

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Infusioonilahuse kontsentraadi 1 ml sisaldab 20 mg tremelimumabi.

Üks 1,25 ml kontsentraadi viaal sisaldab 25 mg tremelimumabi.

Üks 15 ml kontsentraadi viaal sisaldab 300 mg tremelimumabi.

Tremelimumab on inimese tsütotoksilise T-lümfotsüüdi antigeen-4 (CTLA-4) vastane immunoglobuliin G2 IgG2a monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiire müeloomirakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni kergelt pärlelav, värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mis ei sisalda üldse või praktiliselt ei sisalda nähtavaid osakesi. Lahuse pH on ligikaudu 5,5 ja osmolaalsus ligikaudu 285 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tremelimumab AstraZeneca kombinatsioonis durvalumabi ja platinapõhise keemiaraviga on näidustatud metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellel puuduvad sensibiliseerivad EGFR-mutatsioonid või ALK-positiivsed mutatsioonid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Tremelimumab AstraZeneca'ga peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst.

Annustamine

Tremelimumab AstraZeneca soovitatav annus on toodud tabelis 1.

Tabel 1. Tremelimumab AstraZeneca soovitatav annus

Näidustus	Tremelimumab AstraZeneca soovitatav annus	Ravi kestus
Metastaatiline NSCLC	<p><u>Plaatinapõhise keemiaravi ajal:</u> 75 mg^a kombinatsioonis 1500 mg durvalumabi^b ja plaatinapõhise keemiaraviga^c iga 3 nädala (21 päeva) järel 4 tsükli (12 nädala) jooksul.</p> <p><u>Pärast plaatinapõhist keemiaravi:</u> 1500 mg durvalumabi^c iga 4 nädala järel ja histoloogiapõhine säilitusravi pemetrekseediga^{c,d} iga 4 nädala järel.</p> <p>Viies Tremelimumab AstraZeneca 75 mg annus^{e,f} tuleb manustada 16. nädalal koos durvalumabi 6. annusega.</p>	Kuni maksimaalselt 5 annust. Patsiendid võivad saada vähem kui viis annust Tremelimumab AstraZeneca't kombinatsioonis 1500 mg durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga juhul, kui tekib haiguse progressioon või vastuvõetamatu toksilisus.

^a Metastaatilise NSCLC-ga patsientidel kehakaaluga 34 kg või vähem peab tremelimumabi annustamine põhinema kehakaalul: 1 mg/kg Tremelimumab AstraZeneca't kuni kehakaalu suurenemiseni üle 34 kg. Patsientidel kehakaaluga 30 kg või vähem peab durvalumabi annustamine põhinema kehakaalul: 20 mg/kg durvalumabi kuni kehakaalu suurenemiseni üle 30 kg.

^b Kui Tremelimumab AstraZeneca't manustatakse kombinatsioonis durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga, lugege teavet annustamise kohta durvalumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

^c Kui Tremelimumab AstraZeneca't manustatakse kombinatsioonis durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga, lugege teavet annustamise kohta nab-paklitakseeli, gemtsitabiini, pemetrekseedi ja karboplatiini või tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

^d Kaaluda säilitusravi pemetrekseediga mittelamerakuliste kasvajatega patsientidel, kes said plaatinapõhise keemiaravi faasis ravi pemetrekseedi ja karboplatiini/tsisplatiiniga.

^e Annus(t)e edasilükkumise korral võib Tremelimumab AstraZeneca viienda annuse manustada pärast 16. nädalat koos durvalumabiga.

^f Kui patsiendid saavad vähem kui 4 tsükli plaatinapõhist keemiaravi, tuleb Tremelimumab AstraZeneca ülejäänud tsüklid (kuni kokku 5) manustada plaatinapõhise keemiaravi järgses faasis.

Koos durvalumabiga manustatava Tremelimumab AstraZeneca annust ei ole soovitatav suurendada ega vähendada. Tulenevalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest võib olla vajalik annuse edasilükkamine või ravi lõpetamine, vt tabel 2.

Immuunvahendatud kõrvaltoimete käsitlemise soovitusi on kirjeldatud tabelis 2 (vt lõik 4.4). Lugege ka durvalumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Tabel 2. Ravimuudatused ja kõrvaltoimete käsitlemise soovitusid Tremelimumab AstraZeneca kasutamisel kombinatsioonis durvalumabiga

Kõrvaltoimed	Raskusaste ^a	Ravimuudatus	Kortikosteroidravi, kui ei ole märgitud teisiti ^b
Immuunvahendatud pneumoniit/interstitsiaalne kopsuhaigus	2. aste	Lükata annus edasi ^c	Alustada ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendada annust järk-järgult
	3. või 4. aste	Lõpetada ravi alaliselt	

Kõrvaltoimed	Raskusaste^a	Ravimuudatus	Kortikosteroidravi, kui ei ole märgitud teisiti^b
Immuunvahendatud hepatiit	ALAT või ASAT > 3...≤ 5 x ULN või üldbilirubiin > 1,5...≤ 3 x ULN	Lükata annus edasi ^c	Alustada ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendada annust järk-järgult
	ALAT või ASAT > 5...≤ 10 x ULN	Lükata edasi durvalumabi manustamine ja lõpetada alaliselt ravi Tremelimumab AstraZeneca'ga	
	Samaaegselt ALAT või ASAT > 3 x ULN ja üldbilirubiin > 2 x ULN ^d	Lõpetada ravi alaliselt	
	ALAT või ASAT > 10 x ULN või üldbilirubiin > 3 x ULN		
Immuunvahendatud koliit või kõhulahtisus	2. aste	Lükata annus edasi ^c	Alustada ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendada annust järk-järgult
	3. või 4. aste	Lõpetada ravi alaliselt	
Sooleperforatsioon	MIS TAHES aste	Lõpetada ravi alaliselt	Sooleperforatsiooni kahtluse korral pidada kohe nõu kirurgiga
Immuunvahendatud hüpertüreos, türeoidiit	2. kuni 4. aste	Lükata annus edasi kuni kliiniliselt stabiilse seisundi saavutamiseni	Sümptomaatiline ravi, vt lõik 4.8
Immuunvahendatud hüpotüreos	2. kuni 4. aste	Muudatused pole vajalikud	Vastavalt kliinilisele näidustusele alustada asendusravi kilpnäärmehormooniga
Immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus või hüpopüüsiit/hüpopituitarism	2. kuni 4. aste	Lükata annus edasi kuni kliiniliselt stabiilse seisundi saavutamiseni	Alustada ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendada annust järk-järgult ning vastavalt kliinilisele näidustusele alustada hormoonasendusravi

Kõrvaltoimed	Raskusaste^a	Ravimuudatus	Kortikosteroidravi, kui ei ole märgitud teisiti^b
Immuunvahendatud 1. tüüpi suhkurtõbi	2. kuni 4. aste	Muudatused pole vajalikud	Vastavalt kliinilisele näidustusele alustada insuliinravi
Immuunvahendatud nefriit	2. aste seerumi kreatiniinisaldusega > 1,5...3 x (ULN või algtaseme väärtus)	Lükata annus edasi ^c	Alustada ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendada annust järk-järgult
	3. aste seerumi kreatiniinisaldusega > 3 x algtaseme väärtus või > 3...6 x ULN; 4. aste seerumi kreatiniinisaldusega > 6 x ULN	Lõpetada ravi alaliselt	
Immuunvahendatud lööve või dermatiit (sh pemfigoid)	2. aste üle 1 nädala	Lükata annus edasi ^c	Alustada ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendada annust järk-järgult
	3. aste	Lõpetada ravi alaliselt	
	4. aste		
Immuunvahendatud müokardiit	2. kuni 4. aste	Lõpetada ravi alaliselt	Alustada ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 2 kuni 4 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendada annust järk-järgult ^e
Immuunvahendatud müosiit/polümüosiit	2. või 3. aste	Lükata annus edasi ^{c,f}	Alustada ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendada annust järk-järgult
	4. aste	Lõpetada ravi alaliselt	
Infusiooniga seotud reaktsioonid	1. või 2. aste	Katkestada infusioon või aeglustada infusioonikiirust	Võib kaaluda premedikatsiooni kasutamist järgnevate infusiooniga seotud reaktsioonide profülaktikaks
	3. või 4. aste	Lõpetada ravi alaliselt	Ravida raskeid infusiooniga seotud reaktsioone vastavalt raviasutuse tavapraktikale, asjakohastele kliinilisele praktika suunistele ja/või erialaseltsi juhiste

Kõrvaltoimed	Raskusaste ^a	Ravimuudatus	Kortikosteroidravi, kui ei ole märgitud teisiti ^b
Infektsioon	3. või 4. aste	Lükata annus edasi kuni kliiniliselt stabiilse seisundi saavutamiseni	
Immuunvahendatud raskekujuline müasteenia	2. kuni 4. aste	Lõpetada ravi alaliselt	Alustada ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendada annust järk-järgult
Immuunvahendatud entsefaliit	2. kuni 4. aste	Lõpetada ravi alaliselt	Alustada ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendada annust järk-järgult
Muud immuunvahendatud kõrvaltoimed ^g	2. või 3. aste	Lükata annus edasi ^c	Alustada ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1 kuni 2 mg/kg/ööpäevas, seejärel vähendada annust järk-järgult
	4. aste	Lõpetada ravi alaliselt	
Mitte-immuunvahendatud kõrvaltoimed	2. või 3. aste	Lükata annus edasi kuni ≤ 1. astme või algtaseme saavutamiseni	
	4. aste	Lõpetada ravi alaliselt ^h	

^a Kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), versioon 4.03. ALAT:alaniini aminotransferaas; ASAT: aspartaadi aminotransferaas; ULN (*upper limit of normal*): normi ülempiir; BLV: algväärtus.

^b Kui kõrvaltoime on taandunud astmeni ≤ 1, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järk-järgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul. Kui kõrvaltoime süveneb või ei parane, kaaluda kortikosteroidide annuse suurendamist ja/või täiendavate süsteemsete immunosuppressantide kasutamist.

