

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

IMJUDO 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 20 mg tremelimumabia.

Yksi 1,25 millilitran injektioampulli konsentraattia sisältää 25 mg tremelimumabia.

Yksi 15 millilitran injektioampulli konsentraattia sisältää 300 mg tremelimumabia.

Tremelimumabi on sytotoksisiin T-lymfosyytteihin liittyvää antigeeniä 4 (CTLA-4) vastaan kohdennettu IgG2a-tyyppinen humaaninen, monoklonaalinen immunoglobuliini G2 -vasta-aine, jota tuotetaan hiiren myeloomasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos, jossa ei ole lainkaan tai käytännössä lainkaan näkyviä hiukkasia. Liuoksen pH on noin 5,5 ja osmolaliteetti noin 285 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

IMJUDO on tarkoitettu yhdistelmänä durvalumabin kanssa ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä.

IMJUDO on tarkoitettu yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa ensilinjan hoitoon aikuisilla, joilla on metastasoitunut ei-pienisoluisen keuhkosyöpä ilman herkistäviä epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) mutaatioita tai anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) -positiivisia mutaatioita.

4.2 Annostus ja antotapa

Syövän hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sen toteuttamista.

Annostus

Suosittelun IMJUDO-annos on esitetty taulukossa 1. IMJUDO annetaan infuusiona laskimoon 1 tunnin aikana.

Taulukko 1. Suositeltu IMJUDO-annos

Käyttöaihe	Suosittelu IMJUDO-annostus	Hoidon kesto
Pitkälle edennyt tai leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä	IMJUDO 300 mg ^a annetaan kerta-annoksena yhdistelmänä durvalumabin 1 500 mg ^a :n annoksen kanssa hoitosyklin 1 päivänä 1, minkä jälkeen annetaan durvalumabia monoterapiana 4 viikon välein.	Kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.
Metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä	<p><u>Platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana:</u> 75 mg^b yhdistelmänä durvalumabin^c 1 500 mg:n annoksen ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon^d kanssa 3 viikon (21 päivän) välein 4 hoitosyklin (12 viikon) ajan.</p> <p><u>Platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen:</u> Durvalumabi 1 500 mg^d 4 viikon välein ja histologisiin tietoihin perustuva pemetreksedylläpitohoito^{d,e} 4 viikon välein.</p> <p>IMJUDO-valmistetta annetaan viides 75 mg:n annos^{f,g} viikolla 16 durvalumabiannoksen 6 kanssa.</p>	Enintään 5 annosta. Potilas voi saada vähemmän kuin viisi annosta IMJUDO-valmistetta yhdistelmänä durvalumabin 1 500 mg:n annoksen ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa, jos tauti etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

^a Jos maksasolusyöpää sairastava potilas painaa enintään 40 kg, IMJUDO-annostuksen on perustuttava painoon. Tällöin annostus on 4 mg/kg IMJUDO-valmistetta, kunnes paino on yli 40 kg. Jos potilas painaa enintään 30 kg, durvalumabin annostuksen on perustuttava painoon. Tällöin annostus on 20 mg/kg durvalumabia, kunnes paino on yli 30 kg.

^b Jos metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastava potilas painaa enintään 34 kg, IMJUDO-annostuksen on perustuttava painoon. Tällöin annostus on 1 mg/kg IMJUDO-valmistetta, kunnes paino on noussut yli 34 kg:aan. Jos potilas painaa enintään 30 kg, durvalumabin annostuksen on perustuttava painoon. Tällöin annostus on 20 mg/kg durvalumabia, kunnes paino on noussut yli 30 kg:aan.

^c Kun IMJUDO annetaan yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa, katso annostusohjeet durvalumabin valmisteyhteenvedosta.

^d Kun IMJUDO annetaan yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa, katso annostusohjeet nab-paklitakselin, gemsitabiinin, pemetreksedin ja karboplatiinin tai sisplatiinin valmisteyhteenvedosta.

^e Harkitse pemetreksedylläpitoa potilaille, joiden kasvaimet eivät ole levyepiteeliperäisiä ja jotka ovat saaneet pemetreksedi- ja karboplatiini-/sisplatiinihoitoa platinapohjaisen solunsalpaajahoidon vaiheen aikana.

^f Jos annoksen (annosten) antaminen viivästyy, IMJUDO-valmisteen viides annos voidaan antaa viikon 16 jälkeen durvalumabin kanssa.

^g Jos potilaat saavat platinapohjaista solunsalpaajahoidoa vähemmän kuin 4 hoitosykliä, jäljellä olevat IMJUDO-hoitosykli (yhteensä enintään 5) annetaan platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen durvalumabin kanssa.

Kun IMJUDO-valmistetta annetaan yhdistelmänä durvalumabin kanssa, annoksen suurentaminen tai pienentäminen hoidon aikana ei ole suositeltavaa. Yksilöllinen turvallisuus ja siedettävyys saattavat edellyttää hoidosta pidättäytymistä tai hoidon lopettamista.

Immuunivälitteisten haittavaikutusten hoito-ohjeet on kuvattu taulukossa 2 (ks. kohta 4.4). Tutustu myös durvalumabin valmisteyhteenvedoon.

Taulukko 2. Muutokset hoidossa ja hoitosuositukset IMJUDO-valmisteelle yhdistelmänä durvalumabin kanssa

Haittavaikutukset	Vaikeusaste ^a	Muutos hoidossa	Kortikosteroidihoito, ellei toisin ole erikseen mainittu ^b
Immuunivälitteinen pneumoniitti / interstitiaalinen keuhkosairaus	Aste 2	Hoidosta pidättäytyminen ^c	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
	Aste 3 tai 4	Hoidon pysyvä lopettaminen	
Immuunivälitteinen maksatulehdus	ALAT tai ASAT > 3 – ≤ 5 x ULN tai kokonaisbilirubiini > 1,5 – ≤ 3 x ULN	Hoidosta pidättäytyminen ^c	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
	ALAT tai ASAT > 5 – ≤ 10 x ULN	Durvalumabin annosta pidättäytyminen ja IMJUDO-hoidon pysyvä lopettaminen (tarvittaessa)	
	Samanaikaisesti ALAT tai ASAT > 3 x ULN ja kokonaisbilirubiini > 2 x ULN ^d	Hoidon pysyvä lopettaminen	
	ALAT tai ASAT > 10 x ULN tai kokonaisbilirubiini > 3 x ULN		
Immuunivälitteinen maksatulehdus maksasolusyövän yhteydessä (tai maksaa sekundaarisesti affisioiva kasvain ja poikkeavat lähtöarvot) ^e	ALAT tai ASAT > 2,5 – ≤ 5 x lähtöarvo ja ≤ 20 x ULN	Hoidosta pidättäytyminen ^c	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
	ALAT tai ASAT > 5 – 7 x lähtöarvo ja ≤ 20 x ULN tai samanaikaisesti ALAT tai ASAT 2,5 – 5 x lähtöarvo ja ≤ 20 x ULN ja kokonaisbilirubiini > 1,5 – < 2 x ULN ^d	Durvalumabin annosta pidättäytyminen ja IMJUDO-hoidon pysyvä lopettaminen (tarvittaessa)	

Haettavaikutukset	Vaikeusaste^a	Muutos hoidossa	Kortikosteroidihoito, ellei toisin ole erikseen mainittu^b
	ALAT tai ASAT > 7 x lähtöarvo tai > 20 x ULN sen mukaan, mikä tapahtuu ensin tai kokonaisbilirubiini > 3 x ULN	Hoidon pysyvä lopettaminen	
Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus tai ripuli	Aste 2	Hoidosta pidättäytyminen ^c	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
	Aste 3 tai 4	Hoidon pysyvä lopettaminen	
Suolen puhkeama	MIKÄ TAHANSA vaikeusaste	Hoidon pysyvä lopettaminen	Jos epäillään suolen puhkeamaa, on välittömästi konsultoitava kirurgia
Immuunivälitteinen hypertyreoosi, tyreoidiitti	Asteet 2–4	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes potilaan kliininen tila on vakaa	Oireenmukainen hoito
Immuunivälitteinen hypotyreoosi	Asteet 2–4	Ei muutoksia	Aloitetaan kilpirauhashormonikorvaushoito kliinisen tarpeen mukaan
Immuunivälitteinen lisämunaisten vajaatoiminta, hypofysiitti/hypopituitarismi	Asteet 2–4	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes potilaan kliininen tila on vakaa	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, jonka annosta pienennetään asteittain, lisäksi hormonikorvaushoito kliinisen tarpeen mukaan
Immuunivälitteinen tyypin 1 diabetes	Asteet 2–4	Ei muutoksia	Aloitetaan insuliinihoito kliinisen tarpeen mukaan
Immuunivälitteinen munuaistulehdus	Aste 2, seerumin kreatiniini > 1,5 – 3 x (ULN tai lähtöarvo)	Hoidosta pidättäytyminen ^c	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
	Aste 3, seerumin kreatiniini > 3 x lähtöarvo tai > 3 – 6 x ULN; aste 4, seerumin kreatiniini > 6 x ULN	Hoidon pysyvä lopettaminen	
Immuunivälitteinen ihottuma tai dermatiitti (pemfigoidi mukaan lukien)	Aste 2 yli 1 viikon ajan tai aste 3	Hoidosta pidättäytyminen ^c	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai

Haettavaikutukset	Vaikeusaste^a	Muutos hoidossa	Kortikosteroidihoito, ellei toisin ole erikseen mainittu^b
	Aste 4	Hoidon pysyvä lopettaminen	vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
Immuunivälitteinen sydänlihastulehdus	Asteet 2–4	Hoidon pysyvä lopettaminen	Aloitetaan prednisonihoito 2–4 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain ^f
Immuunivälitteinen myosiitti tai polymyosiitti	Aste 2 tai 3	Hoidosta pidättäytyminen ^{c,g}	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
	Aste 4	Hoidon pysyvä lopettaminen	
Infuusioon liittyvät reaktiot	Aste 1 tai 2	Infuusion keskeyttäminen tai infuusionopeuden pienentäminen	Voidaan harkita infuusioreaktioita ennaltaehkäisevää esilääkitystä
	Aste 3 tai 4	Hoidon pysyvä lopettaminen	Vaikeat infuusioon liittyvät reaktiot hoidetaan hoitoyksikön vakiokäytäntöjen, asianmukaisten kliinisten hoitosuositusten ja/tai lääketieteen alan yhdistysten hoitosuositusten mukaisesti
Immuunivälitteinen myasthenia gravis	Asteet 2–4	Hoidon pysyvä lopettaminen	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
Immuunivälitteinen meningiitti	Aste 2	Hoidosta pidättäytyminen ^c	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
	Aste 3 tai 4	Hoidon pysyvä lopettaminen	
Immuunivälitteinen enkefaliitti	Asteet 2–4	Hoidon pysyvä lopettaminen	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
Immuunivälitteinen Guillain-Barrén oireyhtymä	Asteet 2–4	Hoidon pysyvä lopettaminen	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
Muut immuunivälitteiset haettavaikutukset ^h	Aste 2 tai 3	Hoidosta pidättäytyminen ^c	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
	Aste 4	Hoidon pysyvä lopettaminen	
Muut kuin immuunivälitteiset haettavaikutukset	Asteet 2 ja 3	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes aste on ≤ 1 tai palaa lähtötasolle	

Haettavaikutukset	Vaikeusaste^a	Muutos hoidossa	Kortikosteroidihoito, ellei toisin ole erikseen mainittu^b
	Aste 4	Hoidon pysyvä lopettaminen ⁱ	

^a CTCAE-luokitus (Common Terminology Criteria for Adverse Events), versio 4.03. ALAT: alaniiniaminotransferaasi; ASAT: aspartaattiamiinotransferaasi; ULN: viitealueen yläraja.

^b Kun oireet ovat lievittyneet niin, että niiden vaikeusaste on enintään 1, aloitetaan kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen, jota jatketaan vähintään 1 kuukauden ajan. Jos potilaan tila pahenee tai ei kohene, on harkittava kortikosteroidiannoksen suurentamista ja/tai muiden systeemisten immuunisalpaajien lisäämistä hoitoon.

^c Hoidosta pidättäytymisen jälkeen hoitoa IMJUDO-valmisteella ja/tai durvalumabilla voidaan jatkaa 12 viikon kuluessa, jos haettavaikutukset ovat lievittyneet niin, että niiden vaikeusaste on enintään 1, ja kortikosteroidiannos on pienennetty korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle. Hoito IMJUDO-valmisteella ja durvalumabilla on tarvittaessa lopetettava pysyvästi, jos vaikeusasteen 3 haettavaikutukset uusiutuvat.

