektiivinen vasteprosentti /vasteen kesto perustui riippumattoman arviointitoimikunnan vahvistamaan vasteeseen.

### Kuva 3 Etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä BGB-A317-307-tutkimuksessa riippumattoman arviointitoimikunnan arvioimana

T + PC -ryhmä vs. T + nPC -ryhmä vs. PC-ryhmä

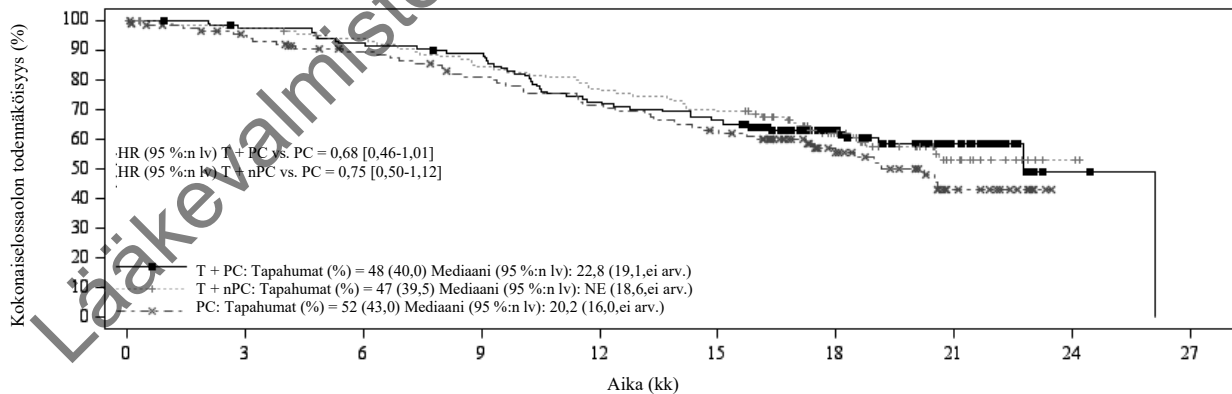


Edelleen riskille alttiina		Aika (kk)									
Aika		0	3	6	9	12	15	18	21	24	
T + PC	120	97	66	51	37	27	13	2	0		
T + nPC	119	99	66	55	31	20	15	3	0		
PC	121	74	31	13	8	5	4	1	0		

lv = luottamusväli; T + PC = tislelitsumabi + paklitakseli + karboplatiini; T + nPC = tislelitsumabi + nab-paklitakseli + karboplatiini; PC = paklitakseli + karboplatiini.

### Kuva 4 Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrä BGB-A317-307-tutkimuksessa

T + PC -ryhmä vs. T + nPC -ryhmä vs. PC-ryhmä



Edelleen riskille alttiina		Aika (kk)									
Aika		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	

lv = luottamusväli; T + PC = tislelitsumabi + paklitakseli + karboplatiini; T + nPC = tislelitsumabi + nab-paklitakseli + karboplatiini; PC = paklitakseli + karboplatiini, ei arv. = ei arvioitavissa.

Alaryhmäanalyysissä todettiin, että hoitovaikutus PFS-aikaan oli yleisesti ottaen johdonmukainen erilaisissa merkittävimmässä demografisissa ja prognostisissa alaryhmissä, mukaan lukien PD-L1-ilmentyminen < 1 %, 1–49 % ja ≥ 50 % ja taudin asteet IIIB ja IV:

- T + PC -ryhmässä etenemättömyysajan HR oli 0,57 (95 %:n lv = 0,34–0,94) PD-L1:n < 1 %:n ilmentymisen osalta, 0,40 (95 %:n lv = 0,21–0,76) 1–49 %:n ilmentymisen osalta ja 0,44 (95 %:n lv = 0,26–0,75) ≥ 50 %:n ilmentymisen osalta.
- T + nPC -ryhmässä etenemättömyysajan HR oli 0,65 (95 %:n lv = 0,40–1,06) PD-L1:n < 1 %:n ilmentymisen osalta, 0,40 (95 %:n lv = 0,22–0,74) 1–49 %:n ilmentymisen osalta ja 0,33 (95 %:n lv = 0,18–0,59) ≥ 50 %:n ilmentymisen osalta.

#### *Ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoito: BGB-A317-303*

BGB-A317-303 oli satunnaistettu, avoin vaiheen III monikeskustutkimus, jossa arvioitiin tislelitsumabin tehoa ja turvallisuutta verrattuna dosetakseliin potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ei-pienisoluisen keuhkosyöpä (levyepiteeliperäinen tai ei-levyepiteeliperäinen) ja joilla tauti oli edennyt aiemman platinapohjaisen hoito-ohjelman aikana tai jälkeen.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli tiedossa oleva EGFR-mutaatio tai ALK-uudelleenjärjestymä, aiempi hoito PD-(L)1:n tai CTLA-4:n estäjällä, aktiivinen autoimmuunitauti tai mikä tahansa tila, joka vaati systeemistä hoitoa joko kortikosteroideilla (> 10 mg/vrk prednisonia tai vastaava hoito) tai muilla immunosuppressiivisilla lääkkeillä.

Yhteensä 805 potilasta satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan 200 mg tislelitsumabia laskimoon 3 viikon välein (n = 535) tai 75 mg/m<sup>2</sup> dosetakselia laskimoon 3 viikon välein (n = 270). Satunnaistamisen stratifikaatiokriteerit olivat histologia (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen), hoitolinja (toinen vs. kolmas linja) ja kasvainsolujen PD-L1-ilmentyminen (≥ 25 % vs. < 25 %). Dosetakselin ja tislelitsumabin antoa jatkettiin, kunnes tauti eteni (tutkijan arvio RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti) tai ilmeni liiallista toksisuutta. PD-L1-ilmentyminen arvioitiin keskuslaboratoriossa Ventana PD-L1 (SP263) -määrityksellä, jossa värjäyksellä tunnistettiin PD-L1:tä ilmentävät kasvainsolut. Kasvaimet arvioitiin 9 viikon välein 52 viikon ajan satunnaistamisen jälkeen ja tämän jälkeen 12 viikon välein. Elosoolostatusta seurattiin 3 kuukauden välein tutkimushoidon päättymisen jälkeen.

Tutkimuspopulaation lähtötilanteen ominaisuudet olivat seuraavat: iän mediaani 61 vuotta (vaihteluväli: 28–88), 32,4 % oli 65 vuotta täyttäneitä tai vanhempia, 3,2 % oli 75 vuotta täyttäneitä tai vanhempia, 77,3 % oli miehiä, 17,0 % oli valkoihoisia ja 79,9 % aasialaisia, 20,6 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 79,4 %:lla 1, 85,5 %:lla oli metastasoitunut tauti, 30,3 % ei ollut koskaan tupakoinut, 46,0 %:lla tauti oli histologialtaan levyepiteeliperäinen ja 54,0 %:lla ei-levyepiteeliperäinen, 65,8 %:lla oli villityypin EGFR-status ja 34 %:lla tuntematon EGFR-status, 46,1 %:lla oli villityypin ALK-status ja 53,9 %:lla tuntematon ALK-status, 7,1 %:lla oli aiemmin hoidettuja aivometastaaseja.