^c Pärast annuse edasilükkamist võib ravi Tremelimumab AstraZeneca ja/või durvalumabiga jätkata 12 nädala jooksul, kui kõrvaltoimed on taandunud astmeni ≤ 1 ning kortikosteroidi annust on vähendatud prednisooni või ekvivalendi annuseni ≤ 10 mg ööpäevas. Korduvate 3. astme kõrvaltoimete korral tuleb ravi Tremelimumab AstraZeneca ja/või durvalumabiga alaliselt lõpetada.

^d Patsientide puhul, kellel on kõrvalekalle tekkinud muul põhjusel, tuleb järgida soovitusi, mis on antud ASAT või ALAT aktiivsuse suurenemise korral, kui puudub samaaegne bilirubiinisalduse suurenemine.

^e Kui 2...3 päeva jooksul ei ole kortikosteroidravist hoolimata paranemist ilmnenu, alustada kohe täiendavat immunosupressiivset ravi. Pärast kõrvaltoime taandumist (< 1. astme) tuleb alustada kortikosteroidi annuse järk-järgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul.

^f Kui kõrvaltoime ei taandu 30 päeva jooksul astmeni ≤ 1 või esinevad hingamispuudulikkuse nähud, tuleb ravi Tremelimumab AstraZeneca ja durvalumabiga alaliselt lõpetada.

^g Sealhulgas immuuntrombotsütopeenia ja pankreatiit.

^h Erandiks 4. astme laboratoorsed kõrvalekalded, mille puhul peab ravi lõpetamise otsus lähtuma kaasuvatest kliinilistest nähtudest/sümptomitest ja kliinilisest hinnangust.

Immuunvahendatud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb läbi viia piisav hindamine, et kinnitada etioloogia või välistada muud tekkepõhjused.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Tremelimumab AstraZeneca ohutus ja efektiivsus lastel ja nooruktel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Andmeid 75-aastaste ja vanemate patsientide kohta on piiratud hulgal.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole Tremelimumab AstraZeneca annuse kohandamine soovitatav. Raske neerukahjustusega patsientide kohta saadud andmeid ei ole piisaval hulgal, et anda soovitusi annustamise kohta (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidelt saadud andmeid on piiratud hulgal. Kuna maksas toimuvatel protsessidel on tremelimumabi kliirensis väike roll, ei ole maksakahjustusega patsientidel Tremelimumab AstraZeneca annuse kohandamine soovitatav, sest ei ole oodata erinevust ravimi ekspositsioonis (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Tremelimumab AstraZeneca on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks, pärast lahjendamist manustatakse seda intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul.

Kui Tremelimumab AstraZeneca't manustatakse koos durvalumabi ja platinapõhise keemiaraviga, tuleb Tremelimumab AstraZeneca manustada esimesena, millele järgneb durvalumabi ja seejärel platinapõhise keemiaravi manustamine samal annustamispäeval.

Kui Tremelimumab AstraZeneca't manustatakse viienda annusena kombinatsioonis durvalumabi ja pemetrekseedi säilitusraviga 16. nädalal, tuleb Tremelimumab AstraZeneca manustada esimesena, millele järgneb durvalumabi ja seejärel pemetrekseedi säilitusravi manustamine samal annustamispäeval.

Tremelimumab AstraZeneca't, durvalumabi ja platinapõhise keemiaravi manustatakse eraldi intravenoosete infusioonidena. Tremelimumab AstraZeneca't ja durvalumabi manustatakse mõlemat 1 tunni jooksul. Platinapõhise keemiaravi puhul lugege teavet manustamise kohta vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest. Pemetrekseedi säilitusravi puhul lugege teavet manustamise kohta vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest. Iga infusiooni puhul tuleb kasutada eraldi infusioonikotte ja filtreid.

1. tsükli ajal peab Tremelimumab AstraZeneca manustamisele järgnev durvalumabi manustamine algama ligikaudu 1 tund (maksimaalselt 2 tundi) pärast Tremelimumab AstraZeneca infusiooni lõppu. Platinapõhise keemiaravi infusioon peab algama ligikaudu 1 tund (maksimaalselt 2 tundi) pärast durvalumabi infusiooni lõppu. Kui 1. tsükli ajal kliiniliselt olulisi probleeme ei ilmne, võib arsti äranägemisel järgnevat durvalumabi tsüklid manustada vahetult pärast Tremelimumab AstraZeneca infusiooni ning durvalumabi infusiooni lõpu ja keemiaravi alguse vahelist aega võib vähendada 30 minutini.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Immuunvahendatud pneumoniit

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud pneumoniiti või interstitsiaalset kopsuhaigust, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Pneumoniidi kahtluse korral tuleb teha kinnitav radioloogiline uuring ning välistada muud infektsioossed ja haigusega seotud põhjused ning ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele.

Immuunvahendatud hepatiit

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hepatiiti, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb enne ravi ja regulaarselt ravi ajal tremelimumabi ja durvalumabi ning keemiaravi kombinatsiooniga ning kliinilisest hindamisest tuleneva näidustuse korral jälgida maksafunktsiooni testide normist kõrvalekallete suhtes. Immuunvahendatud hepatiiti tuleb ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele.

Immuunvahendatud koliit

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud koliiti või kõhulahtisust, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga saanud patsientidel on teatatud sooleperforatsioonist ja jämesoole perforatsioonist. Patsiente tuleb jälgida koliidi/kõhulahtisuse ja sooleperforatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele.

Immuunvahendatud endokrinopaatiad

Immuunvahendatud hüpotüreooos, hüpertüreooos ja türeoidiit

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hüpotüreooosi, hüpertüreooosi ja türeoidiiti, kusjuures hüpotüreooos võib järgneda hüpertüreooosile (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb enne ravi ja regulaarselt ravi ajal ning kliinilisest hindamisest tuleneva näidustuse korral jälgida kõrvalekallete suhtes kilpnäärme funktsiooni testides. Immuunvahendatud hüpotüreooosi, hüpertüreooosi ja türeoidiiti tuleb ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele.

Immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud neerupealiste puudulikkust (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise neerupealiste puudulikkuse korral tuleb patsiente ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele.

Immuunvahendatud 1. tüüpi suhkurtõbi

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud 1. tüüpi suhkurtõbe, mis võib esmalt avalduda diabeetilise ketoatsidoosina, mis võib lõppeda surmaga, kui seda ei avastata varakult (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida 1. tüüpi suhkurtõve kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise 1. tüüpi suhkurtõve korral tuleb patsiente ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele.

Immuunvahendatud hüpofüsiit/hüpopituitarism

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hüpofüsiiti või hüpopituitarismi (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüpofüsiidi või hüpopituitarismi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise hüpofüsiidi või hüpopituitarismi korral tuleb patsiente ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele.

Immuunvahendatud nefriit

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud nefriiti, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb enne ravi ja regulaarselt ravi ajal jälgida kõrvalekallete suhtes neerufunktsiooni testides ning ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele.

Immuunvahendatud lööve

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud löövet või dermatiiti (sealhulgas pemfigoidi), mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). PD-1 inhibiitoritega ravitud patsientidel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhtudest. Patsiente tuleb jälgida lööbe või dermatiidi nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele.

Immuunvahendatud müokardiit

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud müokardiiti, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida immuunvahendatud müokardiidi nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele.

Immuunvahendatud pankreatiit

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud pankreatiiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida immuunvahendatud pankreatiidi nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele.

Muud immuunvahendatud kõrvaltoimed

Arvestades tremelimumabi ja durvalumabi kombinatsiooni toimemehhanismi, võivad tekkida muud võimalikud immuunvahendatud kõrvaltoimed. Tremelimumabi ja durvalumabi kombinatsiooniga ravitud patsientidel on täheldatud järgmisi immuunvahendatud kõrvaltoimeid: raskekujuline müasteenia, müosiit, polümüosiit, meningiit, entsefaliit, Guillain-Barré sündroom, immuuntrombotsütopeeniat ja mittenakkuslik tsüstiit. Patsiente tuleb jälgida nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Patsiente tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes. Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga ja keemiaraviga saanud patsientidel on teatatud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Infusiooniga seotud reaktsioone tuleb ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele.

Haigusspetsiifiline ettevaatusabinõu

Metastaatiline NSCLC

Eakate patsientide (≥ 65 -aastased) kohta, keda ravitakse tremelimumabiga koos durvalumabi ja platinapõhise keemiaraviga, on vähe andmeid (vt lõik 5.1). Soovitatav on põhjalikult kaaluda selle raviskeemi oodatavat kasu ja võimalikke riske individuaalsel patsiendil.

Kliinilistesse uuringutesse mittekaasatud patsiendid

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel olid järgmised seisundid: aktiivne või varasemalt dokumenteeritud autoimmuunhaigus; aktiivsed ja/või ravimata ajumetastaasid; anamneesis immuunpuudulikkus; süsteemse immunosupressiooni kasutamine 14 päeva jooksul enne tremelimumabiga või durvalumabiga ravi alustamist, välja arvatud süsteemsete kortikosteroidide füsioloogilised annused (≤ 10 mg/ööpäevas prednisooni või selle ekvivalenti); ravile mittealluvad kaasuvad haigused; aktiivne tuberkuloos või B- või C-hepatiit või HIV-infektsioon või patsiendid, keda oli vaksineeritud nõrgestatud elusvaktsiiniga 30 päeva jooksul enne või pärast ravi alustamist tremelimumabiga või durvalumabiga. Andmete puudumisel tuleb durvalumabi nendel patsientidel kasutada ettevaatusega, kaaludes põhjalikult individuaalsel patsiendil oodatavat kasu ja võimalikke riske.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Süsteemsete kortikosteroidide või immunosupressantide kasutamine enne ravi alustamist tremelimumabiga ei ole soovitatav, välja arvatud süsteemsete kortikosteroidide füsioloogilised annused (≤ 10 mg/ööpäevas prednisooni või selle ekvivalenti), tulenevalt nende võimalikust mõjust tremelimumabi farmakodünaamilisele toimele ja efektiivsusele. Siiski võib süsteemseid kortikosteroide või teisi immunosupressante kasutada pärast ravi alustamist tremelimumabiga, et ravida immuunvahendatud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Vormikohaseid farmakokineetilisi (FK) ravimite koostoimete uuringuid ei ole tremelimumabiga läbi viidud. Kuna tremelimumabi eritumine organismist toimub peamiselt valkude katabolismi teel retikuloendoteliaalsüsteemis või ravimi sihtmärgi vahendatud ümberjaotumise teel, siis ei ole metaboolseid ravimite koostoimeid oodata. Uuringus POSEIDON hinnati FK ravimite koostoimeid tremelimumabi kasutamisel kombinatsioonis durvalumabi ja platinapõhise keemiaraviga ning nende üheaegsel kasutamisel ei ilmnunud kliiniliselt olulisi FK koostoimeid tremelimumabi, durvalumabi, nab-paklitakseeli, gemtsitabiini, pemetrekseedi, karboplatiini või tsisplatiini vahel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal tremelimumabiga ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast tremelimumabi viimast annust.