^d Potilailla, joilla on todettu jokin vaihtoehtoinen syy, noudatetaan samoja suosituksia kuin tilanteessa, jossa ASAT- ja ALAT-arvot ovat suurentuneet ilman samanaikaista bilirubiiniarvojen suurenemista.

^e Jos ASAT- ja ALAT-arvot ovat lähtötilanteessa korkeintaan viitealueen ylärajalla ja potilaalla on maksa-affisiota, durvalumabin antamisesta on pidättäydyttävä tai se on lopetettava pysyvästi noudattaen samoja suosituksia kuin tilanteessa, jossa potilaalla on maksatulehdus mutta ei maksa-affisiota.

^f Jos potilaan tila ei kohene 2–3 vuorokauden kuluessa kortikosteroidihoidosta huolimatta, on viipymättä aloitettava toinen immunosuppressiivinen hoito. Kun haettavaikutus on hävinnyt (vaikeusaste 0), aloitetaan kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen, jota jatketaan vähintään 1 kuukauden ajan.

^g Hoito IMJUDO-valmisteella ja durvalumabilla lopetetaan pysyvästi, jos haettavaikutus ei lieviy 30 päivän kuluessa niin, että vaikeusaste on enintään 1, tai jos potilaalla ilmenee hengitysvajauksen merkkejä.

^h Sisältää immuunitrombosytopenian, haimatulehduksen, ei-infektiivisen virtsarakkotulehduksen, immuunivälitteisen niveltulehduksen ja uveitit.

ⁱ Lukuun ottamatta vaikeusastetta 4 olevia laboratorioarvojen poikkeavuuksia, joiden kohdalla päätös hoidon keskeyttämisestä perustuu muihin kliinisiin löydöksiin ja oireisiin sekä kliiniseen arvioon.

Epäillyt immuunivälitteiset haettavaikutukset on tutkittava asianmukaisesti niiden etiologian varmistamiseksi tai muiden syiden poissulkemiseksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä (vähintään 65-vuotiailla) potilailla (ks. kohta 5.2). Tietoja 75-vuotiaista ja tätä vanhemmista metastasoitunutta ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavista potilaista on vain vähän (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

IMJUDO-annoksen muuttamista ei suositella potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on niin vähän tietoja, että tästä potilasryhmästä ei voida tehdä johtopäätöksiä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

IMJUDO-annoksen muuttamista ei suositella potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. IMJUDO-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

IMJUDO-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu maksasolusyövän ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän kohdalla. Tietoja ei ole saatavilla. Hyväksytyjen käyttöaiheiden lisäksi IMJUDO-valmistetta yhdistelmänä durvalumabin kanssa on tutkittu 1–17-vuotiailla lapsilla, joilla on neuroblastooma, kiinteä kasvain tai sarkooma, mutta

tutkimuksen tulosten perusteella ei voitu tehdä johtopäätöstä, että tällaisen käytön hyödyt olisivat suurempia kuin sen riskit. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2.

Antotapa

IMJUDO annetaan laskimoon. Se annetaan laimentamisen jälkeen infuusiona laskimoon 1 tunnin aikana (ks. kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

IMJUDO yhdistelmänä durvalumabin kanssa

Kun IMJUDO-valmistetta annetaan yhdistelmänä durvalumabin kanssa, IMJUDO annetaan erillisenä infuusiona laskimoon ennen durvalumabia samana päivänä. Katso valmisteyhteenvedosta durvalumabin antamista koskevat tiedot.

IMJUDO yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa

Kun IMJUDO-valmistetta annetaan yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa, IMJUDO annetaan ensin, sen jälkeen durvalumabi ja sitten platinapohjainen solunsalpaajahoido, kaikki samana antopäivänä.

Kun viides IMJUDO-annos annetaan yhdistelmänä durvalumabin ja pemetreksedi-ylläpitohoidon kanssa viikolla 16, IMJUDO annetaan ensin, sen jälkeen durvalumabi ja sitten pemetreksedi-ylläpitohoito, kaikki samana antopäivänä.

IMJUDO, durvalumabi ja platinapohjainen solunsalpaajahoido annetaan erillisinä infuusioina laskimoon. Sekä IMJUDO että durvalumabi annetaan kumpikin 1 tunnin infuusioina. Katso valmisteyhteenvedosta platinapohjaisen solunsalpaajahoidon antamista koskevat tiedot. Katso valmisteyhteenvedosta pemetreksedi-ylläpitohoidon antamista koskevat tiedot. Jokaiseen infuusioon on käytettävä eri infuusiopusseja ja suodattimia.

Hoitosyklin 1 aikana durvalumabin antaminen IMJUDO-valmisteen jälkeen aloitetaan noin 1 tunnin (enintään 2 tunnin) kuluttua IMJUDO-infuusion päättymisestä. Platinapohjaisen solunsalpaajahoidon infusointi aloitetaan noin 1 tunnin (enintään 2 tunnin) kuluttua durvalumabi-infuusion päättymisestä. Jos hoitosyklin 1 aikana ei ilmene kliinisesti merkittäviä huolenaiheita, seuraavien hoitosykliden yhteydessä durvalumabi voidaan lääkärin harkinnan mukaan antaa välittömästi IMJUDO-valmisteen jälkeen, ja durvalumabi-infuusion päättymisen ja solunsalpaajahoidon aloittamisen välinen aika voidaan lyhentää 30 minuuttiin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin tai durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä pneumoniittia ja interstitiaalista keuhkosairautta, jotka määriteltiin niin, että systeemisten kortikosteroidien käyttö oli tarpeen eikä muita selviä syitä ollut (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava pneumoniittiin viittaavien oireiden ja löydösten varalta.

Pneumoniittiepäily on varmistettava kuvantamistutkimuksella ja muut tulehdukselliset ja sairauteen liittyvät etiologiat on suljettava pois. Hoidossa on noudatettava kohdan 4.2 suosituksia.

Immuunivälitteinen maksatulehdus

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin tai durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä maksatulehdusta, joka määriteltiin niin, että systeemisten kortikosteroidien käyttö oli tarpeen eikä muita selviä syitä ollut (ks. kohta 4.8). Alaniiniaminotransferaasi- ja aspartaattiaminotransferaasiarvo sekä kokonaisbilirubiini ja alkalisen fosfataasin pitoisuus on tutkittava ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana ennen jokaista infuusiota. Lisäseuranta on harkittava kliinisen arvioinnin perusteella. Immuunivälitteisen maksatulehduksen hoidossa on noudatettava kohdan 4.2 suosituksia.

Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin tai durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä paksusuolitulehdusta ja ripulia, jotka määriteltiin niin, että systeemisten kortikosteroidien käyttö oli tarpeen eikä muita selviä syitä ollut (ks. kohta 4.8). Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin kanssa saaneilla potilailla on raportoitu suolen puhkeamia ja paksusuolen puhkeamia. Potilaita on tarkkailtava paksusuolitulehdukseen, ripuliin ja suolen puhkeamaan viittaavien oireiden ja löydösten varalta, ja hoidossa on noudatettava kohdan 4.2 suosituksia.

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

Immuunivälitteinen hypotyreoosi, hypertyreoosi ja tyreoidiitti

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin tai durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä hypotyreoosia, hypertyreoosia ja tyreoidiittia, ja hypertyreoosin jälkeen saattaa ilmetä hypotyreoosia (ks. kohta 4.8). Potilaiden kilpirauhasen toimintaa on seurattava poikkeavuuksien varalta ennen hoitoa, säännöllisesti hoidon aikana ja kliiniseen arvioon perustuvan tarpeen mukaan. Immuunivälitteisen hypotyreoosin, hypertyreoosin ja tyreoidiitin hoidossa on noudatettava kohdan 4.2 suosituksia.

Immuunivälitteinen lisämunuaisten vajaatoiminta

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin tai durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä lisämunuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava lisämunuaisten vajaatoimintaan viittaavien kliinisten oireiden ja löydösten varalta. Oireisen lisämunuaisten vajaatoiminnan hoidossa on noudatettava kohdan 4.2 suosituksia.

Immuunivälitteinen tyypin 1 diabetes

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin tai durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä tyypin 1 diabetesta. Tauti voi ensin ilmetä diabeettisena ketoasidoosina, joka voi johtaa kuolemaan, ellei sitä todeta varhain (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava tyypin 1 diabetekseen viittaavien kliinisten oireiden ja löydösten varalta. Oireisen tyypin 1 diabeteksen hoidossa on noudatettava kohdan 4.2 suosituksia.

Immuunivälitteinen hypofysiitti/hypopituitarismi

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin tai durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä hypofysiittia ja hypopituitarismia (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava hypofysiittiin tai hypopituitarismiin viittaavien kliinisten oireiden ja löydösten varalta. Oireisen hypofysiitin ja hypopituitarismin hoidossa on noudatettava kohdan 4.2 suosituksia.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin tai durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä munuaistulehdusta, joka määriteltiin niin, että systeemisten kortikosteroidien käyttö oli tarpeen eikä muita selviä syitä ollut (ks. kohta 4.8). Potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava poikkeavuuksien varalta ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana, ja hoidossa on noudatettava kohdan 4.2 suosituksia.

Immuunivälitteinen ihottuma

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin tai durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä ihottumaa ja dermatiittia (pemfigoidi mukaan lukien), jotka määriteltiin niin, että systeemisten kortikosteroidien käyttö oli tarpeen eikä muita selviä syitä ollut (ks. kohta 4.8). PD-1:n ja CTLA-4:n estäjiä saaneilla potilailla on raportoitu Stevens–Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin tapauksia. Potilaita on tarkkailtava ihottumaan tai dermatiittiin viittaavien oireiden ja löydösten varalta, ja hoidossa on noudatettava kohdan 4.2 suosituksia.

Immuunivälitteinen sydänlihastulehdus

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin tai durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä sydänlihastulehdusta, joka voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava immuunivälitteiseen sydänlihastulehdukseen viittaavien oireiden ja löydösten varalta, ja hoidossa on noudatettava kohdan 4.2 suosituksia.

Immuunivälitteinen haimatulehdus

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä haimatulehdusta (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava immuunivälitteiseen haimatulehdukseen viittaavien oireiden ja merkkien varalta, ja hoidossa on noudatettava kohdan 4.2 suosituksia.

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

Yhdistelmänä durvalumabin kanssa käytetyn tremelimumabin vaikutusmekanismin vuoksi muita mahdollisia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia saattaa ilmetä. Seuraavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on havaittu tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin tai durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla: myasthenia gravis, myosiitti, polymyosiitti, meningiitti, enkefaliitti, Guillain–Barrén oireyhtymä, immuunitrombosytopenia, ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus, immuunivälitteinen niveltulehdus ja uveiitti (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava oireiden ja löydösten varalta, ja hoidossa on noudatettava kohdan 4.2 suosituksia.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Potilaita on tarkkailtava infuusioon liittyvien reaktioiden oireiden ja löydösten varalta. Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin kanssa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia infuusioon liittyviä reaktioita (ks. kohta 4.8). Infuusioon liittyvien reaktioiden hoidossa on noudatettava kohdan 4.2 suosituksia.

Tautikohtainen varoitus

Metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Iäkkäistä (vähintään 75-vuotiaista) potilaista, jotka saavat tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa, on vain vähän tietoja (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tähän hoito-ohjelmaan liittyvien mahdollisten hyötyjen ja riskien huolellista potilaskohtaista arviointia suositellaan.

Kliinisistä tutkimuksista pois suljetut potilaat

Pitkälle edennyt tai leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli jokin seuraavista: Child–Pugh-luokka B tai C, porttilaskimon päänrunon tromboosi, maksasiirre, huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio, aiempia tai nykyisiä aivometastaaseja, medullakompressio, samanaikaisesti sekä hepatiitti B- että hepatiitti C -virusinfektio, aktiivinen tai aiemmin dokumentoitu maha-suolikanavan verenvuoto 12 kuukauden sisällä, ei-lääkkeellistä hoitointerventiota edellyttänyt askites 6 kuukauden sisällä, maksaenkefalopatia 12 kuukauden sisällä ennen hoidon aloittamista tai aktiivinen tai aiemmin dokumentoitu autoimmuuni- tai tulehdussairaus. Koska tremelimumabin käytöstä näille potilasryhmille ei ole tietoja, sen käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja käytön on perustuttava mahdollisten hyötyjen ja riskien huolelliseen potilaskohtaiseen arviointiin.

Metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli jokin seuraavista: aktiivinen tai aiemmin dokumentoitu autoimmuunisairaus; aktiivisia ja/tai hoitamattomia aivometastaaseja; aiempi immuunipuutos; systeemisten immuunisalpaajien käyttö 14 päivän sisällä ennen tremelimumabi- tai durvalumabihoidon aloittamista, lukuun ottamatta systeemistä kortikosteroidihoitoa fysiologisella annoksella (prednisonia ≤ 10 mg vuorokaudessa tai vastaava hoito); kontrolloimaton samanaikainen sairaus; aktiivinen tuberkuloosi tai hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio tai HIV-infektio; sekä potilaat, jotka olivat saaneet eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen 30 päivän kuluessa ennen tremelimumabi- tai durvalumabihoidon aloittamista tai sen jälkeen. Koska tremelimumabin käytöstä näille potilasryhmille ei ole tietoja, sen käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja käytön on perustuttava mahdollisten hyötyjen ja riskien huolelliseen potilaskohtaiseen arviointiin.

Natriumin määrä

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Systeemisten kortikosteroidien tai immuunisalpaajien käyttöä ei suositella ennen tremelimumabihoidon aloittamista, koska ne saattavat huonontaa tremelimumabin farmakodynaamista vaikutusta ja tehoa. Poikkeuksena on systeemisten kortikosteroidien käyttö fysiologisina annoksina (prednisonia ≤ 10 mg vuorokaudessa tai vastaava hoito). Systeemisiä kortikosteroideja tai muita immuunisalpaajia voidaan kuitenkin käyttää tremelimumabihoidon aloittamisen jälkeen immunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten hoitoon (ks. kohta 4.4).

Tremelimumabilla ei ole tehty varsinaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Tremelimumabin pääasialliset eliminaatioreitit ovat proteiinikatabolia retikuloendoteliaalijärjestelmän kautta ja kohdevälitteinen jakautuminen, joten metabolisia yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa. POSEIDON-tutkimuksessa arvioitiin tremelimumabin farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia sen kanssa yhdistelmänä käytetyn durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa. Tutkimuksessa osoitettiin, ettei tremelimumabilla, durvalumabilla, nab-paklitakselilla, gemsitabiinilla, pemetreksedilla, karboplatiinilla tai sisplatiinilla ole kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia samanaikaisessa käytössä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä tremelimumabihoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen tremelimumabiannoksen saamisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tremelimumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Tremelimumabin vaikutusmekanismin perusteella ja sen vuoksi, että ihmisen IgG2 läpäisee istukan, tremelimumabi saattaa vaikuttaa raskauden jatkumiseen ja saattaa vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). IMJUDO-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Imetys

Ei ole tietoa tremelimumabin esiintymisestä ihmisen rintamaidossa, sen imeytymisestä tai vaikutuksista imeväisiin eikä sen vaikutuksista maidon tuotantoon. Ihmisen IgG2:n tiedetään erittyvän ihmisen rintamaitoon. Imetettyyn lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava IMJUDO-hoidon ajaksi ja vähintään 3 kuukaudeksi viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja tremelimumabin mahdollisista vaikutuksista ihmisten tai eläinten hedelmällisyyteen. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioineissa tutkimuksissa todettiin kuitenkin mononukleaaristen solujen infiltraatiota eturauhasessa ja kohdussa (ks. kohta 5.3). Näiden havaintojen kliinistä merkitystä hedelmällisyyden kannalta ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tremelimumabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

IMJUDO yhdistelmänä durvalumabin kanssa

Tiedot tremelimumabin turvallisuudesta, kun sitä annetaan 300 mg:n kerta-annoksena yhdistelmänä durvalumabin kanssa, perustuvat yhdistettyihin tietoihin 462 potilaasta, joilla oli maksasolusyöpä (maksasolusyöpää koskeva yhdistetty tietoaaineisto) ja jotka osallistuivat HIMALAYA-tutkimukseen tai toiseen maksasolusyöpää sairastavilla potilailla tehtyyn tutkimukseen eli tutkimukseen 22. Yleisimpiä (> 10 %) haittavaikutuksia olivat ihottuma (32,5 %), kutina (25,5 %), ripuli (25,3 %), vatsakipu (19,7 %), kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (18,0 %), kuume (13,9 %), hypotyreoosi (13,0 %), yskä / limaa tuottava yskä (10,8 %) ja perifeerinen turvotus (10,4 %) (ks. taulukko 3).

Yleisimpiä (> 3 %) vaikeita (NCI:n CTCAE-luokituksen mukainen vaikeusaste ≥ 3) haittavaikutuksia olivat kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (8,9 %), suurentunut lipaasipitoisuus (7,1 %), suurentunut amylaasipitoisuus (4,3 %) ja ripuli (3,9 %).

Yleisimpiä (> 2 %) vakavia haittavaikutuksia olivat paksusuolitulehdus (2,6 %), ripuli (2,4 %) ja keuhkokuume (2,2 %).

Haittavaikutuksista johtuvan hoidon lopettamisen yleisyys on 6,5 %. Yleisimpiä hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat maksatulehdus (1,5 %) ja kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (1,3 %).

IMJUDO yhdistelmänä durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa

Tiedot tremelimumabin turvallisuudesta, kun sitä annetaan yhdistelmänä durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa, perustuvat tietoihin 330 potilaasta, joilla oli metastasoitunut ei-pienisolainen keuhkosyöpä. Yleisimpiä (> 10 %) haittavaikutuksia olivat anemia (49,7 %), pahoinvointi (41,5 %), neutropenia (41,2 %), väsymys (36,1 %), pienentynyt ruokahalu (28,2 %), ihottuma (25,8 %), trombositopenia (24,5 %), ripuli (21,5 %), leukopenia (19,4 %), ummetus (19,1 %), oksentelu (18,2 %), kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (17,6 %), kuume (16,1 %), ylähengitystieinfektiot (15,5 %), keuhkokuume (14,8 %), hypotyreoosi (13,3 %), nivelkipu (12,4 %), yskä / limaa tuottava yskä (12,1 %) ja kutina (10,9 %).

Yleisimpiä (> 3 %) vaikeita (NCI:n CTCAE-luokituksen mukainen vaikeusaste ≥ 3) haittavaikutuksia olivat neutropenia (23,9 %), anemia (20,6 %), keuhkokuume (9,4 %), trombositopenia (8,2 %), leukopenia (5,5 %), väsymys (5,2 %), suurentunut lipaasipitoisuus (3,9 %) ja suurentunut amylaasipitoisuus (3,6 %).

Yleisimpiä (> 2 %) vakavia haittavaikutuksia olivat keuhkokuume (11,5 %), anemia (5,5 %), trombositopenia (3 %), paksusuolitulehdus (2,4 %), ripuli (2,4 %), kuume (2,4 %) ja kuumeinen neutropenia (2,1 %).

Tremelimumabihoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 4,5 %:lla potilaista. Yleisimpiä hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat keuhkokuume (1,2 %) ja paksusuolitulehdus (0,9 %).

Tremelimumabihoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi 40,6 %:lla potilaista. Yleisimpiä hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat neutropenia (13,6 %), trombositopenia (5,8 %), leukopenia (4,5 %), ripuli (3,0 %), keuhkokuume (2,7 %), kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (2,4 %), väsymys (2,4 %), suurentunut lipaasipitoisuus (2,4 %), paksusuolitulehdus (2,1 %), maksatulehdus (2,1 %) ja ihottuma (2,1 %).

Haittavaikutustaulukko

Ellei toisin mainita, taulukossa 3 on esitetty haittavaikutusten ilmaantuvuus potilailla, jotka saivat tremelimumabia 300 mg:n annoksella yhdistelmänä durvalumabin kanssa, maksasolusyöpää koskevassa yhdistetyssä tietoaaineistossa, joka käsittää 462 potilasta, sekä potilailla, jotka saivat IMJUDO-valmistetta yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa POSEIDON-tutkimuksessa, jossa 330 potilasta sai tremelimumabia. Potilaiden tremelimumabialtistuksen keston mediaani POSEIDON-tutkimuksessa oli 20 viikkoa.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutuksen yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä. Kunkin haittavaikutuksen yleisyysluokka on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Lääkkeen haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Haittavaikutukset potilailla, jotka saivat tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin kanssa

	Tremelimumabi 75 mg yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa		Tremelimumabi 300 mg yhdistelmänä durvalumabin kanssa	
	Mikä tahansa vaikeusaste (%)	Vaikeusaste 3–4 (%)	Mikä tahansa vaikeusaste (%)	Vaikeusaste 3–4 (%)
Infektiot				
Ylähengitystieinfektiot ^a	Hyvin yleinen	15,5	0,6	Yleinen 8,4 0

	Tremelimumabi 75 mg yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa			Tremelimumabi 300 mg yhdistelmänä durvalumabin kanssa		
	Mikä tahansa vaikeusaste (%)		Vaikeus- aste 3–4 (%)	Mikä tahansa vaikeusaste (%)		Vaikeus- aste 3–4 (%)
Keuhkokuume ^b	Hyvin yleinen	14,8	7,3	Yleinen	4,3	1,3
Influenssa	Yleinen	3,3	0	Yleinen	2,2	0
Suun kandidiaasi	Yleinen	2,4	0,3	Melko harvinainen	0,6	0
Hampaisiin ja suun pehmytkudoksiin liittyvät infektiot ^c	Melko harvinainen	0,6	0,3	Yleinen	1,3	0
Veri ja imukudos						
Anemia ^d	Hyvin yleinen	49,7	20,6			
Neutropenia ^{d,e}	Hyvin yleinen	41,2	23,9			
Trombosytopenia ^{d,f}	Hyvin yleinen	24,5	8,2			
Leukopenia ^{d,g}	Hyvin yleinen	19,4	5,5			
Kuumeinen neutropenia ^d	Yleinen	3,0	2,1			
Pansytopenia ^d	Yleinen	1,8	0,6			
Immuunitrombo- sytopenia	Melko harvinainen	0,3	0	Melko harvinainen ^h	0,3	0
Umpieritys						
Hypotyreoosi ⁱ	Hyvin yleinen	13,3	0	Hyvin yleinen	13,0	0
Hypertyreoosi ^j	Yleinen	6,7	0	Yleinen	9,5	0,2
Lisämunaisten vajaatoiminta	Yleinen	2,1	0,6	Yleinen	1,3	0,2
Hypopituitarismi/ hypofysiitti	Yleinen	1,5	0,3	Melko harvinainen	0,9	0
Tyreoidiitti ^k	Yleinen	1,2	0	Yleinen	1,7	0
Diabetes insipidus	Melko harvinainen	0,3	0,3	Harvinainen ^l	< 0,1	0
Tyypin 1 diabetes	Melko harvinainen	0,3	0,3	Melko harvinainen ^l	0,3	< 0,1
Silmät						
Uveiitti	Melko harvinainen	0,3	0	Harvinainen ^l	<0,1	0
Aineenvaihdunta ja ravitsemus						
Pienentynyt ruokahalu ^d	Hyvin yleinen	28,2	1,5			
Hermosto						
Perifeerinen neuropatia ^{d,m}	Yleinen	6,4	0			
Enkefaliitti ⁿ	Melko harvinainen	0,6	0,6	Harvinainen ^l	< 0,1	0
Myasthenia gravis	Harvinainen ^o	< 0,1	< 0,1	Melko harvinainen	0,4	0
Guillain–Barrén oireyhtymä	Harvinainen ^p	< 0,1	0	Harvinainen ^p	< 0,1	0
Meningiitti	Harvinainen ^o	0,1	0	Melko harvinainen	0,2	0,2
Sydän						