Potilaista 57,0 %:lla kasvainsolujen PD-L1-ilmeneminen oli < 25 % ja 42,5 %:lla ≥ 25 %. Kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin kahden platinavalmisteen yhdistelmähoitoa: 84,7 % potilaista oli saanut yhtä aiempaa hoitoa ja 15,3 % kahta aiempaa hoitoa.

Duaalisia ensisijaisia tehon päätetapahtumia olivat OS ITT-analyysipopulaatiossa ja populaatiossa, jossa kasvainsolujen PD-L1-ilmenemisosuus oli ≥ 25 %. Muita tehon päätetapahtumia olivat tutkijan arvioima PFS, ORR ja DoR.

BGB-A317-303-tutkimuksessa saavutettiin molemmat duaaliset ensisijaiset päätetapahtumat eli OS ITT-analyysipopulaatioissa ja PD-L1  $\geq 25\%$  -analyysipopulaatioissa. Ennalta määritellyssä väliallyksissä (tiedonkeruun katkaisupäivä 10.8.2020; seurannan keston mediaani 11,7 kk) ITT-populaatioissa havaittiin tilastollisesti merkitsevä OS:n piteneminen. Tulokset olivat parempia tislelitsumabiryhmässä (HR = 0,64; 95 %:n lv: 0,53–0,78;  $p < 0,0001$ ). OS-mediaani oli 17,2 kk tislelitsumabiryhmässä ja 11,9 kk dosetakseliryhmässä. Loppuanalyysin kohdalla (tiedonkeruun katkaisupäivä 15.7.2021, seurannan keston mediaani 14,2 kk) PD-L1  $\geq 25\%$  -analyysijoukossa havaittiin tilastollisesti merkitsevä OS:n piteneminen tislelitsumabiryhmän hyväksi (stratifioitu HR = 0,53; 95 %:n lv: 0,41–0,70;  $p < 0,0001$ ). OS:n mediaani oli 19,3 kk tislelitsumabiryhmässä ja 11,5 kk dosetakseliryhmässä.

Loppuanalyysi (tiedonkeruun katkaisupäivä 15.7.2021 seurannan keston mediaani 14,2 kk) osoitti, että ITT-populaation tehotulokset olivat yhdenmukaiset väliallyksin tulosten kanssa.

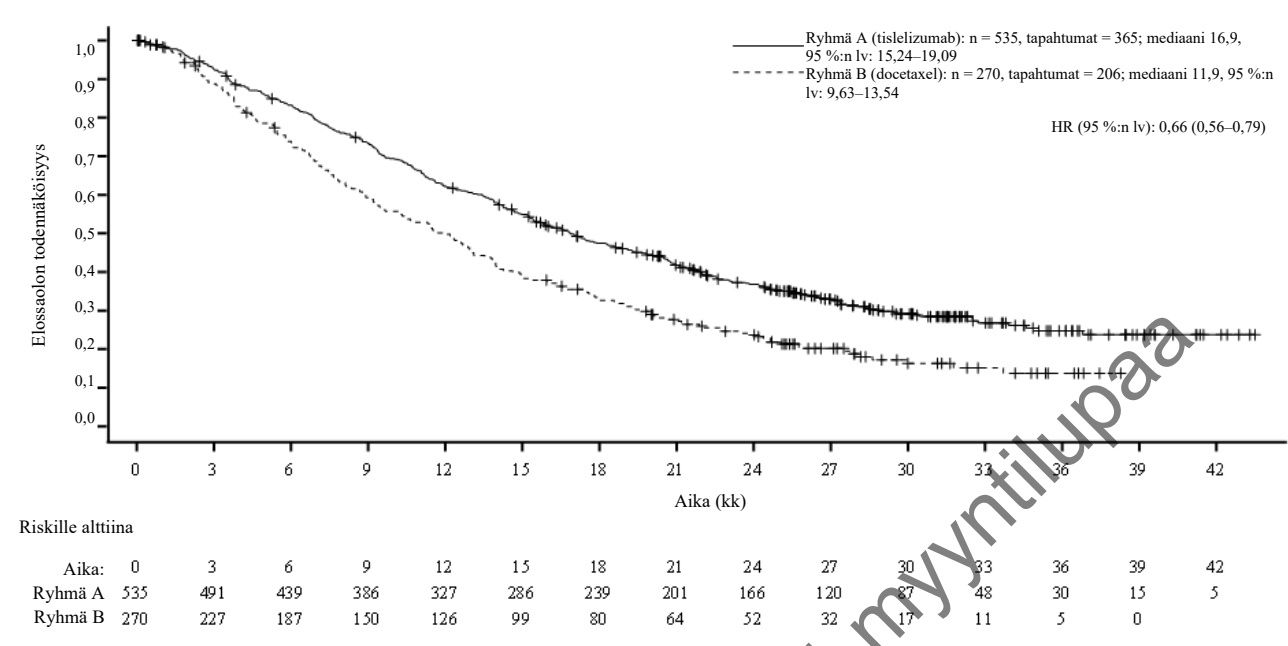
Taulukossa 5 ja kuvassa 5 esitetään yhteenveto BGB-A317-303-tutkimuksen lopullisen analyysin tehotuloksista (ITT-analyysipopulaatio).

**Taulukko 5 BGB-A317-303-tutkimuksen tehotulokset**

Päätetapahtuma	Tislelitsumabi (n = 535)	Dosetakseli (n = 270)
<b>OS</b>		
Kuolemat, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
OS, mediaani (kk) (95 %:n lv)	16,9 (15,24–19,09)	11,9 (9,63–13,54)
Riskitiheysuhde (95 %:n lv) <sup>a,b</sup>	0,66 (0,56–0,79)	
<b>PFS</b>		
Tapahtumia, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
PFS, mediaani (kk) (95 %:n lv)	4,2 (3,88–5,52)	2,6 (2,17–3,78)
Riskitiheysuhde <sup>a</sup> (95 %:n lv)	0,63 (0,53–0,75)	
<b>ORR (%) (95 %:n lv)<sup>c</sup></b>	20,9 (17,56–24,63)	3,7 (1,79–6,71)
Paras kokonaisvaste <sup>c</sup>		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
<b>DoR<sup>c</sup></b>		
DoR, mediaani (kk) (95 %:n lv)	14,7 (10,55–21,78)	6,2 (4,11–8,31)
OS = kokonaiselossaolo; lv = luottamusväli; PFS = etenemättömyysaika; ORR = objektiivinen vasteprosentti; CR = täydellinen vaste; PR = osittainen vaste; DoR = vasteen kesto. Mediaanit laskettiin Kaplan–Meierin menetelmällä ja 95 %:n luottamusväleillä, jotka laskettiin Brookmeyer–Crowleyn menetelmällä.		
<sup>a</sup> Riskitiheysuhde laskettiin käyttämällä stratifioitua Coxin mallia ja dosetakseliryhmää viiteryhmänä.		
<sup>b</sup> Stratifikaatiotekijöitä olivat histologia (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen), hoitolinja (toinen vs. kolmas) ja kasvainsolujen PD-L1-ilmentyminen (PD-L1-osuus $\geq 25\%$ vs. $< 25\%$ ).		
<sup>c</sup> Tutkijan vahvistama.		