Rasedus

Tremelimumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Toimemehhanismist tulenevalt võib tremelimumab rasedale manustatuna mõjutada raseduse säilimist ja põhjustada lootekahjustust. Reproduktiooniuringutes loomadel ei olnud tremelimumabi manustamine tiinetele makaakidele organogeneesi perioodil seotud emaslooma mürgistuse ega toimega raseduse säilimisele või embrüo/loote arengule (vt lõik 5.3). Inimese IgG2 läbib teadaolevalt platsentaarbarjääri. Tremelimumabi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal või rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast viimast annust.

Imetamine

Puuduvad andmed tremelimumabi sisalduse kohta rinnapiimas, imendumise ja mõju kohta rinnaga toidetavale imikule või toime kohta rinnapiima produktsioonile. Inimese IgG2 eritub rinnapiima. Tremelimumabist tingitud võimalike soovimatute toimete tõttu rinnaga toidetavatel imikutel ei soovitata imetavatel naistel last rinnaga toita ravi ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast viimast annust.

Fertiilsus

Puuduvad andmed tremelimumabi võimaliku toime kohta inimeste või loomade fertiilsusele. Kuid korduvtoksilisuse uuringutes täheldati mononukleaarsete rakkude infiltratsiooni eesnäärmes ja emakas (vt lõik 5.3). Nende leidude kliiniline tähtsus fertiilsusele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tremelimumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Tremelimumabi ohutus kombinatsioonis durvalumabi ja keemiaraviga põhineb 330-lt metastaatilise NSCLC-ga patsiendilt saadud andmetel. Kõige sagedamad (> 20%) kõrvaltoimed olid aneemia (49,7%), iiveldus (41,5%), neutropeenia (41,2%), väsimus (36,1%), lööve (25,8%), trombotsütopeenia (24,5%) ja kõhulahtisus (21,5%). Kõige sagedamad (> 2%) ≥ 3. astme kõrvaltoimed olid neutropeenia (23,9%), aneemia (20,6%), pneumoonia (9,4%), trombotsütopeenia (8,2%), leukopeenia (5,5%), väsimus (5,2%), lipaasisalduse suurenemine (3,9%), amülaasisalduse suurenemine (3,6%), febriline neutropeenia (2,4%), koliit (2,1%) ja aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (2,1%).

Ravi tremelimumabiga lõpetati kõrvaltoimete tõttu 4,5%-l patsientidest. Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid pneumoonia (1,2%) ja koliit (0,9%).

Ravi tremelimumabiga katkestati kõrvaltoimete tõttu 40,6%-l patsientidest. Kõige sagedamad ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimed olid neutropeenia (13,6%), trombotsütopeenia (5,8%), leukopeenia (4,5%), kõhulahtisus (3,0%), pneumoonia (2,7%), aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (2,4%), väsimus (2,4%), lipaasisalduse suurenemine (2,4%), koliit (2,1%), hepatiit (2,1%) ja lööve (2,1%).

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Kui ei ole teisiti märgitud, põhineb tabelis 3 toodud kõrvaltoimete esinemissagedus patsientidel, keda raviti tremelimumabiga kombinatsioonis durvalumabi ja platiinapõhise keemiaraviga uuringus POSEIDON, kus tremelimumabi sai 330 patsienti. Patsiendid said ravi tremelimumabiga mediaanselt 20 nädala jooksul.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse vähenemise järjekorras. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimed patsientidel, keda raviti tremelimumabiga kombinatsioonis durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga

Tremelimumab koos durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga			
Termin	Mis tahes aste (%)		3. kuni 4. aste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Ülemiste hingamisteede infektsioonid ^a	Väga sage	15,5	0,6
Pneumoonia ^b	Väga sage	14,8	7,3
Gripp	Sage	3,3	0
Suuõõne kandidiaas	Sage	2,4	0,3
Hammaste ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid ^c	Aeg-ajalt	0,6	0,3
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Aneemia ^d	Väga sage	49,7	20,6
Neutropeenia ^{d,e}	Väga sage	41,2	23,9
Trombotsütopeenia ^{d,f}	Väga sage	24,5	8,2
Leukopeenia ^{d,g}	Väga sage	19,4	5,5
Febriilne neutropeenia ^d	Sage	3,0	2,1
Pantsütopeenia ^d	Sage	1,8	0,6
Immuun-trombotsütopeenia	Aeg-ajalt	0,3	0
Endokriinsüsteemi häired			
Hüpotüreos ^h	Väga sage	13,3	0
Hüpertüreos ⁱ	Sage	6,7	0
Neerupealiste puudulikkus	Sage	2,1	0,6
Hüpopituitarism/hüpfüsiit	Sage	1,5	0,3
Türeoidiit ^j	Sage	1,2	0
Magediabeet	Aeg-ajalt	0,3	0,3
1. tüüpi suhkurtõbi	Aeg-ajalt	0,3	0,3
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Vähenenud söögiisu ^d	Väga sage	28,2	1,5
Närvisüsteemi häired			
Entsefaliit ^k	Aeg-ajalt	0,6	0,6
Raskekujuline müasteenia ^l	Teadmata		
Guillain-Barré sündroom ^l	Teadmata		
Meningiit ^l	Teadmata		
Südame häired			
Müokardiit ^m	Aeg-ajalt	0,3	0
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Köha/produktiivne köha	Väga sage	12,1	0
Pneumoniit ⁿ	Sage	4,2	1,2
Düsfoonia	Sage	2,4	0

	Tremelimumab koos durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga		
Termin	Mis tahes aste (%)		3. kuni 4. aste (%)
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Aeg-ajalt	0,6	0
Seedetrakti häired			
Iiveldus ^d	Väga sage	41,5	1,8
Kõhulahtisus	Väga sage	21,5	1,5
Kõhukinnisus ^d	Väga sage	19,1	0
Oksendamine ^d	Väga sage	18,2	1,2
Stomatiit ^{d,o}	Sage	9,7	0
Amülaasisalduse suurenemine ^l	Sage	8,5	3,6
Kõhuvalu ^p	Sage	7,3	0
Lipaasisalduse suurenemine ^l	Sage	6,4	3,9
Koliit ^q	Sage	5,5	2,1
Pankreatiit ^r	Sage	2,1	0,3
Sooleperforatsioon ^l	Teadmata		
Jämeoole perforatsioon ^l	Teadmata		
Maksa ja sapiteede häired			
Aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^s	Väga sage	17,6	2,1
Hepatiit ^t	Sage	3,9	0,9
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Alopeetsia ^d	Väga sage	10,0	0
Lööve ^u	Väga sage	26,1	1,5
Kihelus	Väga sage	10,9	0
Dermatiit	Aeg-ajalt	0,6	0
Õine higistamine	Aeg-ajalt	0,6	0
Pemfigoid	Aeg-ajalt	0,3	0,3
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Müalgia	Sage	4,2	0
Müosiit	Aeg-ajalt	0,3	0,3
Polümüosiit	Aeg-ajalt	0,3	0,3
Artralgia	Väga sage	12,4	0,3
Neerude ja kuseteede häired			
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	6,4	0,3
Düsuuria	Sage	1,5	0
Nefriit	Aeg-ajalt	0,6	0
Mittenakkuslik tsüstiit	Aeg-ajalt	0,3	0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väsimus ^d	Väga sage	36,1	5,2
Püreksia	Väga sage	16,1	0
Perifeersed tursed ^v	Sage	8,5	0
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			
Infusiooniga seotud reaktsioon ^w	Sage	3,9	0,3

^a Sealhulgas larüngiit, nasofarüngiit, farüngiit, riniit, sinusiit, tonsilliit, trahheobronhiit ja ülemiste hingamisteede infektsioon.

- ^b Sealhulgas *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia, pneumoonia ja bakteriaalne pneumoonia.
- ^c Sealhulgas hambaabstsess ja hambainfektsioon.
- ^d Kõrvaltoime kehtib ainult keemiaravi kõrvaltoimete kohta uuringus POSEIDON.
- ^e Sealhulgas neutropeenia ja neutrofiilide arvu vähenemine.
- ^f Sealhulgas trombotsüütide arvu vähenemine ja trombotsütopeenia.
- ^g Sealhulgas leukopeenia ja vere valgeliblede arvu vähenemine.
- ^h Sealhulgas kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres ja hüpotüreoos.
- ⁱ Sealhulgas kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse vähenemine veres ja hüpertüreoos.
- ^j Sealhulgas autoimmuunne türeoidiit ja türeoidiit.
- ^k Sealhulgas entsefaliit ja autoimmuunne entsefaliit.
- ^l Kõrvaltoimet ei täheldatud uuringus POSEIDON, kuid sellest teatati patsientidel, keda raviti durvalumabi või tremelimumabiga+durvalumabiga kliinilistes uuringutes väljaspool POSEIDON andmestikku.
- ^m Sealhulgas autoimmuunne müokardiit.
- ⁿ Sealhulgas immuunvahendatud pneumoniit ja pneumoniit.
- ^o Sealhulgas limaskestapõletik ja stomatiit.
- ^p Sealhulgas kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja küljevalu.
- ^q Sealhulgas koliit, enteriit ja enterokoliit.
- ^r Sealhulgas autoimmuunne pankreatiit ja pankreatiit.
- ^s Sealhulgasalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine.
- ^t Sealhulgas autoimmuunne hepatiit, hepatiit, äge hepatiit, hepatotoksilisus ja immuunvahendatud hepatiit.
- ^u Sealhulgas ekseem, erüteem, lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, kihelev lööve ja pustuloosne lööve.
- ^v Sealhulgas perifeerne ödeem ja perifeersed tursed.
- ^w Sealhulgas infusiooniga seotud reaktsioon ja urtikaaria.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tremelimumab põhjustab immuunvahendatud kõrvaltoimeid. Enamik neist, kaasa arvatud tõsised kõrvaltoimed, taandusid pärast sobiva meditsiinilise ravi alustamist ja/või ravi lõpetamist tremelimumabiga. Andmed allpool toodud immuunvahendatud kõrvaltoimete kohta põhinevad 2280 patsiendi andmetel, kes said tremelimumabi 75 mg iga 4 nädala järel või 1 mg/kg iga 4 nädala järel kombinatsioonis durvalumabiga annuses 1500 mg iga 4 nädala järel, 20 mg/kg iga 4 nädala järel või 10 mg/kg iga 2 nädala järel. Üksikasjalik teave oluliste kõrvaltoimete kohta tremelimumabi kasutamisel kombinatsioonis durvalumabi ja platinapõhise keemiaraviga on esitatud juhul, kui täheldati kliiniliselt olulisi erinevusi võrreldes tremelimumabi ja durvalumabi kombinatsiooni kasutamisega. Juhised nende kõrvaltoimete käsitlemiseks on toodud lõigus 4.4.