	Tremelimumabi 75 mg yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa			Tremelimumabi 300 mg yhdistelmänä durvalumabin kanssa		
	Mikä tahansa vaikeusaste (%)		Vaikeus- aste 3–4 (%)	Mikä tahansa vaikeusaste (%)		Vaikeus- aste 3–4 (%)
Sydänlihastulehdus ^q	Melko harvinainen	0,3	0	Melko harvinainen	0,4	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina						
Yskä / limaa tuottava yskä	Hyvin yleinen	12,1	0	Hyvin yleinen	10,8	0,2
Pneumoniitti ^f	Yleinen	4,2	1,2	Yleinen	2,4	0,2
Dysfonia	Yleinen	2,4	0	Melko harvinainen	0,9	0
Interstitiaalinen keuhkosairaus	Melko harvinainen	0,6	0	Melko harvinainen	0,2	0
Ruoansulatuselimistö						
Pahoinvointi ^d	Hyvin yleinen	41,5	1,8			
Ripuli	Hyvin yleinen	21,5	1,5	Hyvin yleinen	25,3	3,9
Ummetus ^d	Hyvin yleinen	19,1	0			
Oksentelu ^d	Hyvin yleinen	18,2	1,2			
Stomatiitti ^{d,s}	Yleinen	9,7	0			
Suurentunut amylaasipitoisuus	Yleinen ^o	8,5	3,6	Yleinen	8,9	4,3
Vatsakipu ^t	Yleinen	7,3	0	Hyvin yleinen	19,7	2,2
Suurentunut lipaasipitoisuus	Yleinen ^o	6,4	3,9	Yleinen	10,0	7,1
Paksusuolitulehdus ^u	Yleinen	5,5	2,1	Yleinen	3,5	2,6
Haimatulehdus ^v	Yleinen	2,1	0,3	Yleinen	1,3	0,6
Suolen puhkeama	Harvinainen ^p	< 0,1	< 0,1	Harvinainen ^p	< 0,1	< 0,1
Paksusuolen puhkeama	Melko harvinainen ^p	0,1	< 0,1	Melko harvinainen ^p	0,1	< 0,1
Maksa ja sappi						
Kohonnut aspartaatti- aminotransferaasi- arvo tai kohonnut alaniini- aminotransferaasi- arvo ^w	Hyvin yleinen	17,6	2,1	Hyvin yleinen	18,0	8,9
Maksatulehdus ^x	Yleinen	3,9	0,9	Yleinen	5,0	1,7
Iho ja ihonalainen kudος						
Karvojen lähtö ^d	Hyvin yleinen	10,0	0			
Ihottuma ^y	Hyvin yleinen	25,8	1,5	Hyvin yleinen	32,5	3,0
Kutina	Hyvin yleinen	10,9	0	Hyvin yleinen	25,5	0
Dermatiitti ^z	Melko harvinainen	0,6	0	Yleinen	1,3	0
Yöhikoilu	Melko harvinainen	0,6	0	Yleinen	1,3	0
Pemfigoidi	Melko harvinainen	0,3	0,3	Melko harvinainen	0,2	0
Luusto, lihakset ja sidekudos						

	Tremelimumabi 75 mg yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa			Tremelimumabi 300 mg yhdistelmänä durvalumabin kanssa		
	Mikä tahansa vaikeusaste (%)		Vaikeusaste 3–4 (%)	Mikä tahansa vaikeusaste (%)		Vaikeusaste 3–4 (%)
Nivelkipu	Hyvin yleinen	12,4	0,3			
Lihaskipu	Yleinen	4,2	0	Yleinen	3,5	0,2
Myosiitti	Melko harvinainen	0,3	0,3	Melko harvinainen	0,6	0,2
Polymyosiitti	Melko harvinainen	0,3	0,3	Melko harvinainen	0,2	0,2
Immuunivälitteinen niveltulehdus	Melko harvinainen ^o	0,2	0	Melko harvinainen	0,6	0
Munuaiset ja virtsatiet						
Kohonnut veren kreatiniiniarvo	Yleinen	6,4	0,3	Yleinen	4,5	0,4
Dysuria	Yleinen	1,5	0	Yleinen	1,5	0
Munuaistulehdus ^{aa}	Melko harvinainen	0,6	0	Melko harvinainen	0,6	0,4
Ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus	Melko harvinainen	0,3	0	Harvinainen ^l	< 0,1	0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat						
Väsymys ^d	Hyvin yleinen	36,1	5,2			
Kuume	Hyvin yleinen	16,1	0	Hyvin yleinen	13,9	0,2
Perifeerinen turvotus ^{bb}	Yleinen	8,5	0	Hyvin yleinen	10,4	0,4
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot						
Infuusioon liittyvä reaktio ^{cc}	Yleinen	3,9	0,3	Yleinen	1,3	0

^a Sisältää seuraavat: kurkunpääntulehdus, nasofaryngiitti, nielutulehdus, riniitti, sinuiitti, tonsilliitti, trakeobronkiitti ja ylähengitystieinfektio.

^b Sisältää seuraavat: *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume, keuhkokuume ja bakteerikeuhkokuume.

^c Sisältää seuraavat: parodontiitti, pulpiitti, hammasabsessi ja hampaan infektio.

^d Tällä haattavaikutuksella tarkoitetaan ainoastaan solunsalpaajahoidon haattavaikutuksia POSEIDON-tutkimuksessa.

^e Sisältää seuraavat: neutropenia ja neutrofiilien niukkuus.

^f Sisältää seuraavat: verihiihtaleniukkuus ja trombositopenia.

^g Sisältää seuraavat: leukopenia ja valkosolujen niukkuus.

^h Raportoitiin tutkimuksissa maksasolusyöpää koskevan yhdistetyn tietoaineiston ulkopuolella. Esiintymistiheys perustuu POSEIDON-tutkimukseen.

ⁱ Sisältää seuraavat: veren suurentunut tyreotropiiniarvo (TSH-arvo), hypotyreoosi ja immuunivälitteinen hypotyreoosi.

^j Sisältää seuraavat: veren pienentynyt tyreotropiiniarvo (TSH-arvo) ja hypertyreoosi.

^k Sisältää seuraavat: autoimmuunityreoidiitti, immuunivälitteinen tyreoidiitti, tyreoidiitti ja subakuutti tyreoidiitti.

^l Raportoitiin tutkimuksissa maksasolusyöpää koskevan yhdistetyn tietoaineiston ulkopuolella. Esiintymistiheys perustuu yhdistettyyn tietoaineistoon potilaista, jotka olivat saaneet tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin kanssa.

^m Sisältää seuraavat: perifeerinen neuropatia, parestesia ja perifeerinen sensorinen neuropatia.

ⁿ Sisältää seuraavat: enkefaliitti ja autoimmuunienkefaliitti.

^o Raportoitiin tutkimuksissa POSEIDON-tutkimuksen ulkopuolella. Esiintymistiheys perustuu yhdistettyyn tietoaineistoon potilaista, jotka olivat saaneet tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin kanssa.

^p Raportoitiin tutkimuksissa POSEIDON-tutkimuksen ja maksasolusyöpää koskevan yhdistetyn tietoaineiston ulkopuolella. Esiintymistiheys perustuu yhdistettyyn tietoaineistoon potilaista, jotka olivat saaneet tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin kanssa.

^q Sisältää autoimmuunimyokardiitin.

- ^r Sisältää seuraavat: immuunivälitteinen pneumoniitti ja pneumoniitti.
- ^s Sisältää seuraavat: limakalvotulehdus ja stomatiitti.
- ^t Sisältää seuraavat: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja kipu kyljessä.
- ^u Sisältää seuraavat: koliitti, enteriitti ja enterokoliitti.
- ^v Sisältää seuraavat: autoimmuunihaimatulehdus, haimatulehdus ja akuutti haimatulehdus.
- ^w Sisältää seuraavat: kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiamiinotransferaasiarvo, kohonneet maksaentsyymiarvot ja kohonneet transaminaasiarvot.
- ^x Sisältää seuraavat: autoimmuunimaksatulehdus, maksatulehdus, maksasoluvaurio, maksatoksisuus, äkillinen maksatulehdus ja immuunivälitteinen hepatiitti.
- ^y Sisältää seuraavat: ekseema, punoitus, ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma ja märkärakkulainen ihottuma.
- ^z Sisältää seuraavat: dermatiitti ja immuunivälitteinen dermatiitti.
- ^{aa} Sisältää seuraavat: autoimmuunimunuaistulehdus ja immuunivälitteinen munuaistulehdus.
- ^{bb} Sisältää seuraavat: perifeerinen edeema ja perifeerinen turvotus.
- ^{cc} Sisältää seuraavat: infuusion liittyvä reaktio ja nokkosihottuma.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tremelimumabihoitoon liittyy immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Useimmat niistä, vaikeat reaktiot mukaan lukien, hävisivät asianmukaisen hoidon aloittamisen tai tremelimumabihoitoon lopettamisen jälkeen. Seuraavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia koskevat tiedot perustuvat 2 280 potilaaseen yhdeksässä tutkimuksessa, joissa potilailla oli erityyppisiä kasvaimia. Nämä potilaat saivat tremelimumabia 75 mg 4 viikon välein tai 1 mg/kg 4 viikon välein yhdistelmänä durvalumabin kanssa, jota annettiin 1 500 mg 4 viikon välein, 20 mg/kg 4 viikon välein tai 10 mg/kg 2 viikon välein. Tämä yhdistetty turvallisuustietoaineisto ei sisällä POSEIDON-tutkimusta (eikä potilaita, jotka olivat saaneet tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa). Durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa yhdistelmänä annetun tremelimumabin merkittävien haittavaikutusten tiedot on esitetty tapauksissa, joissa havaittiin kliinisesti oleellisia eroja verrattuna tremelimumabin käyttöön yhdistelmänä durvalumabin kanssa.

Seuraavat tiedot viittaavat myös maksasolusyöpää koskeneessa yhdistetyssä tietoaineistossa (n = 462) havaittujen tremelimumabi 300 mg:n ja durvalumabin yhdistelmän merkittävien haittavaikutusten tietoihin.

Näitä haittavaikutuksia koskevat hoitosuosituksot on kuvattu kohdassa 4.4.

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Durvalumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä tremelimumabia koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä pneumoniittia oli todettu 86 potilaalla (3,8 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 30 potilaalla (1,3 %), vaikeusasteen 4 tapahtuma 1 potilaalla (< 0,1 %) ja vaikeusasteen 5 (eli kuolemaan johtaneita) tapahtumia 7 potilaalla (0,3 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 57 päivää (vaihteluväli: 8–912 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 86 potilaasta 79 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Seitsemän potilasta sai myös muita immuunisalpaajia. Hoito lopetettiin 39 potilaalla. Immuunivälitteinen pneumoniitti parani 51 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskeneessa yhdistetyssä tietoaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä pneumoniittia oli todettu 6 potilaalla (1,3 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 1 potilaalla (0,2 %) ja vaikeusasteen 5 (eli kuolemaan johtaneita) tapahtumia 1 potilaalla (0,2 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 29 päivää (vaihteluväli: 5–774 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja kuudesta potilaasta viisi sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Yksi potilas sai myös muita immuunisalpaajia. Hoito lopetettiin 2 potilaalla. Immuunivälitteinen pneumoniitti parani 3 potilaalla.

Immuunivälitteinen maksatulehdus

Durvalumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä tremelimumabia koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä maksatulehdusta oli todettu 80 potilaalla (3,5 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 48 potilaalla (2,1 %), vaikeusasteen 4 tapahtumia 8 potilaalla (0,4 %) ja vaikeusasteen 5 (eli kuolemaan johtaneita) tapahtumia 2 potilaalla (< 0,1 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 36 päivää (vaihteluväli: 1–533 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 80 potilaasta 68 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Kahdeksan potilasta sai myös muita immuunisalpaajia. Hoito lopetettiin 27 potilaalla. Immuunivälitteinen maksatulehdus parani 47 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskeneessa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä maksatulehdusta oli todettu 34 potilaalla (7,4 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 20 potilaalla (4,3 %), vaikeusasteen 4 tapahtumia 1 potilaalla (0,2 %) ja vaikeusasteen 5 (eli kuolemaan johtaneita) tapahtumia 3 potilaalla (0,6 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 29 päivää (vaihteluväli: 13–313 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 34 potilaasta 32 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Yhdeksän potilasta sai myös muita immuunisalpaajia. Hoito lopetettiin 10 potilaalla. Immuunivälitteinen maksatulehdus parani 13 potilaalla.

Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus

Durvalumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä tremelimumabia koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä paksusuolitulehdusta tai ripulia oli todettu 167 potilaalla (7,3 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 76 potilaalla (3,3 %) ja vaikeusasteen 4 tapahtumia 3 potilaalla (0,1 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 57 päivää (vaihteluväli: 3–906 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 167 potilaasta 151 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). 22 potilasta sai myös muita immuunisalpaajia. Hoito lopetettiin 54 potilaalla. Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus parani 141 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskeneessa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä paksusuolitulehdusta tai ripulia oli todettu 31 potilaalla (6,7 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 17 potilaalla (3,7 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 23 päivää (vaihteluväli: 2–479 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 31 potilaasta 28 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Neljä potilasta sai myös muita immuunisalpaajia. Hoito lopetettiin 5 potilaalla. Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus parani 29 potilaalla.