**Kuva 5 Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrä BGB-A317-303-tutkimuksessa (ITT-analyysipopulaatio)**



Ennalta määritellyt alaryhmäanalyysit osoittivat tislelitsumabin kannalta suotuisan, johdonmukaisesti hyödyllisen hoitovaikutuksen OS-aikaan kaikissa merkittävimmässä demografisissa ja prognostisissa alaryhmissä.

Taulukossa 6 esitetään yhteenveto ennalta määritellyjen alaryhmäanalyysien OS-aikaa koskevista tehotuloksista kasvaimen PD-L1-ilmentymisen (< 25 % kasvainsoluista, ≥ 25 % kasvainsoluista) mukaan luokiteltuna.

**Taulukko 6 Kokonaiselosaoloaikaan koskevat tehotulokset kasvaimen PD-L1-ilmentymisen mukaan luokiteltuna (< 25 % kasvainsoluista, ≥ 25 % kasvainsoluista) BGB-A317-303-tutkimuksessa**

	<b>Tislelitsumabiryhmä</b>	<b>Dosetakseliryhmä</b>
	<b>n = 535</b>	<b>n = 270</b>
<b>PD-L1-ilmentyminen kasvainsoluissa &lt; 25 %, n</b>	307	152
Tapahtumat, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
OS:n mediaani (kuukautta) (95 % lv)	15,2 (13,4–17,6)	12,3 (9,3–14,3)
Riskitiheyksien suhde <sup>a</sup> (95 %:n lv)	0,79 (0,64–0,99)	
<b>PD-L1-ilmentyminen kasvainsoluissa ≥ 25 %, n</b>	227	115
Tapahtumat, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
OS:n mediaani (kuukautta) (95 %:n lv)	19,3 (16,5–22,6)	11,5 (8,2–13,5)
Riskitiheyksien suhde <sup>a</sup> (95 %:n lv)	0,54 (0,41–0,71)	

<sup>a</sup> Riskitiheyksien suhde ja sen 95 %:n lv arvioitiin stratifioimattomasta Coxin mallista.

#### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tislelitsumabin käytöstä pahanlaatuisten kasvainten (lukuun ottamatta keskushermoston ja hematopoeettisten kudosten ja imukudosten kasvaimia) hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Tislelitsumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin annosteltaessa Tivezeniä sekä monoterapiana että yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa.

Tislelitsumabin farmakokinetiikan ominaisuuksia tutkittiin populaatiofarmakokinetiikan analyysissä. Pitoisuustietoja analysoitiin 2 596 potilaalta, joilla oli pitkälle edennyt maligniteetti ja jotka saivat tislelitsumabia annoksina 0,5–10 mg/kg 2 viikon välein, 2,0 ja 5,0 mg/kg 3 viikon välein ja 200 mg 3 viikon välein.

90 %:n vakaan tilan tason saavuttamiseen kuluva aika on noin 84 vrk (12 viikkoa) annostuksella 200 mg 3 viikon välein, ja tislelitsumabin farmakokineettisen altistuksen vakaan tilan kumuloitumissuhde on noin kaksinkertainen.

### Imeytyminen

Tislelitsumabi annetaan laskimoon, ja se on täten välittömästi ja täydellisesti biologisesti hyödynnettävissä.

### Jakautuminen

Populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella vakaan tilan jakautumistilavuus on 6,42 l, mikä on tyypillistä monoklonaalisille vasta-aineille, joiden jakautuminen on vähäistä.

### Biotransformaatio

Tislelitsumabi hajoaa todennäköisesti pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi kataboliareittien välityksellä.

### Eliminaatio

Populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella tislelitsumabin puhdistuma oli 0,153 l/vrk. Yksilöidenvälinen vaihtelu oli 26,3 %, terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo noin 23,8 vrk ja variaatiokerroin (CV) 31 %.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kun tislelitsumabin annostus oli 0,5–10 mg/kg 2 tai 3 viikon välein (mukaan lukien 200 mg 3 viikon välein), tislelitsumabin farmakokinetiikan havaittiin olevan lineaarinen ja altistuksen suhteessa annokseen.

### Erityisryhmät

Eri kovariaattien vaikutuksia tislelitsumabin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä. Seuraavilla tekijöillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta tislelitsumabialtistukseen: ikä (vaihteluväli 18–90 vuotta), paino (vaihteluväli 32–130 kg), sukupuoli, etninen tausta (valkoihoinen, aasialainen ja muut), lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $[CL_{Cr}] \geq 30$  ml/min), lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiiniarvo  $\leq 3 \times$  ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) ja kasvaintaakka.

### Munuaisten vajaatoiminta

Tislelitsumabia ei ole tutkittu nimenomaan munuaisten vajaatoimintapotilailla. Tislelitsumabia koskeneissa populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja tislelitsumabin puhdistumassa, kun lievää munuaisten vajaatoimintaa ( $CL_{Cr}$  60–89 ml/min, n = 1 046) ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ( $CL_{Cr}$  30–59 ml/min, n = 320) sairastavia potilaita verrattiin tutkittaviin, joiden munuaistoiminta oli normaalia ( $CL_{Cr} \geq 90$  ml/min, n = 1 223). Lievä tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut tislelitsumabialtistukseen (ks. kohta 4.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden pienen määrän (n = 5) takia vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksesta tislelitsumabin farmakokinetiikkaan ei voida tehdä lopullisia päätelmiä.