Immuunvahendatud pneumoniit

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi põhjal tekkis immuunvahendatud pneumoniit 86 patsiendil (3,8%), sealhulgas 3. aste 30 patsiendil (1,3%), 4. aste 1 patsiendil (< 0,1%) ja 5. aste (surmlõppega) 7 patsiendil (0,3%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 57 päeva (vahemik: 8...912 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 79 patsienti 86-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Seitse patsienti said ka teisi immunosupressante. Ravi lõpetati 39 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 51 patsiendil.

Immuunvahendatud hepatiit

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi põhjal tekkis immuunvahendatud hepatiit 80 patsiendil (3,5%), sealhulgas 3. aste 48 patsiendil (2,1%), 4. aste 8 patsiendil (0,4%) ja 5. aste (surmlõppega) 2 patsiendil (< 0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 36 päeva (vahemik: 1...533 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 68 patsienti 80-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kaheksa patsienti said ka teisi immunosupressante. Ravi lõpetati 27 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 47 patsiendil.

Immuunvahendatud koliit

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi põhjal tekkis immuunvahendatud koliit või kõhulahtisus 167 patsiendil (7,3%), sealhulgas 3. aste 76 patsiendil (3,3%) ja 4. aste 3 patsiendil (0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 57 päeva (vahemik: 3...906 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 151 patsienti 167-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kaksikümmend kaks patsienti said ka teisi immunosuppressante. Ravi lõpetati 54 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 141 patsiendil.

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga saavatel patsientidel on aeg-ajalt teatatud sooleperforatsiooni ja jämesoole perforatsiooni tekkest.

Immuunvahendatud endokrinopaatiad

Immuunvahendatud hüpotüreos

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi põhjal tekkis immuunvahendatud hüpotüreos 209 patsiendil (9,2%), sealhulgas 3. aste 6 patsiendil (0,3%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 85 päeva (vahemik: 1...624 päeva). Kolmteist patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 8 patsienti 13-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi lõpetati 3 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 52 patsiendil. 25 patsiendil eelnes immuunvahendatud hüpotüreosile immuunvahendatud hüpertüreos ja 2 patsiendil immuunvahendatud türeoidiit.

Immuunvahendatud hüpertüreos

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi põhjal tekkis immuunvahendatud hüpertüreos 62 patsiendil (2,7%), sealhulgas 3. aste 5 patsiendil (0,2%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 33 päeva (vahemik: 4...176 päeva). Kaheksateist patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 11 patsienti 18-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Viiskümmend kolm patsienti said muud ravi (tiamasool, karbimasool, propüültiouratsiil, perkloraat, kaltsiumikanali blokaator või beetablokaator). Üks patsient lõpetas ravi hüpertüreoosi tõttu. Kõrvaltoime taandus 47 patsiendil.

Immuunvahendatud türeoidiit

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi põhjal tekkis immuunvahendatud türeoidiit 15 patsiendil (0,7%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (< 0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 57 päeva (vahemik: 22...141 päeva). Viis patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 2 patsienti 5-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kolmteist patsienti said muud ravi, sh hormoonasendusravi, tiamasooli, karbimasooli, propüültiouratsiili, perkloraati, kaltsiumikanali blokaatorit või beetablokaatorit. Ükski patsient ei lõpetanud ravi immuunvahendatud türeoidiidi tõttu. Kõrvaltoime taandus 5 patsiendil.

Immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi põhjal tekkis immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus 33 patsiendil (1,4%), sealhulgas 3. aste 16 patsiendil (0,7%) ja 4. aste 1 patsiendil (< 0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 105 päeva (vahemik: 20...428 päeva). Kolmkümmend kaks patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 10 patsienti 32-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi lõpetati ühel patsiendil. Kõrvaltoime taandus 11 patsiendil.

Immuunvahendatud 1. tüüpi suhkurtõbi

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi põhjal tekkis immuunvahendatud 1. tüüpi suhkurtõbi 6 patsiendil (0,3%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (< 0,1%) ja 4. aste 2 patsiendil (< 0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 58 päeva (vahemik: 7...220 päeva). Kõik patsiendid vajasisid insuliini. Ravi lõpetati ühel patsiendil. Kõrvaltoime taandus 1 patsiendil.

Immuunvahendatud hüpofüsiit/hüpopituitarism

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi põhjal tekkis immuunvahendatud hüpofüsiit/hüpopituitarism 16 patsiendil (0,7%), sealhulgas 3. aste 8 patsiendil (0,4%). Juhtude avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 123 päeva (vahemik: 63...388 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 8 patsienti 16-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Neli patsienti vajasis ka endokriinravi. Ravi lõpetati 2 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 7 patsiendil.

Immuunvahendatud nefriit

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi põhjal tekkis immuunvahendatud nefriit 9 patsiendil (0,4%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (< 0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 79 päeva (vahemik: 39...183 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 7 patsienti sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi lõpetati 3 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 5 patsiendil.

Immuunvahendatud lööve

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi põhjal tekkis immuunvahendatud lööve või dermatiit (kaasa arvatud pemfigoid) 112 patsiendil (4,9%), sealhulgas 3. aste 17 patsiendil (0,7%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 35 päeva (vahemik: 1...778 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 57 patsienti 112-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi lõpetati 10 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 65 patsiendil.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi põhjal tekkisid infusiooniga seotud reaktsioonid 45 patsiendil (2,0%), sealhulgas 3. aste 2 patsiendil (< 0,1%). 4. või 5. astme juhte ei esinenud.

Laboratoorsed kõrvalekalded

Patsientide seas, kes said tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabi ja platinapõhise keemiaraviga, oli patsientide osakaal, kellel toimus uuringueelsega võrreldes laboratoorsete näitajate nihe 3. või 4. astme kõrvalekalleteni, järgmine:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine 6,2%; aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine 5,2%; vere kreatiniinisalduse suurenemine 4,0%; amülaasisalduse suurenemine 9,4% ja lipaasisalduse suurenemine 13,6%. Patsientide osakaal, kellel TSH muutus algtasemelt \leq ULN kuni mis tahes astmeni $>$ ULN, oli 24,8%, ja kellel TSH muutus algtasemelt \geq LLN kuni mis tahes astmeni $<$ LLN, oli 32,9%.

Immunogeensus

Nagu kõigi terapeutiliste valkude puhul, esineb immunogeensususe võimalus. Tremelimumabi immunogeensus põhineb koondandmetel, mis on saadud 1337 patsiendilt, keda raviti 75 mg või 1 mg/kg tremelimumabiga ning kes olid hinnatavad ravimivastaste antikehade (*anti-drug antibodies*, ADA) leiu suhtes. 143 patsiendil (10,7%) oli ravist tingitud ADAde leid positiivne. Tremelimumabi vastased neutraliseerivad antikehad tuvastati 8,9%-l (119/1337) patsientidest. ADAde leid ei mõjutanud tremelimumabi farmakokineetikat ning sellel ei olnud selget mõju ohutusele.

Uuringus POSEIDON tuvastati 278 patsiendist, keda raviti 75 mg tremelimumabiga kombinatsioonis 1500 mg durvalumabiga iga 3 nädala järel ja platinapõhise keemiaraviga ning kes olid hinnatavad ADAde leiu suhtes, 38 patsiendil (13,7%) ravist tingitud ADAde leid. Tremelimumabi vastased neutraliseerivad antikehad tuvastati 11,2%-l (31/278) patsientidest. ADAde leiu ei olnud selget mõju farmakokineetikale ega ohutusele.

Eakad

Uuringus POSEIDON, kus patsiente raviti tremelimumabiga kombinatsioonis durvalumabi ja platiinapõhise keemiaraviga, täheldati mõningaid erinevusi ohutuses eakate (≥ 65 -aastased) ja nooremate patsientide vahel. 75-aastastelt või vanematelt patsientidelt saadud ohutusandmed piirduvad kokku 74 patsiendiga. Tõsiste kõrvaltoimete ja kõrvaltoimete tõttu mis tahes uuringuravi lõpetamise sagedus oli suurem 35-1 75-aastasel või vanemal patsiendil, keda raviti tremelimumabiga kombinatsioonis durvalumabi ja platiinapõhise keemiaraviga (vastavalt 45,7% ja 28,6%), võrreldes 39 patsiendiga vanuses 75 ja enam aastat, kes said ainult platiinapõhist keemiaravi (vastavalt 35,9% ja 20,5%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed tremelimumabi üleannustamise kohta puuduvad. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning alustada kohe sobiva sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FX20

Toimemehhanism

Tsütotoksilise T-lümfotsüüdi antigeen (CTLA-4) on ekspresseeritud peamiselt T-lümfotsüütide pinnal. CTLA-4 interaktsioon selle ligandidega (CD80 ja CD86) piirab T-efektorrakkude aktivatsiooni mitme võimaliku mehhanismi kaudu, kuid põhiliselt piirates kostimulatoorset signaaliülekanne CD28 kaudu.

Tremelimumab on selektiivne, täielikult inimpäritolu IgG2 antikeha, mis blokeerib CTLA-4 interaktsiooni CD80 ja CD86-ga, soodustades seeläbi T-rakkude aktivatsiooni ja proliferatsiooni, mille tulemusena suureneb T-rakkude mitmekesisus ja kasvjavastane aktiivsus.