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin kanssa saaneilla potilailla on havaittu (harvinaisena haittavaikutuksena) suolen puhkeamia tutkimuksissa, jotka eivät sisällyneet maksasolusyöpää koskevaan tietoaaineistoon.

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

Immuunivälitteinen hypotyreoosi

Durvalumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä tremelimumabia koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä hypotyreoosia oli todettu 209 potilaalla (9,2 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 6 potilaalla (0,3 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 85 päivää (vaihteluväli: 1–624 päivää). 13 potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 13 potilaasta 8 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Hoito lopetettiin 3 potilaalla. Immuunivälitteinen hypotyreoosi parani 52 potilaalla. Immuunivälitteistä hypotyreoosia edelsi immuunivälitteinen hypertyreoosi 25 potilaalla ja immuunivälitteinen tyreoidiitti 2 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskeneessa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä hypotyreoosia oli todettu 46 (10,0 %) potilaalla. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 85 päivää (vaihteluväli: 26–763 päivää). Yksi potilas sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Kaikki potilaat tarvitsivat muuta hoitoa, kuten hormonikorvaushoitoa. Immuunivälitteinen hypotyreoosi parani 6 potilaalla. Immuunivälitteistä hypotyreoosia edelsi immuunivälitteinen hypertyreoosi 4 potilaalla.

Immuunivälitteinen hypertyreoosi

Durvalumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä tremelimumabia koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä hypertyreoosia oli todettu 62 potilaalla (2,7 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 5 potilaalla (0,2 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 33 päivää (vaihteluväli: 4–176 päivää). 18 potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 18 potilaasta 11 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). 53 potilasta tarvitsi muuta hoitoa (tiamatsolia, karbimatsolia, propyyliourasiilia, perkloraattia, kalsiuminestäjää tai beetasalpaajaa). Yksi potilas lopetti hoidon hypertyreoosin vuoksi. Immuunivälitteinen hypertyreoosi parani 47 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskeneessa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä hypertyreoosia oli todettu 21 potilaalla (4,5 %). Näistä 1 potilaalla (0,2 %) oli todettu vaikeusasteen 3 tapahtuma. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 30 päivää (vaihteluväli: 13–60 päivää). 4 potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja kaikki 4 potilasta saivat suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). 20 potilasta tarvitsi muuta hoitoa (tiamatsolia, karbimatsolia, propyyliourasiilia, perkloraattia, kalsiumkanavan salpaajaa tai beetasalpaajaa). Yksi potilas lopetti hoidon hypertyreoosin vuoksi. Immuunivälitteinen hypertyreoosi parani 17 potilaalla.

Immuunivälitteinen tyreoidiitti

Durvalumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä tremelimumabia koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä tyreoidiittia oli todettu 15 potilaalla (0,7 %). Näistä 1 potilaalla (< 0,1 %) oli todettu vaikeusasteen 3 tapahtuma. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 57 päivää (vaihteluväli: 22–141 päivää). 5 potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 5 potilaasta 2 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). 13 potilasta tarvitsi muuta hoitoa, kuten hormonikorvaushoitoa, tiamatsolia, karbimatsolia, propyyliourasiilia, perkloraattia, kalsiuminestäjää tai beetasalpaajaa. Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa immuunivälitteisen tyreoidiitin vuoksi. Immuunivälitteinen tyreoidiitti parani 5 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskeneessa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä tyreoidiittia oli todettu 6 potilaalla (1,3 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 56 päivää (vaihteluväli: 7–84 päivää). 2 potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä kahdesta potilaasta toinen sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Kaikki potilaat tarvitsivat muuta hoitoa, kuten hormonikorvaushoitoa. Immuunivälitteinen tyreoidiitti parani 2 potilaalla.

Immuunivälitteinen lisämunuaisten vajaatoiminta

Durvalumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä tremelimumabia koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä lisämunuaisten vajaatoimintaa oli todettu 33 potilaalla (1,4 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 16 potilaalla (0,7 %) ja vaikeusasteen 4 tapahtuma 1 potilaalla (< 0,1 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 105 päivää (vaihteluväli: 20–428 päivää). 32 potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 32 potilaasta 10 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Hoito lopetettiin 1 potilaalla. Immuunivälitteinen lisämunuaisten vajaatoiminta parani 11 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskeneessa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä lisämunuaisten vajaatoimintaa oli todettu 6 potilaalla (1,3 %). Näistä 1 potilaalla (0,2 %) oli todettu vaikeusasteen 3 tapahtuma. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 64 päivää

(vaihteluväli: 43–504 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 6 potilaasta yksi sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Immuunivälitteinen lisämunaisten vajaatoiminta parani 2 potilaalla.

Immuunivälitteinen tyypin 1 diabetes

Durvalumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä tremelimumabia koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteinen tyypin 1 diabetes oli todettu 6 potilaalla (0,3 %). Näistä 1 potilaalla (< 0,1 %) oli todettu vaikeusasteen 3 tapahtuma ja 2 potilaalla (< 0,1 %) vaikeusasteen 4 tapahtuma. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 58 päivää (vaihteluväli: 7–220 päivää). Kaikki potilaat tarvitsivat insuliinia. Hoito lopetettiin 1 potilaalla. Tyypin 1 diabetes parani 1 potilaalla.

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin kanssa saaneilla potilailla on havaittu (melko harvinaisena haittavaikutuksena) tyypin 1 diabetesta tutkimuksissa, jotka eivät sisällyneet maksasolusyöpää koskevaan tietoaineistoon.

Immuunivälitteinen hypofysiitti tai hypopituitarismi

Durvalumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä tremelimumabia koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä hypofysiittia tai hypopituitarismia oli todettu 16 potilaalla (0,7 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 8 potilaalla (0,4 %). Mediaaniaika tapahtuman ilmaantumiseen oli 123 päivää (vaihteluväli: 63–388 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 16 potilaasta 8 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Neljä potilasta tarvitsi myös hormonihoitoa. Hoito lopetettiin 2 potilaalla. Immuunivälitteinen hypofysiitti tai hypopituitarismi parani 7 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskeneessa yhdistetyssä tietoaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä hypofysiittia tai hypopituitarismia oli todettu 5 potilaalla (1,1 %). Mediaaniaika tapahtuman ilmaantumiseen oli 149 päivää (vaihteluväli: 27–242 päivää). Neljä potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 4 potilaasta yksi sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Kolme potilasta tarvitsi myös hormonihoitoa. Immuunivälitteinen hypofysiitti tai hypopituitarismi parani 2 potilaalla.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus

Durvalumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä tremelimumabia koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä munuaistulehdusta oli todettu 9 potilaalla (0,4 %). Näistä 1 potilaalla (< 0,1 %) oli todettu vaikeusasteen 3 tapahtuma. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 79 päivää (vaihteluväli: 39–183 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 7 potilasta sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Hoito lopetettiin 3 potilaalla. Immuunivälitteinen munuaistulehdus parani 5 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskeneessa yhdistetyssä tietoaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä munuaistulehdusta oli todettu 4 potilaalla (0,9 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 2 potilaalla (0,4 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 53 päivää (vaihteluväli: 26–242 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 4 potilaasta 3 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Hoito lopetettiin 2 potilaalla. Immuunivälitteinen munuaistulehdus parani 3 potilaalla.

Immuunivälitteinen ihottuma

Durvalumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä tremelimumabia koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä ihottumaa tai dermatiittia (pemfigoidi mukaan lukien) oli todettu 112 potilaalla (4,9 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 17 potilaalla (0,7 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 35 päivää (vaihteluväli: 1–778 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 112 potilaasta 57 sai suuriannoksista

kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Hoito lopetettiin 10 potilaalla. Immuunivälitteinen ihottuma parani 65 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskeneessa yhdistetyssä tietoaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä ihottumaa tai dermatiittia (pemfigoidi mukaan lukien) oli todettu 26 potilaalla (5,6 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 9 potilaalla (1,9 %) ja vaikeusasteen 4 tapahtumia 1 potilaalla (0,2 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 25 päivää (vaihteluväli: 2–933 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 26 potilaasta 14 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Yksi potilas sai muita immuunisalpaajia. Hoito lopetettiin 3 potilaalla. Immuunivälitteinen ihottuma parani 19 potilaalla.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Durvalumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä tremelimumabia koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) infuusioon liittyviä reaktioita oli todettu 45 potilaalla (2,0 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 2 potilaalla (< 0,1 %). Vaikeusasteen 4 tai 5 tapahtumia ei ilmennyt.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

POSEIDON-tutkimuksessa tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla (n = 330) niiden potilaiden osuudet, joiden laboratorioarvot muuttuivat lähtötilanteesta vaikeusasteen 3 tai 4 poikkeavuuksiksi, olivat seuraavat: kohonneet alaniiniaminotransferaasiarvot, 6,2 %; kohonneet aspartaattiaminotransferaasiarvot, 5,2 %; kohonnut veren kreatiniiniarvo, 4,0 %; suurentunut amylaasipitoisuus, 9,4 %; ja suurentunut lipaasipitoisuus, 13,6 %. Niiden potilaiden osuus, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa korkeintaan viitealueen ylärajalla (\leq ULN) ja kohosi ylärajan yläpuolelle, oli 24,8 %. Niiden potilaiden osuus, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa vähintään viitealueen alarajalla (\geq LLN) ja laski alarajan alapuolelle, oli 32,9 %.

Immunogeenisuus

Kaikkien proteiini-lääkkeiden tavoin myös tremelimumabiin liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus. Tiedot tremelimumabin immunogeenisuudesta perustuvat yhdistettyihin tietoihin 2 075 potilaasta, jotka saivat tremelimumabia annoksella 75 mg tai 1 mg/kg ja joilta voitiin määrittää lääkevasta-aineet (ADA). Hoidon aikana kehittyneitä lääkevasta-aineita todettiin 252 potilaalla (12,1 %). Tremelimumabia neutraloivia vasta-aineita todettiin 10,0 %:lla (208 / 2 075) potilaista. Lääkevasta-aineiden kehittyminen ei vaikuttanut tremelimumabin farmakokinetiikkaan, eikä sillä ollut havaittavia vaikutuksia turvallisuuteen.

HIMALAYA-tutkimuksessa hoidon aikana ilmenevien lääkevasta-aineiden testitulokset olivat positiivinen 20 potilaalla (11,0 %) niistä 182 potilaasta, jotka saivat tremelimumabia 300 mg:n kerta-annoksena yhdistelmänä durvalumabin kanssa ja joilta voitiin määrittää tremelimumabia vastaan kehittyneet vasta-aineet. Tremelimumabia neutraloivia vasta-aineita todettiin 4,4 %:lla (8 / 182) potilaista. Lääkevasta-aineiden kehittyemisellä ei ollut havaittavia vaikutuksia farmakokinetiikkaan tai turvallisuuteen.

POSEIDON-tutkimuksessa hoidon aikana kehittyneiden lääkevasta-aineiden testitulokset olivat positiivinen 38 potilaalla (13,7 %) niistä 278 potilaasta, jotka saivat tremelimumabia annoksella 75 mg yhdistelmänä durvalumabin (1 500 mg 3 viikon välein) sekä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa ja joilta voitiin määrittää lääkevasta-aineet. Tremelimumabia neutraloivia vasta-aineita todettiin 11,2 %:lla (31 / 278) potilaista. Lääkevasta-aineiden kehittyemisellä ei ollut havaittavia vaikutuksia farmakokinetiikkaan tai turvallisuuteen.

Läkkäät

Vähintään 75-vuotiaista maksasolusyöpää sairastavista potilaista on vain vähän tietoja.

POSEIDON-tutkimuksessa iäkkäiden (vähintään 65-vuotiaiden) ja nuorempien potilaiden välillä ilmoitettiin olevan joitakin turvallisuuteen liittyviä eroja potilailla, jotka saivat tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa. Turvallisuustiedot vähintään 75-vuotiaista potilaista rajoittuvat yhteensä 74 potilaaseen. Niillä 35 potilaalla, jotka olivat vähintään 75-vuotiaita ja jotka saivat tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa, ilmeni enemmän vakavia haittavaikutuksia (45,7 %) ja jonkin tutkimushoidon keskeyttämistä haittavaikutusten vuoksi (28,6 %) kuin niillä 39 potilaalla, jotka olivat vähintään 75-vuotiaita ja jotka saivat vain platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (näistä potilaista 35,9 %:lla ilmeni vakavia haittavaikutuksia ja 20,5 %:lla tutkimushoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Tremelimumabin yliannostuksesta ei ole tietoja. Yliannostustapauksissa potilaan tilaa on seurattava tarkoin haittavaikutuksiin viittaavien oireiden tai löydösten havaitsemiseksi, ja oireenmukainen hoito on aloitettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet.
ATC-koodi: L01FX20

Vaikutusmekanismi

Sytotoksisiin T-lymfosyytteihin liittyvää antigeenia (CTLA-4) ilmentyy pääasiassa T-lymfosyyttien pinnalla. CTLA-4:n ja sen ligandien CD80 ja CD86 välinen vuorovaikutus rajoittaa efektori-T-solujen aktivaatiota useiden mahdollisten mekanismien kautta, mutta pääasiassa vähentämällä CD28:n kautta tapahtuvaa kostimulatorista signaalinvälitystä.