### Maksan vajaatoiminta

Tislelitsumabia ei ole tutkittu nimenomaan maksan vajaatoimintapotilailla. Tislelitsumabia koskeneissa populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja tislelitsumabin puhdistumassa, kun lievää maksan vajaatoimintaa (bilirubiini  $\leq$  ULN ja ASAT  $>$  ULN tai bilirubiini  $>$  1,0–1,5 x ULN ja mikä tahansa ASAT, n = 396) ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (bilirubiini  $>$  1,5–3 x ULN ja mikä tahansa ASAT; n = 12) sairastavia potilaita verrattiin tutkittaviin, joiden maksatoiminta oli normaalia (bilirubiini  $\leq$  ULN ja ASAT = ULN, n = 2 182) (ks. kohta 4.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (bilirubiini  $>$  3 x ULN ja mikä tahansa ASAT, n = 2) sairastavien potilaiden pienen määrän takia vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta tislelitsumabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kun jaavanmakakeille annettiin toistuvan altistuksen toksisuutta koskeneessa tutkimuksessa valmistetta laskimoon annoksella 3, 10, 30 tai 60 mg/kg 2 viikon välein 13 viikon ajan (7 antokertaa), ilmeistä hoitoon liittyvää toksisuutta tai histopatologisia muutoksia ei havaittu annostukseen 30 mg/kg 2 viikon välein saakka. Altistus oli 4,3–6,6-kertainen verrattuna ihmisten 200 mg:n kliinisen annoksen tuottamaan altistukseen.

Tislelitsumabin kehitys- ja lisääntymistoksisuutta tai vaikutusta eläinten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

Tislelitsumabin mahdollista karsinogeenisuutta tai genotoksisuutta ei ole tutkittu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumsitraattidihydraatti  
Sitruunahappomonohydraatti  
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti  
L-histidiini  
Trehaloosidihydraatti  
Polysorbaatti 20  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pulllo

3 vuotta.

## Avattu injektiopullo

Injektiopullon avaamisen jälkeen lääkevalmiste on laimennettava ja infusoitava välittömästi (ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa).

## Infuusionesteen valmistamisen jälkeen

Tizveni ei sisällä säilöntäainetta. Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C:n lämpötilassa. 24 tunnin ajanjakso sisältää laimennetun liuoksen säilytyksen jääkaapissa (2–8 °C) enintään 20 tunnin ajan, huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) palautumiseen vaadittavan ajan sekä infuusion antamiseen kuluvan ajan (enintään 4 tuntia).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennustapa estä mikrobikontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Laimennettu liuos ei saa jäätyä.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

10 ml Tizveni-konsentraattia toimitetaan kirkaassa tyyppin 1 lasi-injektiopullossa, jossa on harmaa, FluroTec-päällysteinen klorobutyylitulppa ja irti napsautettava sinettikorkki.

Tizveni on saatavana yksikköpakkauksissa, joissa on 1 injektiopullo, ja monipakkauksissa, joissa on 2 injektiopulloa (2 yhden injektiopullon pakkausta).

### **6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Terveydenhuollon ammattilaisen on laimennettava infuusioneste aseptista tekniikkaa käyttäen.

## Infuusionesteen valmistus

- Yhtä annosta varten tarvitaan kaksi Tizveni-injektiopulloa.
- Ota injektiopullot jääkaapista. Älä ravista injektiopulloja.
- Tarkasta ennen antoa silmämääräisesti, että kummassakaan injektiopullossa ei ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Konsentraatti on kirkasta tai hieman opalisovaa, väritöntä tai hieman kellertävää liuosta. Älä käytä injektiopulloa, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Käännä injektiopullot varovasti ylösalaisin ravistamatta niitä. Vedä liuos kummastakin injektiopullostani (yhteensä 200 mg 20 ml:ssa) ruiskuun ja siirrä liuos infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-infuusionestettä. Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 2–5 mg/ml. Sekoita laimennettua liuosta kääntelemällä pussia varovasti ylösalaisin vaahtoamisen ja liiallisten sekoitusvoimien estämiseksi.

## Anto

- Anna laimennettu Tizveni-liuos infuusiona infuusioletkulla, jossa on steriili, pyrogeeniton, heikosti proteiinia sitova 0,2 tai 0,22 mikrometrin kiinteä (in-line) tai irrallinen (add-on) suodatin ja jonka pinta-ala on noin 10 cm<sup>2</sup>.
- Ensimmäinen infuusio on annettava 60 minuutin kestoisena. Jos potilas sietää sen hyvin, seuraavat infuusiot voidaan antaa 30 minuutin kestoisina.
- Muita lääkevalmisteita ei saa antaa samalla infuusioletkulla.
- Tizveni-valmistetta ei saa antaa laskimoon nopeana injektiona (paineella) / kertaluonteisena bolusinjektiona.
- Infuusioletku on huuhdeltava infuusion loppuksi.
- Hävitä injektiopulloon mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos.
- Tizveni-injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

## Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Beigene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irlanti  
Puhelin: +353 1 566 7660  
Sähköposti: bg.ireland@beigene.com

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1797/001-002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## LIITE II

- A. **BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. **TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. **MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Tizveni-valmisteen markkinoille saattamista kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa potilaskortin sisällöstä ja muodosta, mm. viestintämediasta, jakelumenetelmästä ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Potilaskortin tavoitteena on antaa potilaille tietoa oireista ja löydöksistä, jotka ovat merkityksellisiä mahdollisten immuunivälitteisten haittavaikutusten varhaisen tunnistamisen kannalta, ja tilanteista, jolloin on hakeuduttava lääkäriin. Kortissa kehoitetaan myös lisäämään korttiin lääkärin yhteystiedot ja ilmoittamaan muille lääkäreille, että potilas saa Tizveni-hoitoa. Potilaskortti on tarkoitettu aina potilaan mukana ja esittää kaikille häntä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Tizveni on markkinoilla, kaikki Tizveni-valmistetta todennäköisesti määräävät ja käyttävät terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat / potilasta hoitavat henkilöt saavat käyttöönsä terveydenhuollon ammattilaisille jaetun potilaskortin.

Potilaskortin on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:

- Kuvaus immuunivälitteisten haittavaikutusten merkittävimmistä oireista ja löydöksistä (pneumoniitti, koliitti, hepatiitti, endokrinopatiat, immuunivälitteiset ihoreaktiot, nefriitti ja muut immuunivälitteiset haittavaikutukset) ja infuusioreaktioista sekä maininta siitä, että on tärkeää ilmoittaa hoitavalle lääkärille viipymättä, jos oireita ilmaantuu.
- Tieto siitä, että on tärkeää, että potilas ei yritä hoitaa mitään oiretta itse keskustelematta ensin terveydenhuoltohenkilöstön kanssa.
- Tieto siitä, että on tärkeää pitää potilaskortti aina mukana ja näyttää kortti kaikille potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille lääkkeen määrääjää lukuun ottamatta (esim. päivystyshenkilökunnalle).
- Varoitusviesti, jossa kehoitetaan kertomaan aina potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, myös päivystyksellisessä hoidossa, että potilas saa Tizveni-hoitoa.
- Muistutus siitä, että kaikki tunnetut tai epäillyt haittavaikutukset voidaan myös raportoida paikallisille viranomaisille.
- Tizveni-valmisteen määräävän lääkärin yhteystiedot.