CTLA-4 inhibiitori tremelimumabi ja PD-L1 inhibiitori durvalumabi kombineeritud kasutamisel paraneb kasvjavastane ravivastus metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi korral. Hiire süngeensetes kasvjamudelites viis PD-L1 ja CTLA-4 kaksikblokaad kasvjavastase aktiivsuse suurenemiseni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

NSCLC – uuring POSEIDON

POSEIDON oli uuring, mis kavandati hindama durvalumabi efektiivsust koos Tremelimumab AstraZeneca'ga või ilma ja kombinatsioonis platiinapõhise keemiaraviga. POSEIDON oli randomiseeritud avatud mitmekeskuseline uuring 1013-l metastaatilise NSCLC-ga patsiendil, kelle kasvajat puudus sensibiliseeriv epidermaalse kasvufaktori retseptori (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) mutatsioon või anaplastilise lümfoomi kinaasi (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK) genoomne aberratsioon. Uuringus sobisid osalema histoloogiliselt või tsütoloogiliselt dokumenteeritud metastaatilise NSCLC-ga patsiendid. Patsiendid ei olnud eelnevalt saanud keemiaravi ega mis tahes muud süsteemset ravi metastaatilise NSCLC tõttu. Enne randomiseerimist kinnitati patsientide kasvaja

PD-L1 staatus Ventana PD-L1 (SP263) analüüsiga. Patsientidel oli uuringuga liitumise ajal Maaailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO)/ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor 0 või 1.

Uuringust jäeti välja järgmiste seisunditega patsiendid: aktiivne või eelnev dokumenteeritud autoimmuunhaigus, aktiivsed ja/või ravimata ajumetastaasid, anamneesis immuunpuudulikkus, süsteemse immunosupressiooni kasutamine 14 päeva jooksul enne ravi alustamist Tremelimumab AstraZeneca või durvalumabiga (välja arvatud süsteemsete kortikosteroidide füsioloogilised annused), aktiivne tuberkuloos või B- või C-hepatiit või HIV-infektsioon või nõrgestatud elusvaktsiini saamine 30 päeva jooksul enne või pärast ravi alustamist Tremelimumab AstraZeneca ja/või durvalumabiga (vt lõik 4.4).

Randomiseerimine stratifitseeriti kasvajakude (*tumour cells*, TC) PD-L1 ekspressiooni (TC \geq 50% vs. TC < 50%), haiguse staadiumi (IVA staadium vs. IVB staadium vastavalt Ameerika vähiühendkomitee 8. väljaandele) ja histoloogilise leiu (mitte-lamerakuline vs. lamerakuline) alusel.

Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1:1 saama järgmist ravi:

- 1. rühm: Tremelimumab AstraZeneca 75 mg koos 1500 mg durvalumabi ja platiinapõhise keemiaraviga iga 3 nädala järel 4 tsükli, millele järgnes 1500 mg durvalumabi manustamine iga 4 nädala järel monoteerapiana. Tremelimumab AstraZeneca 75 mg viies annus manustati 16. nädalal koos durvalumabi 6. annusega.
- 2. rühm: durvalumab 1500 mg ja platiinapõhine keemiaravi iga 3 nädala järel 4 tsükli, millele järgnes 1500 mg durvalumabi manustamine iga 4 nädala järel monoteerapiana.
- 3. rühm: platiinapõhine keemiaravi iga 3 nädala järel 4 tsükli. Patsiendid võisid kliinilise näidustuse korral uurija äranägemisel saada 2 lisatsükli (kokku 6 tsükli pärast randomiseerimist).

Patsiendid said ühte järgmistest platiinapõhise keemiaravi skeemidest:

- mitte-lamerakuline NSCLC
 - pemetekseed 500 mg/m² pluss karboplatiin AUC 5...6 või tsisplatiin 75 mg/m² iga 3 nädala järel. Kui see ei olnud uurija hinnangul vastunäidustatud, võidi manustada pemetekseedi säilitusravi.
- lamerakuline NSCLC
 - gemtsitabiin 1000 või 1250 mg/m² 1. ja 8. päeval pluss tsisplatiin 75 mg/m² või karboplatiin AUC 5...6 1. päeval iga 3 nädala järel.
- mitte-lamerakuline või lamerakuline NSCLC
 - nab-paklitakseel 100 mg/m² 1., 8. ja 15. päeval pluss karboplatiin AUC 5...6 1. päeval iga 3 nädala järel.

Tremelimumab AstraZeneca't manustati kuni maksimaalselt 5 annust, välja arvatud haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimisel. Ravi durvalumabiga ja histoloogilisel leiul põhinevat pemetekseedi säilitusravi (kui oli kohaldatav) jätkati kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Kasvaja hindamised viidi läbi 6. ja 12. nädalal pärast randomiseerimise kuupäeva ning pärast seda iga 8 nädala järel kuni kinnitatud objektiivse haiguse progressioonini. Elulemuse hindamised viidi läbi iga 2 kuu järel pärast ravi lõpetamist.

Uuringu esmane kaksiktulemusnäitaja hõlmas progressioonivaba elulemust (*progression-free survival*, PFS) ja üldist elulemust (*overall survival*, OS) durvalumabi + platiinapõhise keemiaravi rühmas (2. rühm) vs. ainult platiinapõhise keemiaravi rühmas (3. rühm). Uuringu põhilised teised tulemusnäitajad olid PFS ja OS Tremelimumab AstraZeneca + durvalumabi + platiinapõhise keemiaravi rühmas (1. rühm) ja ainult platiinapõhise keemiaravi rühmas (3. rühm). Teised tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DoR). PFS-i, ORR-i ja DoR-i hinnati sõltumatu tsentraalse pimehindamise (*Blinded Independent Central Review*, BICR) teel RECIST v1.1 põhjal.

Demograafilised ja haiguse alg tunnused olid uuringurühmade vahel hästi tasakaalus. Kogu uuringupopulatsiooni demograafilised alg tunnused olid järgmised: mehed (76,0%), vanus ≥ 65 aastat (47,1%), vanus ≥ 75 aastat (11,3%), vanuse mediaan 64 aastat (vahemik: 27...87 aastat), euroopiidse rassi esindajad (55,9%), asiadid (34,6%), mustanahalised või afroameeriklased (2,0%), muud (7,6%), mitte-Hispaania päritolu või latiinod (84,2%), praegune suitsetaja või endine suitsetaja (78,0%), WHO/ECOG PS 0 (33,4%), WHO/ECOG PS 1 (66,5%). Haigustunnused olid järgmised: IVA staadium (50,0%), IVB staadium (49,6%), lamerakulise histoloogia alarühmad (36,9%), mitte-lamerakuline (62,9%), ajumetastaasid (10,5%), PD-L1 ekspressioon TC $\geq 50\%$ (28,8%), PD-L1 ekspressioon TC $< 50\%$ (71,1%).

Uuring näitas OS-i statistiliselt olulist paranemist Tremelimumab AstraZeneca + durvalumabi + platinapõhise keemiaravi rühmas (1. rühm) võrreldes ainult platinapõhise keemiaravi rühmaga (3. rühm). Tremelimumab AstraZeneca + durvalumabi + platinapõhise keemiaravi puhul näidati PFS-i statistiliselt olulist paranemist võrreldes ainult platinapõhise keemiaraviga. Tulemused on kokku võetud allpool.

Tabel 4. Uuringu POSEIDON efektiivsustulemused

	1. rühm: Tremelimumab AstraZeneca+durvalumabi+platinapõhine keemiaravi (n=338)	3. rühm: platinapõhine keemiaravi (n=337)
OS^a		
Surmade arv (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
OS-i mediaan (kuud) (95% CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95% CI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-väärtus ^c	0,00304	
PFS^a		
Juhtude arv (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
PFS-i mediaan (kuud) (95% CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95% CI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-väärtus ^c	0,00031	
ORR, n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Täielik ravivastus, n (%)	2 (0,6)	0
Osaline ravivastus, n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DoR-i mediaan (kuud) (95% CI)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

^a PFS-i analüüs, andmete kuupäev 24. juuli 2019 (jälgimisperioodi mediaan 10,15 kuud). OS-i analüüs, andmete kuupäev 12. märts 2021 (jälgimisperioodi mediaan 34,86). Efektiivsust näitavad piirväärtused (1. rühm vs. 3. rühm: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-poolne) määrati kindlaks Lan-DeMets alfa kulufunktsiooni abil, mis tühtlustab O'Brien Flemingu lähenemist. PFS-i hinnati BICR-i abil RECIST v1.1 põhjal.

^b HR on saadud kasutades Coxi pH mudelit, stratifitseerituna PD-L1, histoloogilise leiu ja haiguse staadiumi alusel.

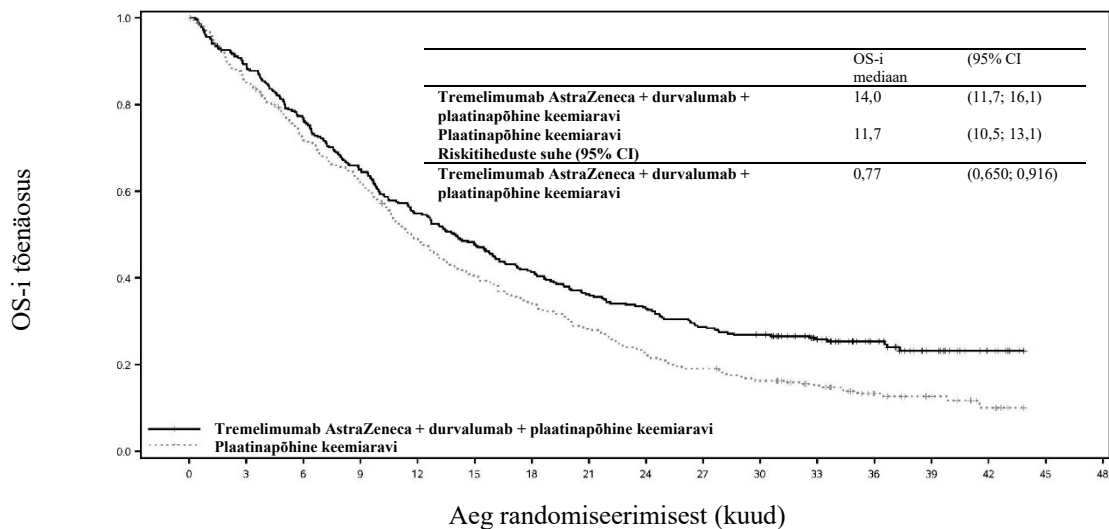
^c 2-poolne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, stratifitseerituna PD-L1, histoloogilise leiu ja haiguse staadiumi alusel.