Tremelimumabi on selektiivinen, täysin humaanin IgG2-vasta-aine, joka salpaa CTLA-4:n vuorovaikutusta CD80:n ja CD86:n kanssa tehostaen siten T-solujen aktivaatiota ja proliferaatiota, mikä lisää T-solujen monimuotoisuutta ja tehostaa vaikutusta kasvaimia vastaan.

Antamalla yhdistelmänä tremelimumabia, joka on CTLA-4:n estäjä, ja durvalumabia, joka on PD-L1:n estäjä, saavutetaan parempi vaste kasvaimia vastaan metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ja maksasolusyövän hoidossa.

Kliininen teho

Maksasolusyöpä – HIMALAYA-tutkimus

IMJUDO-valmisteiden tehoa, kun sitä annetaan 300 mg:n kerta-annoksena yhdistelmänä durvalumabin kanssa, arvioitiin HIMALAYA-tutkimuksessa, joka oli satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus potilailla, joilla oli vahvistetusti leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet maksasolusyöpään systeemihoidoa. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla taudin

BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) -levinneisyysaste oli C tai B (lokoregionaalinen hoito ei soveltunut potilaalle) ja Child–Pugh-luokka A.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aivometastaaseja sillä hetkellä tai anamneesissa; samanaikaisesti sekä hepatiitti B- että hepatiitti C -virusinfektio; aktiivinen tai aiemmin dokumentoitu maha-suolikanavan verenvuoto 12 kuukauden sisällä; ei-lääkkeellistä hoitointerventiota edellyttänyt askites 6 kuukauden sisällä; maksaenkefalopatia 12 kuukauden sisällä ennen hoidon aloittamista; tai aktiivinen tai aiemmin dokumentoitu autoimmuuni- tai tulehdussairaus.

Potilaat, joilla oli ruokatorven suonikohjuja, otettiin mukaan tutkimukseen, jos heillä ei ollut aktiivista tai edeltävien 12 kuukauden sisällä dokumentoitua aiempaa maha-suolikanavan verenvuotoa ennen tutkimuksessa aloittamista.

Satunnaistamisessa ositustekijöinä olivat makrovaskulaarinen invaasio (kyllä vs. ei), maksasairauden etiologia (vahvistettu hepatiitti B -virusinfektio vs. vahvistettu hepatiitti C -virusinfektio vs. muut) ja ECOG-suorituskykyluokka (0 vs. 1). HIMALAYA-tutkimuksessa satunnaistettiin 1 171 potilasta suhteessa 1:1:1 saamaan

- durvalumabia 1 500 mg 4 viikon välein
- IMJUDO-valmistetta 300 mg kerta-annoksena sekä durvalumabia 1 500 mg; sen jälkeen durvalumabia 1 500 mg 4 viikon välein
- sorafenibia 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Kasvaimet arvioitiin ensimmäisten 12 kuukauden aikana 8 viikon välein ja sen jälkeen 12 viikon välein. Elossaoloarvioinnit tehtiin kuukauden välein ensimmäisten 3 kuukauden aikana hoidon lopettamisen jälkeen ja sen jälkeen 2 kuukauden välein.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika (OS), kun IMJUDO-valmisteen 300 mg:n kerta-annosta yhdistelmänä durvalumabin kanssa verrattiin sorafenibiin. Toissijaisia päätetapahtumia olivat etenemättömyysaika (PFS), tutkijalääkärin arvioimien objektiivisten vasteiden osuus (ORR) ja vasteen kesto (DoR) RECIST v1.1 -kriteerien mukaan.

Demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat hyvin samankaltaiset eri tutkimushaaroissa. Koko tutkimuspopulaation demografiset tiedot lähtötilanteessa olivat: miehiä (83,7 %), ikä alle 65 vuotta (50,4 %), valkoihoisia (44,6 %), aasialaisia (50,7 %), mustaihoisia tai afrikkalaisamerikkalaisia (1,7 %), muun etnisen taustan omaavia (2,3 %), ECOG-suorituskykyluokka 0 (62,6 %); Child–Pugh-luokka A (99,5 %), makrovaskulaarinen invaasio (25,2 %), leviäminen maksan ulkopuolelle (53,4 %), lähtötilanteen AFP-arvo (alfafetoproteiinipitoisuus) < 400 ng/ml (63,7 %), lähtötilanteen AFP-arvo ≥ 400 ng/ml (34,5 %), virusetiologia: hepatiitti B (30,6 %), hepatiitti C (27,2 %), ei infektiota (42,2 %), arvioitavissa olevia PD-L1-tietoja (86,3 %), PD-L1 TAP (Tumor Area Positivity eli PD-L1-positiivisten solujen osuus kasvaimen pinta-alasta) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [Ventana PD-L1 (SP263) -analyysi].

Tulokset on esitetty taulukossa 4 ja kuvassa 1.

Taulukko 4. HIMALAYA-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset IMJUDO 300 mg + durvalumabi -hoidolle verrattuna sorafenibiin

	IMJUDO 300 mg + durvalumabi (n = 393)	Sorafenibi (n = 389)
Seurannan kesto		
Seurannan keston mediaani (kuukausina) ^a	33,2	32,2
Kokonaiselossaolo		
Kuolemantapausten määrä (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukausina)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)

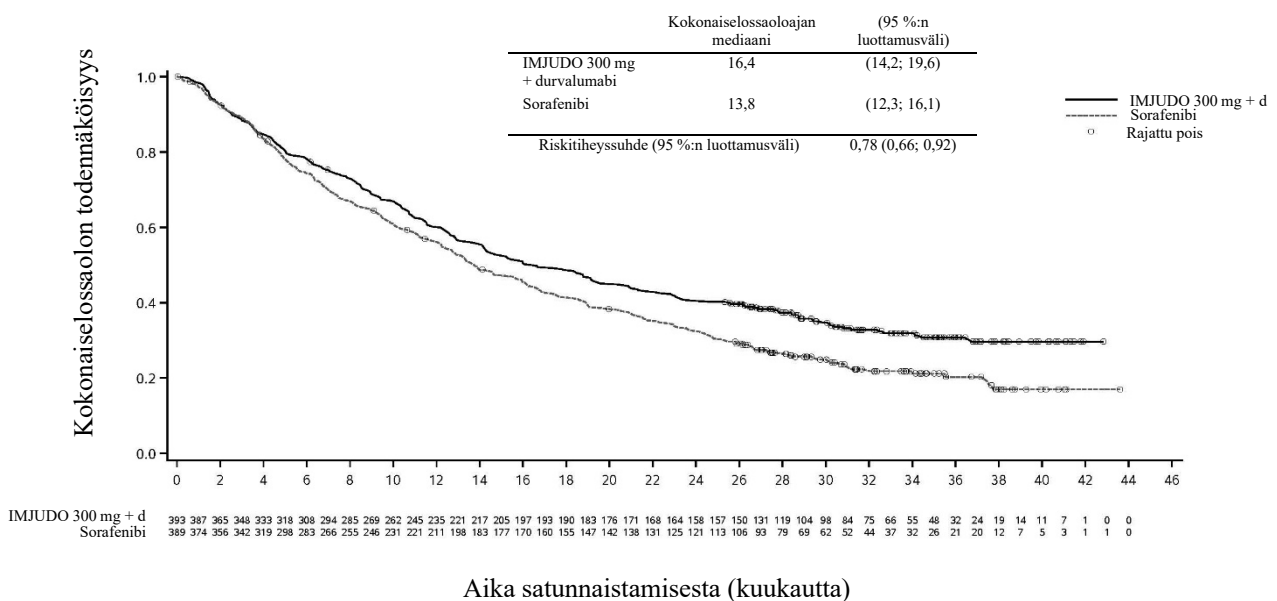
	IMJUDO 300 mg + durvalumabi (n = 393)	Sorafenibi (n = 389)
(95 %:n luottamusväli)		
Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli)	0,78 (0,66; 0,92)	
p-arvo ^b	0,0035	
Etenemättömyys		
Tapahtumien lukumäärä (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Etenemättömyysajan mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)
Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli)	0,90 (0,77; 1,05)	
Objektiiviset vasteet		
Objektiiviset vasteet, n (%)^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Täydellinen vaste, n (%)	12 (3,1)	0
Osittainen vaste, n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
Vasteen kesto		
Vasteen keston mediaani (kuukausina)	22,3	18,4

^a Laskettu käänteisellä Kaplan–Meier-tekniikalla (käyttäen käänteistä sensurointiosoitinta).

^b Tilastollisen merkitsevyyden raja IMJUDO 300 mg + durvalumabi -hoidolle verrattuna sorafenibiin oli 0,0398, kun käytössä oli Lan–DeMetsin alfavirheen korjausfunktio, O’Brien–Flemingin tyyppinen raja ja havaittujen tapahtumien todellinen lukumäärä (Lan^o ja DeMets 1983).

^c Vahvistettu täydellinen vaste.

Kuva 1. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrä



Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä – POSEIDON-tutkimus

POSEIDON-tutkimus oli suunniteltu durvalumabin tehon arviointiin, kun durvalumabia annettiin IMJUDO-valmisteen kanssa tai ilman sitä, yhdistelmänä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa. POSEIDON oli satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, johon osallistuneet 1 013 potilasta sairastivat metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosyöpää eikä heillä ollut herkistävää epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) mutaatiota eikä anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) poikkeavuuksia kasvaimen genomissa. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli histologisesti tai sytologisesti dokumentoitu metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Potilaat eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa tai muuta systeemistä hoitoa metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän vuoksi. Ennen satunnaistamista kasvainten PD-L1-status varmistettiin Ventana PD-L1

(SP263) -analyysillä. Potilaiden WHO/ECOG (World Health Organization/Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskykypistemäärä oli 0 tai 1 heidän aloittaessaan tutkimuksessa.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aktiivinen tai aiemmin dokumentoitu autoimmuunisairaus; aktiivisia ja/tai hoitamattomia aivometastaaseja; anamneesissa immuunipuutos; systeemisten immuunisalpaajien käyttöä 14 päivän kuluessa ennen IMJUDO- tai durvalumabihoidon aloittamista, lukuun ottamatta systeemistä kortikosteroidihoitoa fysiologisella annoksella; tai aktiivinen tuberkuloosi tai hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio tai HIV-infektio, sekä potilaat, jotka saivat eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen 30 päivän kuluessa ennen IMJUDO- tai durvalumabihoidon aloittamista tai sen aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Satunnaistamisessa ositustekijöinä olivat kasvainsolujen PD-L1:n ilmentyminen ($\geq 50\%$ kasvainsoluista vs. $< 50\%$ kasvainsoluista), taudin levinneisyysaste (levinneisyysaste IVA vs. levinneisyysaste IVB American Joint Committee on Cancer -organisaation julkaiseman luokituskäsikirjan 8. painoksen mukaan) ja histologia (ei-levyepiteeliperäinen vs. levyepiteeliperäinen).

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 seuraavasti:

- Hoitoaara 1: IMJUDO 75 mg sekä durvalumabi 1 500 mg ja platinapohjainen solunsalpaajahoito 3 viikon välein 4 hoitosyklin ajan ja sen jälkeen durvalumabi 1 500 mg 4 viikon välein monoterapiana. IMJUDO-valmistetta annettiin viides 75 mg:n annos viikolla 16 durvalumabiannoksen 6 kanssa.
- Hoitoaara 2: Durvalumabi 1 500 mg ja platinapohjainen solunsalpaajahoito 3 viikon välein 4 hoitosyklin ajan ja sen jälkeen durvalumabi 1 500 mg 4 viikon välein monoterapiana.
- Hoitoaara 3: Platinapohjainen solunsalpaajahoito 3 viikon välein 4 hoitosyklin ajan. Tutkijalääkärin harkinnan ja kliinisen tarpeen mukaan hoitoon saatettiin lisätä vielä kaksi hoitosykliä (yhteensä 6 hoitosykliä satunnaistamisen jälkeen).