Potilaskortti muistuttaa potilaita merkittävimmistä oireista, joista on ilmoitettava lääkärille viipymättä.



**LIITE III**

**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tizveni 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
tislelitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg tislelitsumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, trehalosidihydraatti, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo  
100 mg/10 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laimennettuna laskimoon.  
Yhtä käyttökertaa varten.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäättyä.  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Beigene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irlanti  
Puhelin: +353 1 566 7660  
Sähköposti: bg.ireland@beigene.com

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1797/001

1 injektiopullo

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUSTEN ULKOPAKKAUS (JOSSA BLUE BOX -MERKINNÄT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tizveni 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
tislelitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg tislelitsumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, trehalosidihydraatti, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Monipakkaus: 2 (2 x 1) injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laimennettuna laskimoon.  
Yhtä käyttökertaa varten.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäättyä.  
Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Beigene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irlanti  
Puhelin: +353 1 566 7660  
Sähköposti: bg.ireland@beigene.com

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) injektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnusteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUSTEN VÄLIPAKKAUS (EI BLUE BOX -MERKINTÖJÄ)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tizveni 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
tislelitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg tislelitsumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, trehalosidihydraatti, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo. Kuuluu monipakkaukseen. Ei saa myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laimennettuna laskimoon.  
Yhtä käyttökertaa varten.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäättyä.  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Beigene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irlanti  
Puhelin: +353 1 566 7660  
Sähköposti: bg.ireland@beigene.com

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) injektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tizveni 100 mg steriili konsentraatti  
tislelitsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg tislelitsumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, trehalosidihydraatti, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

100 mg/10 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laimennettuna i.v.  
Yhtä käyttökertaa varten.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäättyä.  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Beigene Ireland Limited

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

1 injektiopullo  
2 (2 x 1) injektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**B. PAKKAUSSELOSTE**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Tizveni 100 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten tislelitsumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- On tärkeää, että pidät potilaskorttia mukana hoidon aikana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Tizveni on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tizveni-valmistetta
3. Miten Tizveni annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tizveni-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Tizveni on ja mihin sitä käytetään**

Tizveni on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena tislelitsumabia. Se on monoklonaalinen vasta-aine, eräs proteiinityyppi, joka on kehitetty tunnistamaan tietty kohde, ohjelmoidun solukuoleman reseptori-1 (PD-1), jota löytyy T- ja B-solujen pinnalta (nämä ovat veren valkosoluja, jotka muodostavat osan elimistön luonnollista puolustusjärjestelmää eli immuunijärjestelmää). Kun syöpäsolut aktivoivat PD-1-reseptorin, se voi kytkeä T-solujen vaikutuksen pois päältä. Salpaamalla PD-1-reseptorin Tizveni estää sitä kytkemästä elimistösi T-soluja pois päältä, mikä auttaa immuunijärjestelmäsi syöyän torjunnassa.

Tizveni-hoito on tarkoitettu aikuisille, joilla on:

- ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, joka on levinnyt muualle elimistöön ja jota ei ole vielä hoidettu solunsalpaajilla ja jota ei voida poistaa leikkauksella. Tämän tyyppisen syövän hoidossa Tizveni-valmistetta käytetään yhdessä solunsalpaajien kanssa.
- ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, joka on levinnyt muualle elimistöön ja jota on jo hoidettu solunsalpaajilla. Tämän tyyppisen syövän hoidossa Tizveni-valmistetta käytetään ainoana lääkkeenä.

Jos sinulla on kysyttävää Tizveni-valmisteen vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

Tizveni-valmistetta voidaan antaa yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa. On tärkeää, että luet myös näiden muiden lääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny lääkärin puoleen.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tizveni-valmistetta

### Sinulle ei saa antaa Tizveni-valmistetta

- jos olet allerginen tislelitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Keskustele lääkärin kanssa, jos olet epävarma.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Tizveni-valmistetta, jos sinulla on tai on joskus ollut:

- autoimmuunisairaus (tila, jossa elimistön oma puolustusjärjestelmä hyökkää normaaleja soluja vastaan)
- maksatulehdus (hepatiitti) tai jokin muu maksavaiva
- munuaistulehdus (nefriitti)
- keuhkokuume tai keuhkotulehdus (pneumoniitti)
- paksusuolitulehdus (koliitti)
- vakava ihottuma
- jokin hormoneja tuottavan rauhasen (esim. lisämunuaisten, aivolisäkkeen tai kilpirauhasen) vaiva
- tyypin 1 diabetes
- kiinteä elinsiirre
- infuusioreaktio.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma siitä, kerro asiasta lääkärille ennen kuin sinulle annetaan Tizveni-valmistetta.

### Silmällä pidettävät vakavat haittavaikutukset

Tizveni-valmisteen voi olla vakavia haittavaikutuksia, jotka voivat joskus muodostua hengenvaarallisiksi ja voivat johtaa kuolemaan. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista Tizveni-hoidon aikana:

- maksatulehdus (hepatiitti) tai muut maksa-vaivat
- munuaistulehdus (nefriitti)
- keuhkotulehdus (pneumoniitti)
- paksusuolitulehdus (koliitti)
- vaikeat ihoreaktiot: oireita voivat olla mm. kuume, flunssan kaltaiset oireet, ihottuma, kutina, ihon rakkulamuodostus tai suun tai muiden kosteiden pintojen haavaumat
- hormoneja tuottavan rauhasen (etenkin lisämunuaisten, aivolisäkkeen tai kilpirauhasen) vaivat: oireita voivat olla mm. sydämen nopealyöntisyys, voimakas väsymys, painonnousu tai painonlasku, huimaus tai pyörtyminen, hiustenlähtö, paleleminen, ummetus, pitkittynyt päänsärky tai poikkeava päänsärky
- tyypin 1 diabetes
- infuusioreaktio
- lihastulehdus (myosiitti)
- sydänlihastulehdus (myokardiitti)
- sydämen ympärillä olevan pussin tulehdus (perikardiitti)
- niveltulehdus (artriitti)
- tulehduksellinen sairaus, joka aiheuttaa lihaskipua ja -jäykkyyttä etenkin olkapäissä ja lonkissa (polymyalgia rheumatica/lihasreuma): sen oireita voivat olla olkapää-, niska-, olkavarsi-, pakara-, lonkka- tai reisikipu, oireilevien alueiden jäykkyys, ranteiden, kyynärpäiden tai polvien kipu tai jäykkyys
- hermotulehdus: sen oireita voivat olla raajojen kipu, heikkous ja halvaantumisen (Guillain-Barrén oireyhtymä).