^d Kinnitatud objektiivne ravivastus.

^e Post-hoc analüüs.

NR=saavutamata, CI=usaldusvahemik

Joonis 1. OS-i Kaplani-Meieri kõverad

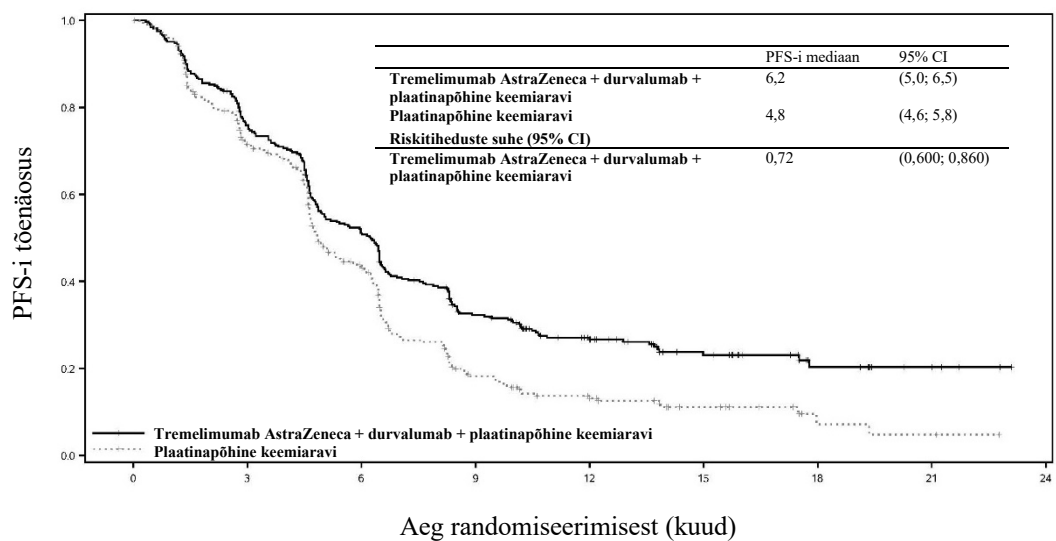


Ohustatud patsientide arv

Kuu

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinapõhine keemiaravi	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platinapõhine keemiaravi	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Joonis 2. PFS-i Kaplani-Meieri kõverad



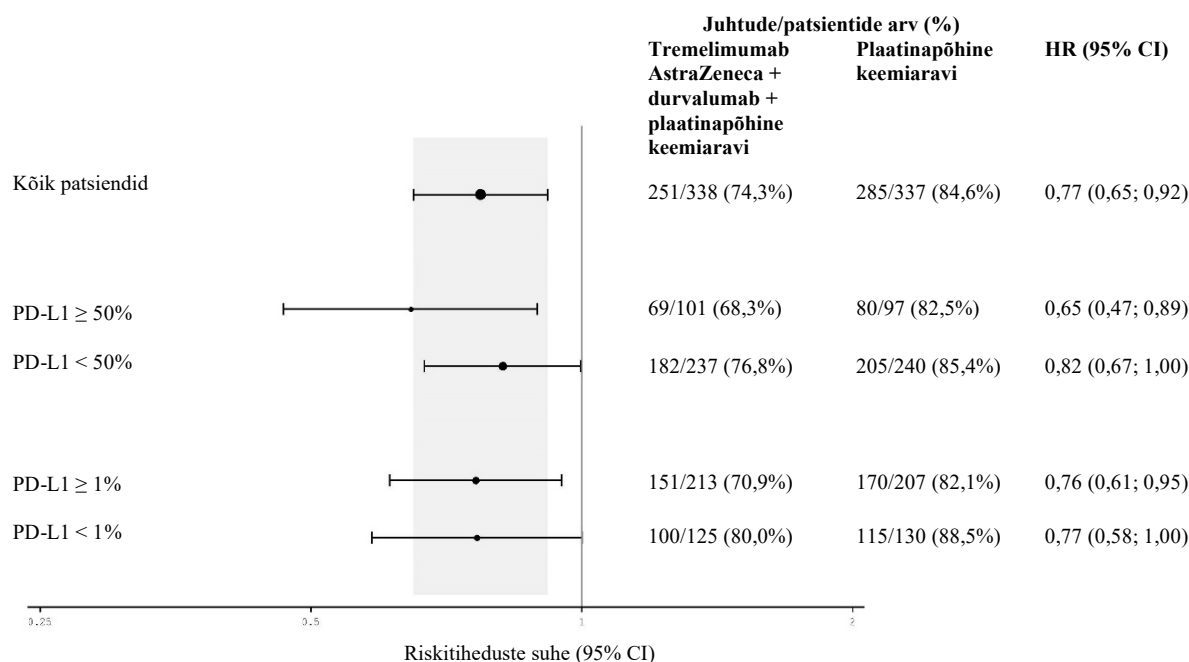
Ohustatud patsientide arv

Kuu

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + platinapõhine keemiaravi	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinapõhine keemiaravi	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Joonisel 3 on kokku võetud OS-i efektiivsustulemused kasvaja PD-L1 ekspressiooni järgi eelnevalt kindlaksmääratud alarühma analüüsides.

Joonis 3. OS-i blobogramm PD-L1 ekspressiooni järgi Tremelimumab AstraZeneca + durvalumabi + plaatinapõhise keemiaravi vs. plaatinapõhise keemiaravi korral



Eakad

Uuringus POSEIDON kaasati Tremelimumab AstraZeneca kombinatsioonis durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaravi rühma (n=35) ja ainult plaatinapõhise keemiaravi rühma (n=40) kokku 75 patsienti vanuses ≥ 75 aastat. Tremelimumab AstraZeneca + durvalumabi + plaatinapõhise keemiaravi rühmas oli OS-i HR 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71) võrreldes ainult plaatinapõhise keemiaraviga selles uuringu alarühmas. Lisaks täheldati Tremelimumab AstraZeneca + durvalumabi + plaatinapõhise keemiaraviga ravitud patsientidel suuremat kõrvaltoimete ja kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise esinemissagedust (vt lõik 4.8). Selle alarühma analüüsi eksperimentaalse iseloomu tõttu ei saa teha lõplikke järeldusi, kui eakatele patsientidele selle raviskeemi kaalumisel tuleb olla ettevaatlik.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Tremelimumab AstraZeneca'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pahaloomuliste kasvajate ravi korral (välja arvatud närvisüsteemi kasvajakasvaja, vereloome- ja lümfoidkoe kasvajakasvaja). Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tremelimumabi farmakokineetikat (FK) hinnati selle kasutamisel monoterapiiana ning kombinatsioonis durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga.

Tremelimumabi farmakokineetikat hinnati patsientidel annusevahemikus 75 mg-st kuni 750 mg-ni (või 10 mg/kg), manustatuna intravenoosselt üks kord iga 4 või 12 nädala järel monoterapiiana. ≥ 75 mg annuste puhul suurenes FK ekspositsioon proportsionaalselt annusega (lineaarne FK). Tasakaalukontsentratsioon saavutati ligikaudu 12. nädalal. Populatsiooni FK analüüsi põhjal, mis hõlmas 1605 patsienti, kes said tremelimumabi monoterapiiana või kombinatsioonis durvalumabiga koos keemiaraviga või ilma annusevahemikus ≥ 75 mg (või 1 mg/kg) iga 3 või 4 nädala järel, oli geomeetriline keskmine tasakaaluseisundi jaotusruumala (V_{ss}) 6,33 l. Tremelimumabi kliirens (CL) vähenes aja jooksul, kui seda kasutati kombinatsioonis durvalumabi ja keemiaraviga, mille tulemusena oli tasakaalukontsentratsiooni juures geomeetriline keskmine kliirens (CL_{ss}) 0,309 l/ööpäevas; CL_{ss}

vähennemist ei loetud kliiniliselt oluliseks. Geomeetiline keskmine terminaalne poolväärtusaeg oli ligikaudu 14,2 päeva. Tremelimumabi peamised eliminatsiooniteed on valkude katabolism retikuloendoteliaalsüsteemis või sihtmärgi vahendatud ümberjaotumine.

Patsientide erirühmad

Vanus, sugu, rass

Vanusel (vahemikus 22...97 aastat), kehakaalul (vahemikus 34...149 kg), sool, positiivsel ravimivastaste antikehade (ADA) leiul, albumiinisaldusel, LDH sisaldusel, kreatiniinisaldusel, kasvaja tüübil, rassist ega ECOG/WHO staatusel ei olnud kliiniliselt olulist mõju tremelimumabi farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Kergel (kreatiini kliirens (CrCL) 60...89 ml/min) ja mõõdukal (CrCL 30...59 ml/min) neerukahjustusel ei olnud kliiniliselt olulist mõju tremelimumabi farmakokineetikale. Raske neerukahjustuse (CrCL 15...29 ml/min) mõju tremelimumabi farmakokineetikale ei ole teada; võimalikku annuse kohandamise vajadust välja ei selgitatud. Ent kuna IgG monoklonaalsed antikehad ei eritu peamiselt neerude kaudu, ei ole neerufunktsiooni muutuse puhul oodata mõju tremelimumabi ekspositsioonile.