Potilaat saivat jotakin seuraavista platinapohjaisista solunsalpaajahoidoista:

- Ei-levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä
 - Pemetreksedi 500 mg/m² sekä karboplatiini AUC 5–6 tai sisplatiini 75 mg/m² kolmen viikon välein. Pemetreksedi-ylläpitohoitoa voitiin antaa, ellei tutkijalääkäri katsonut sen olevan vasta-aiheista.
- Levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä
 - Gemsitabiini 1 000 tai 1 250 mg/m² päivinä 1 ja 8 sekä sisplatiini 75 mg/m² tai karboplatiini AUC 5–6 päivänä 1 kolmen viikon välein.
- Ei-levyepiteeliperäinen tai levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä
 - Nab-paklitakseli 100 mg/m² päivinä 1, 8 ja 15 sekä karboplatiini AUC 5–6 päivänä 1 kolmen viikon välein.

Jos tauti ei edennyt eikä ilmennyt toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, IMJUDO-valmistetta voitiin antaa enintään 5 annosta. Durvalumabihoidon ja histologisiin tietoihin perustuvaa pemetreksedi-ylläpitohoitoa (jos sen käyttö katsottiin aiheelliseksi) jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmeni toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä.

Kasvaimet arvioitiin viikon 6 ja viikon 12 kohdalla satunnaistamispäivästä lukien ja sen jälkeen 8 viikon välein, kunnes taudin vahvistettiin objektiivisesti edenneen. Elosooloarvioinnit tehtiin 2 kuukauden välein hoidon lopettamisen jälkeen.

Tutkimuksen kaksi ensisijaista päätetapahtumaa olivat etenemättömyysaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS), kun verrattiin durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmää (hoitoaara 2) pelkkään platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon (hoitoaara 3). Tutkimuksen keskeiset toissijaiset päätetapahtumat olivat etenemättömyysaika ja kokonaiselossaoloaika IMJUDO-valmisteen, durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmällä (hoitoaara 1) sekä pelkällä platinapohjaisella solunsalpaajahoidolla (hoitoaara 3). Toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivisten vasteiden osuus (ORR) ja vasteen kesto (DoR). Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioi

etenemättömyysajan, objektiivisten vasteiden osuuden ja vasteen keston RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti.

Demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat hyvin samankaltaiset eri tutkimushaaroissa. Koko tutkimuspopulaation demografiset tiedot lähtötilanteessa olivat: miehiä (76,0 %), ikä vähintään 65 vuotta (47,1 %), ikä vähintään 75 vuotta (11,3 %), iän mediaani 64 vuotta (vaihteluväli: 27–87 vuotta), valkoihoisia (55,9 %), aasialaisia (34,6 %), mustaihoisia tai afrikkalaisamerikkalaisia (2,0 %), muita (7,6 %), muita kuin taustaltaan espanjankielisistä maista olevia tai latinalaisamerikkalaisia (84,2 %), edelleen tupakoivia tai aiemmin tupakoineita (78,0 %), WHO/ECOG-suorituskykypistemäärä 0 (33,4 %), WHO/ECOG-suorituskykypistemäärä 1 (66,5 %). Sairauden ominaispiirteet olivat: levinneisyysaste IVA (50,0 %), levinneisyysaste IVB (49,6 %), histologinen alatyyppeiksi levyepiteeliperäinen (36,9 %), ei-levyepiteeliperäinen (62,9 %), aivometastaaseja (10,5 %), PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa ≥ 50 % (28,8 %), PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa < 50 % (71,1 %).

Tutkimuksessa osoitettiin kokonaiselossaoloajan olevan tilastollisesti merkitsevästi pidempi IMJUDO-valmisteeseen, durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla (hoitoaara 1) verrattuna pelkkää platinapohjaista solunsalpaajahoidoa saaneisiin (hoitoaara 3). IMJUDO-valmisteeseen, durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla potilailla havaittiin etenemättömyysajan olevan tilastollisesti merkitsevästi pidempi verrattuna pelkkää platinapohjaista solunsalpaajahoidoa saaneisiin. Tulokset on esitetty yhteenvetona alla.

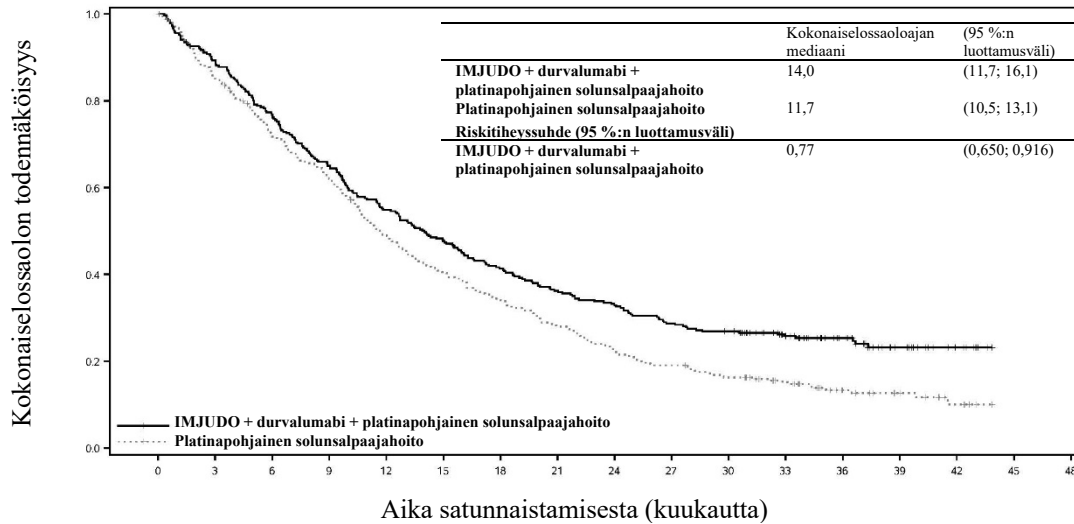
Taulukko 5. POSEIDON-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

	Hoitoaara 1: IMJUDO + durvalumabi + platinapohjainen solunsalpaajahoido (n = 338)	Hoitoaara 3: Platinapohjainen solunsalpaajahoido (n = 337)
Kokonaiselossaolo^a		
Kuolemantapausten määrä (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-arvo ^c	0,00304	
Etenemättömyys^a		
Tapahtumien lukumäärä (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Etenemättömyysajan mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-arvo ^c	0,00031	
Objektiiviset vasteet, n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Täydellinen vaste, n (%)	2 (0,6)	0
Osittainen vaste, n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Vasteen keston mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)^{d,e}	9,5 (7,2; ei saavutettu)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Etenemättömyysajan analyysi tiedonkeruun katkaisupisteen 24.7.2019 kohdalla (seuranta-ajan mediaani 10,15 kuukautta). Kokonaiselossaoloajan analyysi tiedonkeruun katkaisupisteen 12.3.2021 kohdalla (seuranta-ajan mediaani 34,86 kuukautta). Tehon toteamiseen vaadittavat raja-arvot (hoitoaara 1 verrattuna hoitoaaraan 3: etenemättömyys 0,00735, kokonaiselossaolo 0,00797; kaksitahoinen) määritettiin Lan–DeMetsin alfavirheen korjausfunktiolla, joka approksimoi O’Brien–Flemingin lähestymistapaa. Sökkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (BICR) arvioi etenemättömyysajan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti.

- ^b Riskitiheysuhteet saadaan käyttämällä PD-L1-statusen, histologian ja taudin levinneisyysasteen mukaan stratifioitua Coxin pH-mallia.
- ^c Kaksitahoinen p-arvo, joka perustuu PD-L1-statusen, histologian ja taudin levinneisyysasteen mukaan stratifioituun log rank -testiin.
- ^d Vahvistettu objektiivinen vaste.
- ^e Post hoc -analyysi.

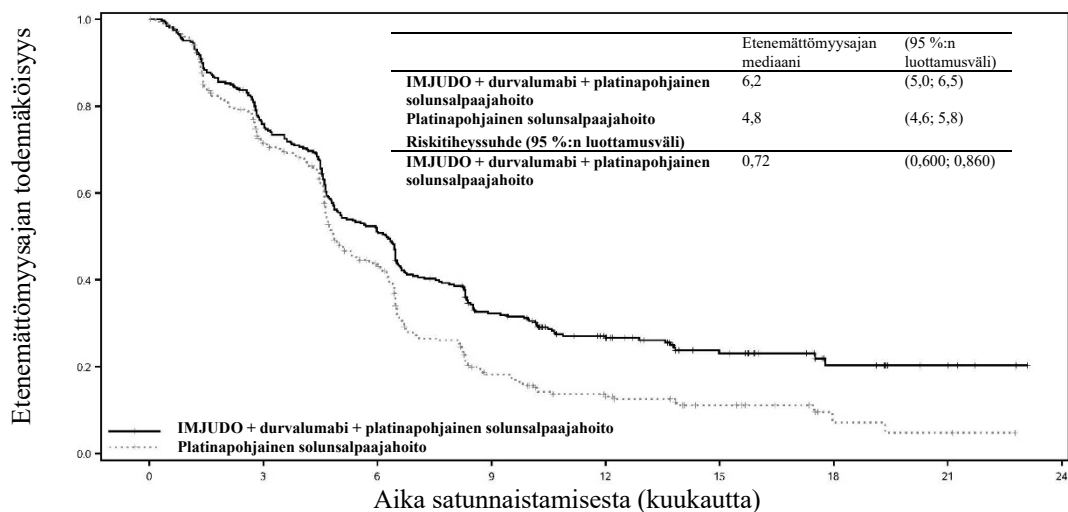
Kuva 2. Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä



Niiden potilaiden määrä, joita riski koskee

Kuukausi	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO + durvalumabi + platinapohjainen solunsalpaajahoito	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platinapohjainen solunsalpaajahoito	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Kuva 3. Etenemättömyysaika koskeva Kaplan–Meier-käyrä



Niiden potilaiden määrä, joita riski koskee

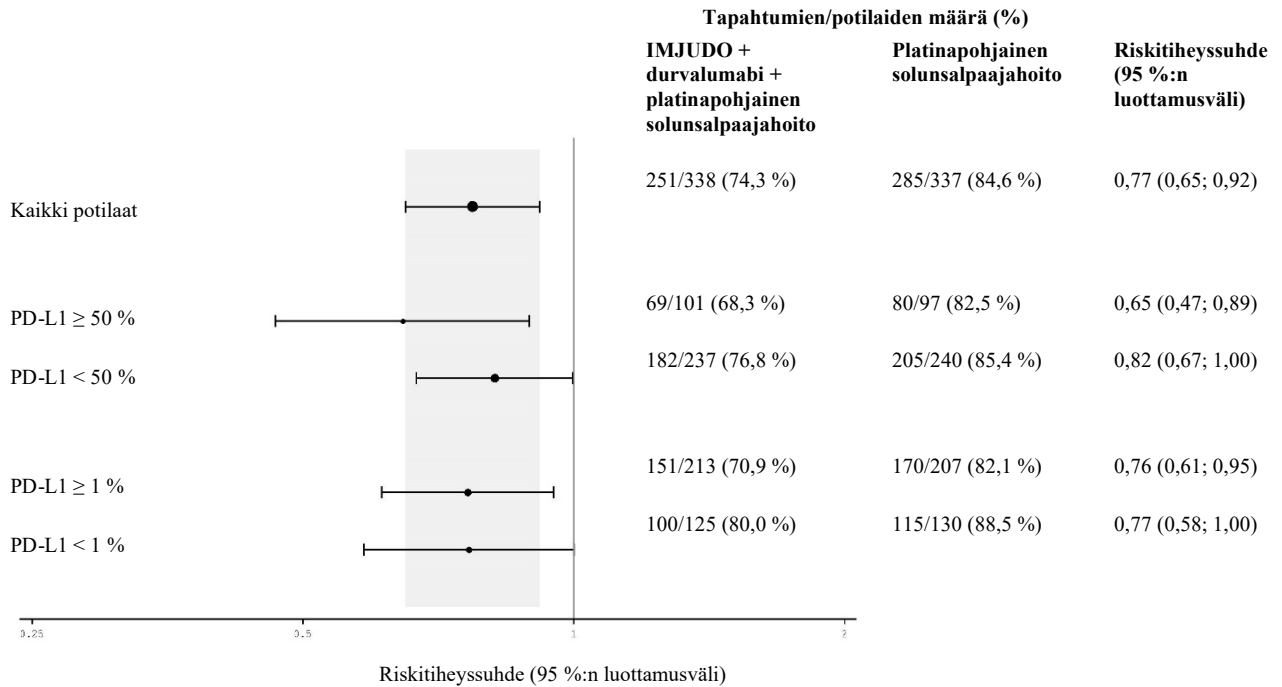
Kuukausi	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumabi + platinapohjainen solunsalpaajahoito	338	243	161	94	56	32	13	5	0

Platinapohjainen solunsalpaajahoito

337 219 121 43 23 12 3 2 0

Kuvassa 4 on esitetty yhteenvedot tuloksista, jotka koskevat tehoa kokonaisuudessaoloajan suhteen kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen mukaan ennalta määritellyissä alaryhmäanalyysissä.