- Lisätietoa edellä mainituista oireista, lue kohta 4 (Mahdolliset haittavaikutukset). Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulla on kysyttävää tai jokin huolestuttaa sinua.

### **Potilaskortti**

Tämän pakkausselosteen keskeiset tiedot ovat myös potilaskortissa, jotka olet saanut lääkäriltä. On tärkeää, että pidät potilaskorttia aina mukana ja että näytät sen terveydenhuollon ammattilaiselle, jos sinulle ilmaantuu oireita tai löydöksiä, jotka voivat viitata immuunivälitteiseen haittavaikutukseen (lueteltu edellä kohdassa ”Silmällä pidettävät vakavat haittavaikutukset”). Näin diagnoosi voidaan tehdä nopeasti ja saat riittävää hoitoa.

### **Seuranta Tizveni-hoidon aikana**

Lääkäri tekee säännöllisiä tutkimuksia (maksan ja munuaisten toimintakokeet, kuvantamistutkimukset) ennen hoitoa ja hoidon aikana.

Lääkäri seuraa myös elimistön verensokeri- ja hormonipitoisuuksia säännöllisin verikokein ennen Tizveni-hoitoa ja hoidon aikana, sillä Tizveni voi vaikuttaa verensokeri- ja hormonipitoisuuksiin.

### **Lapset ja nuoret**

Tizveni-valmistetta ei saa käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Tizveni**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös rohdosvalmisteita ja itsehoitolääkkeitä.

Kerro lääkärille etenkin, jos käytät immuunijärjestelmää lamaavia lääkkeitä, kuten kortikosteroideja (esim. prednisoni), sillä kyseiset lääkkeet voivat vaikuttaa Tizveni-valmisteen tehoon. Kun Tizveni-hoito on aloitettu, lääkäri voi kuitenkin antaa sinulle kortikosteroideja mahdollisten haittavaikutusten hoitoon.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Sinulle ei pidä antaa Tizveni-valmistetta, jos olet raskaana, ellei lääkäri määrää sitä sinulle. Tizveni-valmisteen vaikutuksia raskaana olevilla naisilla ei tunneta, mutta vaikuttava aine, tislelitsumabi, saattaa vahingoittaa sikiötä.

- Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Tizveni-hoidon ajan ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen Tizveni-annoksen jälkeen.
- Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

Ei tiedetä, erittykö Tizveni rintamaitoon. Mahdollisuutta, että lääke aiheuttaa riskejä imetettävälle lapselle, ei voida sulkea pois. Kerro lääkärille, jos imetät. Älä imetä Tizveni-hoidon aikana äläkä vähintään 4 kuukauteen viimeisen Tizveni-annoksen jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tizveni-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

Väsymys ja heikotus ovat Tizveni-valmisteen mahdollisia haittavaikutuksia. Älä aja äläkä käytä koneita Tizveni-valmisteen annon jälkeen, ellet ole varma, että vointisi on hyvä.

### **Tizveni sisältää natriumia**

Kerro lääkärille ennen Tizveni-valmisteen antoa, jos sinua on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota. Tämä lääkevalmiste sisältää 1,6 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per yksi millilitra konsentraattia. Yksi Tizveni-infuusio sisältää 32 mg natriumia kahdessa 10 ml:n injektio-pullossa. Tämä vastaa 1,6 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

### 3. Miten Tizveni annetaan

Tizveni annetaan sairaalassa tai klinikalla kokeneen lääkärin valvonnassa.

- Tavanomainen Tizveni-vuorokausiannos on 200 mg, joka annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon 3 viikon välein.
- Ensimmäinen Tizveni-annos annetaan infuusiona 60 minuutin aikana. Jos siedät ensimmäisen annoksen hyvin, seuraava infuusio voidaan antaa 30 minuutin kestoisena.
- Jos Tizveni-valmistetta annetaan yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa, Tizveni annetaan ennen solunsalpaajahoidoa.
- Lisätietoa solunsalpaajien käytöstä saa kyseisten lääkkeiden pakkausselosteesta. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Lääkäri päättää, montako hoitokertaa tarvitset.

#### Jos Tizveni-annos jää saamatta

- Ota heti yhteys lääkäriin uuden hoitokäynnin sopimiseksi.
- On erittäin tärkeää, että lääkeannos ei jää väliin.

#### Jos lopetat Tizveni- hoidon

Hoidon lopettaminen voi johtaa lääkkeen vaikutuksen loppumiseen. Älä lopeta Tizveni-hoitoa keskustelematta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä hoidostasi tai tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin Tizveni-valmisteen haittavaikutukset voivat olla vakavia (katso luettelo tämän pakkausselosteen kohdasta 2, ”Silmällä pidettävät vakavat haittavaikutukset”). Jos sinulle ilmaantuu jokin näistä vakavista haittavaikutuksista, **kerro asiasta heti lääkärille.**

**Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu, kun Tizveni-valmistetta annetaan ainoana lääkkeenä:**

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi), joka voi aiheuttaa väsymystä, painonnousua, ihon ja hiusten muutoksia
- yskä
- ihottuma
- kutina
- väsymys (uupumus)
- ruokahalun heikkeneminen
- heikkous (itsestään tuleva verenvuoto tai mustelmat ja tiheään esiintyvät infektiot, kuume, vilunväristykset ja kurkkukipu (anemia)
- suuri veren bilirubiinin (veren punasolujen pilkkoutumistuote) pitoisuus, joka voi aiheuttaa ihon ja silmien kellertämistä ja on merkinä maksavaivoista
- veren aspartaattiaminotransferaasin (maksaentsyymi) pitoisuuden suureneminen
- veren alaniiniaminotransferaasin (maksaentsyymi) pitoisuuden suureneminen.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- keuhkokuume
- ripuli
- pahoinvointi
- itsestään tuleva verenvuoto tai mustelmat (trombosytopenia)
- tiheään ilmenevät infektiot, kuume, vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat infektiosta johtuen (neutropenia tai lymfopenia)