Maksakahjustus

Kergel maksakahjustusel (bilirubiin \leq ULN ja ASAT $>$ ULN või bilirubiin $>$ 1,0 kuni 1,5 x ULN ja mis tahes ASAT väärtus) ei olnud kliiniliselt olulist mõju tremelimumabi farmakokineetikale. Mõõduka maksakahjustuse (bilirubiin $>$ 1,5 kuni 3 x ULN ja mis tahes ASAT väärtus) või raske maksakahjustuse (bilirubiin $>$ 3,0 x ULN ja mis tahes ASAT väärtus) mõju tremelimumabi farmakokineetikale ei ole teada; võimalikku annuse kohandamise vajadust välja ei selgitatud. Ent kuna IgG monoklonaalsed antikehad ei eritu peamiselt maksa kaudu, ei ole maksafunktsiooni muutuse puhul oodata mõju tremelimumabi ekspositsioonile.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogia loomadel

Pikaajalises 6-kuulises uuringus makaakidel seostati tremelimumabi annusega püsiva kõhulahtisuse ja nahalööbe, koorikute ja avatud haavandite esinemissagedust, mis oli annust limiteerivaks. Need kliinilised nähud olid seotud ka söögiisu ja kehakaalu vähenemise ning perifeersetega lümfisõlmede suurenemisega. Täheldatud kliiniliste nähtudega korreleeruvateks histopatoloogilisteks leidudeks olid pöörduv krooniline põletik umbsooles ja käärsooles, mononukleaarsete rakkude infiltratsioon nahas ja lümfoidekoos hüperplaasia.

Mononukleaarsete rakkude infiltratsiooni esinemissageduse ja raskuse annusest sõltuvat suurenemist koos mononukleaarsete rakkude põletikuga või ilma täheldati süljenäärmes, pankreases (eksokriinses osas), kilpnäärmes, kõrvalkilpnäärmes, neerupealises, südames, söögitorus, keeles, maksavärati ümbruses, skeletilihases, eesnäärmes, emakas, hüpofüüsis, silmas (konjunktiiv, silmavälised lihased) ning aju korioid pöimikus. Selles uuringus ei tehtud kahjulikku toimet mitteavaldavat annust (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) kindlaks loomadel, keda raviti väikseima annusega 5 mg/kg/nädalas ja kes vajasis toetavat ravi. See annus andis ekspositsioonipõhiseks ohutuspriiriks 3-kordse kliiniliselt olulise ekspositsiooni (võttes arvesse liikidevahelist erinevust toime tugevuses).

Kartsinogeensus ja mutageensus

Tremelimumabi võimalikku kartsinogeensusust ja genotoksilisust ei ole uuritud.

Reproduktsioonitoksilisus

Korduvannuste toksilisuse uuringutes täheldati mononukleaarsete rakkude infiltratsiooni eesnäärmes ja emakas. Kuna tremelimumabiga ei ole loomadel fertiilsusuringuid läbi viidud, ei ole nende leidude kliiniline tähtsus fertiilsusele teada. Reproduktsiooniuuringutes ei olnud tremelimumabi manustamine tiinetele makaakidele organogeneesi perioodil seotud emaslooma mürgistuse ega raseduse kaotuse, loote kehakaalu, väliste, siseelundite või skeleti väärarengute või valitud loote organite kaaluga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Trehaloosdihüdraat
Dinaatriumedetaatdihüdraat
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat

Lahjendatud lahus

Ravimi kasutamisaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on demonstreeritud 28 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja 48 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C) alates valmistamise hetkest.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning need ei tohi üldjuhul ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või 12 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C), välja arvatud juhul, kui lahjendamine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Mikrobioloogilise kasvu puudumist valmistatud infusioonilahuses on demonstreeritud kuni 28 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja kuni 48 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C) alates valmistamise hetkest.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist, vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1,25 ml kontsentraati 2 ml I tüüpi klaasviaalis, mis on suletud elastomeerist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega lillat värvi eemaldatava kattega ning sisaldab 25 mg tremelimumabi. Pakendis on 1 viaal.

15 ml kontsentraati 20 ml I tüüpi klaasviaalis, mis on suletud elastomeerist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega tumesinist värvi eemaldatava kattega ning sisaldab 300 mg tremelimumabi. Pakendis on 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahuse valmistamine

Tremelimumab AstraZeneca on üheannuselises viaalis ja ei sisalda säilitusaineid, mistõttu tuleb ravimi käsitlemisel järgida aseptikanõudeid.

- Ravimit tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Tremelimumab AstraZeneca on selge kuni kergelt pärleandav, värvitu kuni kergelt kollakas lahus. Kui lahus on hägune, muutunud värvusega või sisaldab nähtavaid osakesi, tuleb viaal minema visata. Viaali ei tohi loksutada.
- Tõmmake Tremelimumab AstraZeneca viaali(de)st välja vajalik kogus ja lisage see intravenoosse infusioonilahuse kotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust. Segage lahjendatud lahus, kallutades kotti õrnalt ühele ja teisele poole. Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 0,1 mg/ml kuni 10 mg/ml. Ärge laske lahusel külmuda ega loksutage lahus.
- Peab olema ettevaatlik, et tagada valmistatud lahuste steriilsus.
- Pärast ravimi väljatõmbamist ärge uuesti viaali sisenege.
- Visake ära viaali allesjäänud kasutamata lahus.

Manustamine

- Manustage infusioonilahus veenisiseselt 60 minuti jooksul infusioonisüsteemi kaudu, mis on varustatud steriilse valke vähesiduva 0,2- või 0,22-mikronilise süsteemisese filtriga.
- Mitte manustada koos teiste ravimitega sama infusioonisüsteemi kaudu.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1712/001 25 mg viaal
EU/1/22/1712/002 300 mg viaal

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397, Biberach An Der Riss
Saksamaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Tremelimumab AstraZeneca turustamise algust peab müügiloa hoidja iga liikmesriigi pädeva asutusega kokku leppima teavituseprogrammi (sh teabeedastusvahendid, levitamise viisid ja programmi mis tahes muud aspektid) sisu ja vormi.

Riski minimeerimise lisameetmete eesmärk on tõsta teadlikkust ja anda teavet immuunvahendatud kõrvaltoimete sümptomite kohta.

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et igas liikmesriigis, kus Tremelimumab AstraZeneca't turustatakse, on kõigil arstidel, kes võivad Tremelimumab AstraZeneca't kasutada, ligipääs järgnevale/nad on saanud järgneva oma patsientidele jagamiseks:

- Patsiendi kaart

Patsiendi kaart sisaldab järgmisi põhisõnumeid:

- Hoiatus, et tekkida võivad immuunvahendatud kõrvaltoimed (lihtsas sõnastuses), mis võivad olla tõsised.
- Immuunvahendatud kõrvaltoimete sümptomite kirjeldus.
- Meeldetuletus, et nähtude ja sümptomite arutamiseks tuleb kohe ühendust võtta tervishoiutöötajaga.
- Ruum arsti kontaktandmete jaoks.
- Meeldetuletus, et kaarti tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
tremelimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kontsentraadi 1 ml sisaldab 20 mg tremelimumabi.
Üks 1,25 ml kontsentraadi viaal sisaldab 25 mg tremelimumabi.
Üks 15 ml kontsentraadi viaal sisaldab 300 mg tremelimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, trehaloosdihüdraat,
dinaatriumedetaatdihüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

25 mg/1,25 ml
300 mg/15 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1712/001 25 mg viaal
EU/1/22/1712/002 300 mg viaal

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml steriilne kontsentraat
tremelimumabum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

25 mg/1,25 ml
300 mg/15 ml

6. MUU

AstraZeneca

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat tremelimumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tremelimumab AstraZeneca ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tremelimumab AstraZeneca teile manustamist
3. Kuidas Tremelimumab AstraZeneca't teile manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tremelimumab AstraZeneca't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tremelimumab AstraZeneca ja milleks seda kasutatakse

Tremelimumab AstraZeneca on vähivastane ravim. See sisaldab toimeainet tremelimumabi, mis on teatud tüüpi ravim, mida nimetatakse *monoklonaalseks antikehaks*. Ravim tunneb organismis ära erilise sihtmärkaine. Tremelimumab AstraZeneca aitab teie immuunsüsteemil vähi vastu võidelda.

Tremelimumab AstraZeneca't kasutatakse teatud tüüpi kopsuvähi (kauglearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk) raviks täiskasvanutel. Seda kasutatakse koos teiste vähivastaste ravimitega (durvalumab ja keemiaravi).

Kuna Tremelimumab AstraZeneca't kasutatakse koos teiste vähivastaste ravimitega, on tähtis läbi lugeda ka teiste ravimite pakendi infolehed. Kui teil on küsimusi Tremelimumab AstraZeneca toime kohta või miks see ravim on teile määratud, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

2. Mida on vaja teada enne Tremelimumab AstraZeneca teile manustamist

Tremelimumab AstraZeneca't ei tohi teile manustada

- kui olete tremelimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tremelimumab AstraZeneca teile manustamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on autoimmuunhaigus (haigus, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab oma enda rakke);
- kui teile on tehtud elundisiirdamine;
- kui teil esineb probleeme kopsudega või hingamisraskusi;
- kui teil on probleeme maksaga.

Kui midagi eespool loetletust võib kehtida teie kohta, **pidage** enne Tremelimumab AstraZeneca manustamist **nõu oma arstiga**.

Tremelimumab AstraZeneca võib põhjustada teatud **tõsiseid kõrvaltoimeid**.