- pahoinvoinnin tunne, oksentelu, ruokahalun heikkeneminen, kipu vatsan oikealla puolella, ihon tai silmänvalkuaisten kellertäminen, uneliaisuus, tumma virtsa, verenvuodon tai mustelmien ilmeneminen normaalia helpommin – mahdollisia maksavaivojen (maksatulehduksen eli hepatiitin) oireita
- nivelkipu
- lihaskipu
- hengenahdistus, yskä tai rintakipu – mahdollisia keuhkovaivojen (keuhkotulehduksen eli pneumoniitin) oireita
- väsymys, turvotus kaulan alaosassa, kurkun etuosan kipu – mahdollisia kilpirauhasvaivojen (kilpirauhas-tulehduksen eli tyreoidiitin) oireita
- verensokeripitoisuuksien suureneminen, jano, suun kuivuminen, tihentynyt virtsaamistarve, väsymys, ruokahalun lisääntyminen ja painon lasku, sekavuus, pahoinvointi, oksentelu, makealta haiseva hengitys, hengitysvaikeus ja kuiva tai punainen iho – mahdollisia korkean verensokerin (hyperglykemian) oireita
- väsymys, sekavuus, lihasnykäykset, kouristuskohtaukset (pieni natriumpitoisuus eli hyponatremia)
- lihasheikkous, lihaskouristukset, sydämen rytmihäiriöt (pieni kaliumpitoisuus eli hypokalemia)
- kilpirauhasen liikatoiminta (hypertyreoosi), joka voi aiheuttaa yliaktiivisuutta, hikoilua, painonlaskua ja janoa
- hengenahdistus
- verenpaineen nousu (hypertensio)
- suun haavaumat ja ientulehdus (suutulehdus)
- veren alkalisen fosfaatin (maksaentsyymi) pitoisuuden suureneminen
- suuri veren kreatiini-kinaasin (entsyymi) pitoisuus
- suuri veren kreatiniinipitoisuus.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- muutokset virtsan määrässä tai värissä, kipu virtsatessa, kipu munuaisten alueella – mahdollisia munuaisvaivojen (munuaistulehduksen eli nefriitin) oireita
- ripuli tai normaalia tiheämpi ulostaminen, mustat, tervaiset, tahmaiset ulosteet, veri tai lima ulosteissa, voimakas kipu tai aristus vatsan alueella – mahdollisia suolistovaivojen (paksusuolitulehduksen eli koliitin) oireita
- voimakas ylävatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, kuume, vatsan aristus – mahdollisia haimavaivojen (haimatulehduksen eli pankreatiitin) oireita
- korkea verensokeri, normaalia suurempi nälän tai janon tunne, normaalia tiheämpi virtsaaminen – mahdollisia diabeteksen oireita
- lihaskipu, -jäykkyys, heikkous, rintakipu tai voimakas väsymys – mahdollisia lihasvaivojen (lihaskivun eli myosiitin) oireita
- rintakipu, nopea tai epänormaali sydämensyke, hengenahdistus levossa tai aktiivisuuden aikana, nesteen kertyminen ja säärtien, nilkkojen ja jalkaterien turvotus, väsymys – mahdollisia sydänlihaskivun (sydänlihastulehduksen eli myokardiitin) oireita
- nivelten kipu, jäykkyys, turvotus tai punoitus, vähentynyt nivelten liikelaajuus – mahdollisia niveltulehduksen (niveltulehduksen eli artriitin) oireita
- silmien punoitus, silmäkipu ja silmien turvotus – mahdollisia silmänmunan silmänvalkuaisten alapuolella olevaan suonikalvostoon vaikuttavia vaivoja (suonikalvoston tulehdus eli uveitti)
- lisämunuaisten vajaatoiminta (häiriö, jossa lisämunuaiset eivät tuota tarpeeksi tiettyjä hormoneja)
- hermotulehdus: sen oireita voivat olla raajojen kipu, heikkous ja halvaantumisen (Guillain-Barrén oireyhtymä)
- vilunväristykset tai vapina, kutina tai ihottuma, punoitus, hengenahdistus tai hengityksen vinkuminen, heitehuimaus tai kuume, joita voi ilmetä infuusion aikana tai 24 tunnin sisällä infuusion jälkeen – mahdollisia infuusioreaktion oireita
- pieni leukosyyttien pitoisuus veressä
- suuri veren hemoglobiini-, kalium- ja natriumpitoisuus
- pieni veren albumiinipitoisuus.



**Harvinaiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- rintakipu, kuume, yskä, sydämentykytykset – mahdollisia sydämen ympärillä olevaan pussiin vaikuttavia oireita (sydänpussitulehdus eli perikardiitti)
- tiheään ilmenevät päänsäryt, näkökyvyn muutokset (joko heikko näkö tai kaksoiskuvat), väsymys ja/tai heikkous, sekavuus, verenpaineen lasku, heitehuimaus – mahdollisia aivolisäkkeen oireita (aivolisäkkeen tulehdus eli hypofysiitti)
- kutina tai ihon kuoriutuminen, ihon haavaumat – mahdollisia vaikeiden ihoreaktioiden oireita.

**Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu, kun Tizveni-valmistetta annetaan yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa**

On tärkeää, että luet myös muiden saamiesi syöpälääkkeiden pakkausselosteet, sillä nekin voivat aiheuttaa haittavaikutuksia.

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- hengenahdistus, yskä tai rintakipu – mahdollisia keuhkovaivojen (keuhkotulehduksen) oireita
- verensokeripitoisuuden suureneminen, jano, suun kuivuus, tihentynyt virtsaamistarve, väsymys, ruokahalun lisääntyminen ja painonlasku, sekavuus, pahoinvointi, oksentelu, hedelmäinen haju hengityksessä, hengitysvaikeus ja ihon kuivuus tai punoitus – mahdollisia hyperglykemian (liian suuren verensokeripitoisuuden) oireita
- kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi), joka voi aiheuttaa väsymystä, painonnousua, ihon ja hiusten muutoksia
- kilpirauhasen liikatoiminta (hypertyreoosi), joka voi aiheuttaa yliaktiivisuutta, hikoilua, painonlaskua ja janoa
- yskä
- hengenahdistus
- ripuli
- ihottuma
- nivelkipu
- väsymys (uupumus)
- aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden (maksaentsyymi) suureneminen
- alaniiniaminotransferaasipitoisuuden (maksaentsyymi) suureneminen
- veren bilirubiinipitoisuuden (veren punasolujen pilkkoutumistuote) suureneminen
- alkalisen fosfataasin (maksaentsyymi) pitoisuuden suureneminen
- pieni hemoglobiinipitoisuus
- seuraavien verisolujen pienet pitoisuudet: leukosyytit, lymfosyytit, neutrofiilit, verihiutalet
- seuraavien entsyymien suuret pitoisuudet: alaniiniaminotransferaasi, alkalinen fosfataasi, aspartaattiaminotransferaasi
- pieni albumiinipitoisuus
- suuri bilirubiinipitoisuus
- suuri kreatiini-kinaasi- ja kreatiniinipitoisuus
- suuri kaliumpitoisuus
- pieni kalium- ja natriumpitoisuus.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, oikeanpuoleinen vatsakipu, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, uneliaisuus, virtsan tummuus, verenvuoto- tai mustelma-alttius – mahdollisia maksavaivojen (maksatulehduksen) oireita
- ripuli tai tihentynyt ulostamistarve, mustat, tervamaiset, tahmaiset ulosteet, veri tai lima ulosteessa, vaikea vatsan kipu tai aristus – mahdollisia suolistovaivojen (paksusuolitulehduksen) oireita
- verensokeriarvojen suureneminen, tavanomaista voimakkaampi nälkä tai jano, tihentynyt virtsaamistarve – mahdollisia diabeteksen oireita
- vilunväristykset tai vapina, kutina tai ihottuma, ihon punoitus, hengenahdistus tai hengityksen vinkuminen, huimaus tai kuume, joka voi ilmaantua infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusiosta – mahdollisia infuusioreaktion oireita

- rintakipu, nopea tai poikkeava sydämen syke, hengenahdistus levossa tai toimien aikana, nesteen kertyminen ja turvotus jaloissa, nilkoissa ja jalkaterissä, väsymys – mahdollisia sydänlihaskivun (sydänlihaskivun) oireita
- nivelkipu, jäykkyys, turvotus tai punoitus, nivelten liikelaajuuden rajoittuminen – mahdollisia nivelkivun (niveltulehduksen) oireita
- suun haavaumat ja ientulehdus (suutulehdus eli stomatiitti)
- kutina
- lihaskipu
- suuri hemoglobiinipitoisuus
- suuri natriumpitoisuus.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- virtsan määrän tai värin muutokset, virtsaamiskipu, kipu munuaisten alueella – mahdollisia munuaiskivun (munuaistulehduksen) oireita
- väsymys, kaulan alaosan turvotus, kipu nielun etupuolella – mahdollisia kilpirauhaskivun (kilpirauhaskivun) oireita
- vaikea ylävatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, kuume, vatsan aristus – mahdollisia haimakivun (haimatulehduksen) oireita
- lihaskipu, lihasjäykkyys, lihasheikkous, rintakipu tai vaikea väsymys – mahdollisia lihaskivun (lihastulehduksen) oireita
- vakavat hermostovaivat, jotka voivat aiheuttaa hengitysvaikeutta, sormien, varpaiden, nilkkojen tai ranteiden kihelmöintiä tai pistelyä, alaraajojen heikkoutta, joka leviää ylävartaloon, kävelyn epävakausta tai kyvyttömyyttä kävellä tai nousta portaita, käsien liikkeiden vaikeutta (mukaan lukien puhe-, pureskelu- tai nielemisvaikeus), kaksoiskuvia tai silmien liikkuttamiskyvyttömyyttä, kyvyttömyyttä hallita virtsarakon tai suolen toimintaa, sydämen tiheälyöntisyyttä ja halvauksen – mahdollisia Guillain-Barré oireyhtymän oireita.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin edellä luetelluista vakavista haittavaikutuksista.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Tizveni-valmisteen säilyttäminen**

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja vastaa tämän lääkkeen säilyttämisestä ja käyttämättömän valmisteen hävittämisestä oikealla tavalla. Seuraavat tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tizveni ei sisällä säilöntäainetta. Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C:n lämpötilassa. 24 tunnin ajanjakso sisältää laimennetun liuoksen säilytyksen jääkaapissa (2–8 °C) enintään 20 tunnin ajan, huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) palautumiseen vaadittavan ajan sekä infuusion antamiseen kuluvan ajan (enintään 4 tuntia).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennustapa estä mikrobikontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Laimennettu liuos ei saa jäätyä.

Jos infuusioliuosta jää yli, sitä ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Tizveni sisältää

- Vaikuttava aine on tislelitsumabi. Yksi ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg tislelitsumabia.
- Yksi injektiopullo sisältää 100 mg tislelitsumabia 10 millilitrassa konsentraattia.

Muut aineet ovat natriumsitraattidihydraatti (ks. kohta 2, ”Tizveni sisältää natriumia”), sitruunahappomonohydraatti, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tizveni-infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti) on kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai hieman kellertävää liuosta.

Tizveni on saatavana pakkauksissa, joissa on 1 injektiopullo, ja monipakkauksissa, joissa on 2 injektiopulloa (2 yhden injektiopullon pakkausta).

### Myyntiluvan haltija

Beigene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irlanti  
Puhelin: +353 1 566 7660  
Sähköposti: bg ireland@beigene.com

### Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Saksa

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

## Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Tizveni-injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Yksi injektiopullo sisältää 100 mg tislelitsumabia.

Terveydenhuollon ammattilaisen on laimennettava infuusioneste aseptista tekniikkaa käyttäen.

### Infuusionesteen valmistus

- Yhtä annosta varten tarvitaan kaksi Tizveni-injektiopulloa.
- Ota injektiopullot jääkaapista. Älä ravista injektiopulloja.
- Tarkasta ennen antoa silmämääräisesti, että kummassakaan injektiopullossa ei ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Konsentraatti on kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai hieman kellertävää liuosta. Älä käytä injektiopulloa, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Käännä injektiopullot varovasti ylösalaisin ravistamatta niitä. Vedä liuos kummastakin injektiopullostani (yhteensä 200 mg 20 ml:ssa) ruiskuun ja siirrä liuos infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä. Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 2–5 mg/ml. Sekoita laimennettua liuosta kääntelemällä pussia varovasti ylösalaisin vaahtoamisen ja liiallisten sekoitusvoimien estämiseksi.

### Anto

- Anna laimennettu Tizveni-liuos infuusiona infuusioletkulla, jossa on steriili, pyrogeeniton, heikosti proteiinia sitova 0,2 tai 0,22 mikrometrin kiinteä (in-line) tai irrallinen (add-on) suodatin ja jonka pinta-ala on noin 10 cm<sup>2</sup>.
- Ensimmäinen infuusio on annettava 60 minuutin kestoisena. Jos potilas sietää sen hyvin, seuraavat infuusioid voidaan antaa 30 minuutin kestoisina.
- Muita lääkevalmisteita ei saa antaa samalla infuusioletkulla.
- Tizveni-valmistetta ei saa antaa laskimoon nopeana injektiona (paineella) / kertaluonteisena bolusinjektiona.
- Tizveni ei sisällä säilöntäainetta. Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C:n lämpötilassa. 24 tunnin ajanjakso sisältää laimennetun liuoksen säilytyksen jääkaapissa (2–8 °C) enintään 20 tunnin ajan, huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) palautumiseen vaadittavan ajan sekä infuusion antamiseen kuluvan ajan (enintään 4 tuntia). Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennustapa estä mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönäikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.
- Laimennettu liuos ei saa jäätyä.
- Hävitä injektiopulloon mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos.
- Infuusioletku on huuhdeltava infuusion loppuksi.
- Tizveni-injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.