Arst võib teile määrata teisi ravimeid raskemate komplikatsioonide vältimiseks ja sümptomite leevendamiseks. Arst võib Tremelimumab AstraZeneca järgmise annuse edasi lükata või ravi Tremelimumab AstraZeneca'ga lõpetada. **Pidage otsekohe nõu oma arstiga**, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

- esmakordselt tekkinud või süvenev kõha, hingeldus, valu rindkeres (need võivad olla **kopsupõletiku** nähud);
- iiveldus või oksendamine, söögiisu vähenemine, valu paremal pool kõhus, naha või silmavalgete kollasus, uimasus, tume uriin või tavalisest kergemini tekkivad veritsused või verevalumid (need võivad olla **maksapõletiku** nähud);
- kõhulahtisus või tavalisest sagedasem roojamine, must tõrvataoline või kleepuv väljaheide, mis sisaldab verd või lima, tugev kõhuvalu või hellus kõhupiirkonnas (need võivad olla **soolepõletiku** või soolemulgustuse nähud);
- kiire südame löögisagedus, äärmiselt tugev väsimus, kehakaalu tõus või langus, pearinglus või minestamine, juuste väljalangemine, külmatunne, kõhukinnisus, peavalud, mis ei taandu, või ebataavalised peavalud (need võivad olla **näärmete**, eeskätt kilpnäärme, neerupealiste, hüpofüüsi või kõhunäärme põletiku nähud);
- tavalisest suurem nälja- või janutunne; tavalisest sagedasem urineerimine, kõrge veresuhkru tase, kiire ja sügav hingamine, segasus, magusa lõhnaga hingeõhk, magus või metallimaitse suus või uriini või higi muutunud lõhn (need võivad olla **suhkurtõve** nähud);
- uriinierituse vähenemine (see võib olla **neerupõletiku** näht);
- lööve, kihelus, nahavillid või haavandid suus või teistel limaskestadel (need võivad olla **nahapõletiku** nähud);
- valu rindkeres, hingeldus, ebakorrapärane südametegevus (need võivad olla **südamelihase** põletiku nähud);
- lihasevalu või lihaste nõrkus või kiire väsimine (need võivad olla **lihaste** põletiku või muude probleemide nähud);
- külmavärinad või vappekülm, kihelus või lööve, õhetus, hingeldus või vilistav hingamine, pearinglus või palavik (need võivad olla **infusiooniga seotud reaktsioonide** nähud);
- krambihood, kaelakangestus, peavalu, palavik, külmavärinad, oksendamine, silmade valgustundlikkus, segasus ja unisus (need võivad olla **ajupõletiku** või pea- ja seljaaju ümbritsevate kelmete põletiku nähud);
- valu, käte või jalgade nõrkus või halvatus (need võivad olla **närvipõletiku**, Guillain-Barré sündroomi nähud);
- veritsus (ninast või igemetest) ja/või verevalumid (võivad olla **väikese trombotsüütide arvu** nähud).

Kui teil tekib mõni ülalloetletud sümptomitest, **pidage kohe nõu oma arstiga**.

Lapsed ja noorukid

Tremelimumab AstraZeneca't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Tremelimumab AstraZeneca

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Nende hulka kuuluvad taimsed ravimid ja ravimid, mida saab osta ilma retseptita.

Rasedus ja viljakus

Seda ravimit **ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal**. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, öelge seda oma arstile. Kui te olete rasedumisvõimeline naine, peate kasutama tõhusaid rasedumisvastaseid vahendeid ravi ajal Tremelimumab AstraZeneca'ga ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast viimast annust.

Imetamine

Kui te imetate, öelge seda oma arstile. Ei ole teada, kas Tremelimumab AstraZeneca eritub rinnapiima. Rinnaga toitmine ei ole soovitatav ravi ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast viimast annust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tremelimumab AstraZeneca ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ent kui teil esinevad kõrvaltoimed, mis mõjutavad keskendumisvõimet ja reaktsioonikiirust, peate autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel olema ettevaatlik.

Tremelimumab AstraZeneca on väikese naatriumisisaldusega

Tremelimumab AstraZeneca sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi igas annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Tremelimumab AstraZeneca't teile manustatakse

Tremelimumab AstraZeneca't manustatakse haiglas või kliinikus kogenud arsti järelevalve all. Seda manustatakse koos durvalumabi ja keemiaraviga.

Soovitatav annus:

- kui te kaalute 34 kg või rohkem, on annus 75 mg iga 3 nädala järel;
- kui te kaalute alla 34 kg, on annus 1 mg kehakaalu kg kohta iga 3 nädala järel.

Arst manustab teile Tremelimumab AstraZeneca't infusiooni (tilgutamise) teel veeni 1 tunni jooksul.

Tavaliselt manustatakse kokku 5 Tremelimumab AstraZeneca annust. Esimesed 4 annust manustatakse nädalatel 1, 4, 7 ja 10. Viies annus manustatakse tavaliselt 6 nädalat hiljem 16. nädalal. Arst teeb otsuse täpse ravikordade arvu kohta, mida vajate.

Kui Tremelimumab AstraZeneca't manustatakse koos durvalumabi ja keemiaraviga, manustatakse Tremelimumab AstraZeneca't esimesena, millele järgneb durvalumabi ja sellele omakorda keemiaravi manustamine.

Kui teil jääb Tremelimumab AstraZeneca manustamise visiit vahele

On väga tähtis, et selle ravimi ükski annus ei jääks manustamata. Kui teil jääb visiidile tulemata, **helistage kohe oma arstile**, et kokku leppida uue visiidi aeg.

Kui teil on täiendavaid küsimusi oma ravi kohta, pöörduge oma arsti poole.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tremelimumab AstraZeneca manustamisel võivad tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed. Nende üksikasjaliku loetelu leiate **lõigust 2**.

Pidage kohe nõu oma arstiga, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, millest on teatatud kliinilises uuringus, kus patsiendid said Tremelimumab AstraZeneca't koos durvalumabi ja keemiaraviga:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- kopsupõletik (pneumoonia);
- väike vere punaliblede arv;
- väike vere valgeliblede arv;

- väike vereliistakute arv;
- kilpnäärme alatalitlus, mis võib põhjustada väsimust ja kehakaalu tõusu;
- söögiisu vähenemine;
- köha;
- iiveldus;
- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- kõhukinnisus;
- kõrvalekalded maksatalitluse testides (aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine);
- juuste väljalangemine;
- nahalööve või kihelus;
- liigesevalu (artralgia);
- väsimus- või nõrkustunne;
- palavik.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- gripitaoline haigus;
- suuõõne seennakkus;
- väike vere valgeliblede arv koos palaviku nähtudega;
- väike vere punaliblede, vere valgeliblede ja vereliistakute arv (pantsütopeenia);
- kilpnäärme ületalitlus, mis võib põhjustada kiiret südame löögisagedust või kehakaalu langust;
- neerupealiste poolt toodetavate hormoonide sisalduse vähenemine, mis võib põhjustada väsimust;
- hüpofüüsi alatalitlus, hüpofüüsi põletik;
- kilpnäärme põletik (türeoidiit);
- põletik kopsudes (pneumoniit);
- häälekähedus (düsoonia);
- suu või huulte põletik;
- kõrvalekalded kõhunäärme funktsiooni testides;
- kõhuvalu;
- soolepõletik (koliit);
- kõhunäärmepõletik (pankreatiit);
- maksapõletik, mis võib põhjustada iiveldust ja söögiisu vähenemist (hepatiit);
- lihasevalu (müalgia);
- kõrvalekalded neerutalitluse testides (vere kreatiniinisalduse suurenemine);
- valulik urineerimine (düsuuria);
- jalgade turse (perifeersed tursed);
- ravimi infusiooniga seotud reaktsioon, mis võib põhjustada palavikku ja õhetust.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st)

- hammaste ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid;
- väike vereliistakute arv koos sagedamini tekkivate verejooksude ja verevalumitega (immuuntrombotsütopeenia);
- magediabeet;
- 1. tüüpi suhkurtõbi;
- ajupõletik (entsefaliit);
- südamelihase põletik (müokardiit);
- kopsukoe armistumine;
- nahavillide teke;
- öine higistamine;
- nahapõletik;
- lihasepõletik (müosiit);
- lihaste ja veresoonte põletik;

- neerupõletik (nefriit), mis võib põhjustada uriinierituse vähenemist;
- põiepõletik (tsüstiit). Nähtudeks ja sümptomiteks võivad olla sage ja/või valulik urineerimine, uriinipakitsus, veri uriinis, valu või survetunne alakõhus.

Muud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- seisund, mille puhul lihased muutuvad nõrgaks ja tekib kiire lihasväsimumus (raskekujuline müasteenia);
- närvipõletik (Guillain-Barré sündroom);
- pea- ja seljaaju ümbritsevate kelmete põletik (meningiit);
- soolemulgustus (sooleperforatsioon).

Kui teil tekib mõni eespool loetletud kõrvaltoimetest, palun pidage kohe nõu oma arstiga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tremelimumab AstraZeneca't säilitada

Tremelimumab AstraZeneca't manustatakse teile haiglas või kliinikus ja selle säilitamise eest vastutab tervishoiutöötaja.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte kasutada ravimit, mis on hägune, muutunud värvusega või sisaldab nähtavaid osakesi.

Ärge jätke infusioonilahuse kasutamata osa alles uuesti kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tremelimumab AstraZeneca sisaldab

Toimeaine on tremelimumab.

Infusioonilahuse kontsentradi 1 ml sisaldab 20 mg tremelimumabi.

Iga viaal sisaldab kas 300 mg tremelimumabi 15 ml-s kontsentradiis või 25 mg tremelimumabi 1,25 ml-s kontsentradiis.

Teised koostisosad on: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, trehaloosdihüdraat, dinaatriumedetaatdihüdraat (vt lõik 2 „Tremelimumab AstraZeneca on väikese naatriumisaldusega“), polüsorbaat 80, süstevesi.

Kuidas Tremelimumab AstraZeneca välja näeb ja pakendi sisu

Tremelimumab AstraZeneca infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) on steriilne, säilitusainevaba, selge kuni kergelt pärlelav, värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Pakendis on kas 1 klaasviaal 1,25 ml kontsentraadiga või 1 klaasviaal 15 ml kontsentraadiga. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**Infusioonilahuse valmistamine ja manustamine**

- Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Kontsentraat on selge kuni pärlendav, värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi. Kui lahus on hägune, muutunud värvusega või sisaldab nähtavaid osakesi, tuleb viaal minema visata.
- Viaali ei tohi loksutada.
- Tõmmake viaali(de)st välja vajalik kontsentraadi kogus ja lisage see intravenoosse infusioonilahuse kotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust, et valmistada lahjendatud lahus lõpliku kontsentratsiooniga vahemikus 0,1...10 mg/ml. Segage lahjendatud lahust, kallutades kotti õrnalt ühele ja teisele poole.
- Kasutage ravim ära kohe pärast lahjendamist. Lahjendatud lahusel ei tohi lasta külmuda. Kui seda ei kasutata kohe, ei tohi aeg viaali korgi läbistamisest kuni manustamise alguseni ületada kokku 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või 12 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C). Kui intravenoosse infusioonilahuse kott on olnud külmkapis, peab see enne kasutamist saavutama toatemperatuuri. Manustage infusioonilahus veenisiseselt 1 tunni jooksul, kasutades steriilset valke vähesiduvat 0,2- või 0,22-mikronilist süsteemisest filtrit.
- Mitte manustada koos teiste ravimitega sama infusioonisüsteemi kaudu.
- Tremelimumab AstraZeneca on üksikannus. Visake ära viaali allesjäänud lahus.

Kasutamata lahus või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.