Kuva 4. Kokonaiselinajan Forest plot -kuvaaja PD-L1:n ilmentymisen mukaan IMJUDO-valmisteen, durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla verrattuna platinapohjaista solunsalpaajahoitoa saaneisiin



Iäkkäät potilaat

Yhteensä 75 potilasta, jotka olivat vähintään 75-vuotiaita, otettiin POSEIDON-tutkimuksen hoitohaaroihin, joissa tutkittavat saivat IMJUDO-valmistetta yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa (n = 35) tai pelkkää platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (n = 40). Kokonaisuudessaololle havaittu riskitiheyssuhde oli 1,05 (95 %:n luottamusväli: 0,64, 1,71) IMJUDO-valmistetta yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla verrattuna platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon tässä tutkimuksen alaryhmässä. Koska tämä alaryhmäanalyysi oli luonteeltaan eksploratiivinen, lopullisia johtopäätöksiä ei voida tehdä. Varovaisuutta kuitenkin suositellaan noudatettavan, kun tätä hoito-ohjelmaa harkitaan iäkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

IMJUDO-valmisteen turvallisuutta ja tehoa yhdistelmänä durvalumabin kanssa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. D419EC00001-tutkimus oli avoin monikeskustutkimus, johon sisältyi annosmääritysvaihe ja tutkimuksen laajentamsvaihe. Tutkimuksessa arvioitiin IMJUDO-valmisteen turvallisuutta, alustavaa tehoa ja farmakokinetiikkaa, kun pediatrialle potilaille annettiin ensin IMJUDO-valmistetta yhdistelmänä durvalumabin kanssa ja sen jälkeen durvalumabia monoterapiana. Potilailla oli pitkälle edenneitä pahanlaatuisia kiinteitä kasvaimia (ei kuitenkaan primaarisia keskushermostokasvaimia), heidän tautinsa oli edennyt, eikä heille ollut olemassa tavanomaista hoitoa. Tutkimukseen otettiin mukaan 50 pediatria potilasta, jotka olivat iältään 1–17-vuotiaita ja joiden primaarikasvain oli jokin seuraavista: neuroblastooma, kiinteä kasvain tai sarkooma. Potilaat saivat IMJUDO-valmistetta annoksella 1 mg/kg yhdistelmänä durvalumabin (joko 20 mg/kg tai 30 mg/kg) kanssa 4 viikon välein 4 hoitosyklin ajan ja sen jälkeen durvalumabia monoterapiana 4 viikon välein. Annosmääritysvaiheessa annettiin yksi hoitosykli durvalumabia ennen IMJUDO-valmisteella ja durvalumabilla toteutettua yhdistelmähoitoa; tämän vaiheen aikana 8 potilasta kuitenkin lopetti hoidon ennen kuin he saivat IMJUDO-valmistetta. Näin

ollen tutkimukseen otetuista 50 potilaasta 42 sai IMJUDO-hoitoa yhdistelmänä durvalumabin kanssa ja 8 sai pelkkää durvalumabia. Vasteen suhteen arvioitavissa olevassa analyysipopulaatioissa tutkimuksen laajentamisvaiheen aikana ilmoitettu objektiivinen vasteprosentti oli 5,0 % (1 potilas 20:stä). Uusia turvallisuussignaaleja verrattuna IMJUDO-valmisteen ja durvalumabin tunnettuihin turvallisuusprofiileihin aikuisilla ei havaittu. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Tremelimumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin monoterapiana, yhdistelmänä durvalumabin kanssa ja yhdistelmänä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa.

Tremelimumabin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla joko annoksilla, jotka olivat 75–750 mg tai 10 mg/kg ja jotka annettiin laskimoon 4 tai 12 viikon välein monoterapiana, tai 300 mg:n kerta-annoksella. Farmakokineettinen altistus suureni suhteessa annokseen (lineaarinen farmakokinetiikka) ≥ 75 mg:n annoksilla. Vakaa tila saavutettiin noin 12 viikon kohdalla. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana potilaita ($n = 1\ 605$), jotka saivat tremelimumabia monoterapiana tai yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa ja joilla annostus oli ≥ 75 mg (tai 1 mg/kg) 3 tai 4 viikon välein. Tremelimumabin arvioitu puhdistuma (CL) oli 0,309 l/vrk ja jakautumistilavuus (Vd) 6,33 l. Terminaalinen puoliintumisaika oli noin 14,2 vuorokautta. Tremelimumabin pääasialliset eliminaatioreitit ovat proteiinin hajotus retikuloendoteliaalijärjestelmän kautta ja kohdevälitteinen jakautuminen.

Erityisryhmät

Ikä (18–87 vuotta), kehon paino (34–149 kg), sukupuoli, positiivinen lääkevasta-ainestatus (ADA-status), albumiiniarvot, LD-arvot, kreatiniiniarvot, kasvaintyyppi, etninen tausta tai ECOG/WHO-suorituskykyluokka eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi tremelimumabin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievällä munuaisten vajaatoiminnalla (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min) tai kohtalaisella munuaisten vajaatoiminnalla (kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min) ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia tremelimumabin farmakokinetiikkaan. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) vaikutuksia tremelimumabin farmakokinetiikkaan ei tiedetä. Mahdollista annoksen muuttamisen tarvetta ei voida määrittää. Monoklonaaliset IgG-vasta-aineet eivät kuitenkaan ensisijaisesti poistu munuaisten kautta, joten munuaisten toiminnan muutosten ei odoteta vaikuttavan tremelimumabialtistukseen.

Maksan vajaatoiminta

Lievällä maksan vajaatoiminnalla (bilirubiini enintään viitealueen ylärajalla ja ASAT viitealueen ylärajan yläpuolella tai bilirubiini $> 1,0 - 1,5$ kertaa viitealueen yläraja ja ASAT-arvo mikä tahansa) ja kohtalaisella maksan vajaatoiminnalla (bilirubiini $> 1,5 - 3$ kertaa viitealueen yläraja ja ASAT-arvo mikä tahansa) ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia tremelimumabin farmakokinetiikkaan. Vaikean maksan vajaatoiminnan (bilirubiini $> 3,0$ kertaa viitealueen yläraja ja ASAT-arvo mikä tahansa) vaikutuksia tremelimumabin farmakokinetiikkaan ei tiedetä. Mahdollista annoksen muuttamisen tarvetta ei voida määrittää. Monoklonaaliset IgG-vasta-aineet eivät kuitenkaan poistu ensisijaisesti maksan kautta, joten maksan toiminnan muutosten ei odoteta vaikuttavan tremelimumabialtistukseen.

Pediatriiset potilaat

Tremelimumabin farmakokinetiikkaa yhdistelmänä durvalumabin kanssa arvioitiin D419EC00001-tutkimuksessa 50 pediatriisella potilaalla, jotka olivat 1–17-vuotiaita. Potilaat saivat tremelimumabia 1 mg/kg:n annoksella yhdistelmänä durvalumabin (joko 20 mg/kg tai 30 mg/kg) kanssa 4 viikon välein 4 hoitosyklin ajan ja sen jälkeen durvalumabia monoterapiana 4 viikon välein.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella systeeminen altistus tremelimumabille ≥ 35 kg painavilla pediatriisilla potilailla, jotka saivat tremelimumabia 1 mg/kg 4 viikon välein, oli samanlainen kuin altistus aikuisilla, jotka saivat 1 mg/kg 4 viikon välein, kun taas < 35 kg painavilla pediatriisilla potilailla altistus oli pienempi kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologia koe-eläimillä

Jaavanmakakeilla tehdyssä pitkäkestoisessa 6 kuukauden pituisessa tutkimuksessa tremelimumabin käytön yhteydessä ilmeni pitkittynyttä ripulia ja ihottumaa, rupia ja avoimia haavaumia, joiden ilmaantuvuus oli yhteydessä annokseen ja jotka olivat annosta rajoittavia. Näihin kliinisiin merkkeihin liittyi myös ruokahalun heikkenemistä, painonlaskua ja perifeeristen imusolmukkeiden turvotusta. Näiden kliinisten merkkien kanssa korreloivia histopatologisia löydöksiä olivat umpisuolen ja paksusuolen korjaantuva krooninen tulehdus, mononukleaaristen solujen infiltraatio ihokudoksessa sekä imukudoksen hyperplasia.

Mononukleaaristen solujen infiltraation ilmaantuvuuden ja vaikeusasteen annosriippuvaista suurenemista todettiin sylkirauhassessa, haimassa (rauhasrakkulasoluissa), kilpirauhassessa, lisäkilpirauhassessa, lisämunuaisissa, sydämessä, ruokatorvessa, kielessä, maksan periportaali alueella, luustolihaksissa, eturauhassessa, kohdussa, aivolisäkkeessä, silmissä (sidekalvolla, silmänulkoisissa lihaksissa) sekä aivokammioiden suonipunoksessa. Infiltraatioon liittyi joissakin tapauksissa mononukleaarinen tulehdus. Tässä tutkimuksessa ei löydetty NOAEL-arvoa (suurin annos, joka ei aiheuta haittavaikutuksia), kun pienin eläimille annettu annos oli 5 mg/kg/viikko. Suurimman annoksen, joka ei aiheuttanut vaikeaa toksisuutta (highest non-severely toxic dose, HNSTD), katsottiin olevan 15 mg/kg/viikko (keskisuuri annos). Tästä annoksesta laskettu altistukseen perustuva turvallisuusmarginaali on 1,77–5,33 kertaa kliinisesti merkittävä altistus, kun kliininen annostus on joko 300 mg kerta-annoksena tai 75 mg kolmen viikon välein.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Tremelimumabin karsinogeenisuutta ja genotoksisuutta ei ole arvioitu.

Lisääntymistoksisuus

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioineissa tutkimuksissa todettiin mononukleaaristen solujen infiltraatiota eturauhassessa ja kohdussa. Koska tremelimumabilla ei ole tehty hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita, näiden löydösten merkitystä hedelmällisyyden kannalta ei tiedetä.

Lisääntymistutkimuksissa tremelimumabin antamiseen tiineille jaavanmakakeille organogeneesivaiheen aikana ei liittynyt emoon kohdistuvaa toksisuutta eikä se vaikuttanut alkio- ja sikiökuolemiin, sikiöiden painoihin, ulkoisiin, viskeraalisiin tai luuston poikkeavuuksiin eikä tiettyjen sikiön elinten painoihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Trehaloosidihydraatti
Dinatriumedetaattidihydraatti
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta 2–8 °C:ssa.

Laimennettu liuos

Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on osoitettu 28 päivään asti 2–8 °C:ssa ja 48 tuntiin asti huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa) valmistusajankohdasta laskien.

Valmistettu infuusioliuos on mikrobiologisista syistä käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää 24:tä tuntia 2–8 °C:ssa tai 12:tä tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa), ellei laimennusta ole tehty valvotuissa, validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Valmistetun infuusioliuoksen säilyvyys ilman mikrobikasvua on osoitettu 28 päivään asti 2–8 °C:ssa ja 48 tuntiin asti huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa) valmistusajankohdasta laskien.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

IMJUDO-valmisteesta on saatavilla kaksi pakkauskokoa:

- 1,25 ml (yhteensä 25 mg tremelimumabia) konsentraattia tyypin I lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on elastomeeritulppa ja violetti irtinapsautettava alumiinisineti. Pakkaus sisältää yhden kerta-antoon tarkoitetun injektiopullon.
- 15 ml (yhteensä 300 mg tremelimumabia) konsentraattia tyypin I lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on elastomeeritulppa ja tummansininen irtinapsautettava alumiinisineti. Pakkaus sisältää yhden kerta-antoon tarkoitetun injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuoksen valmistus

IMJUDO toimitetaan kerta-annosinjektiopullossa, joka ei sisällä säilöntäaineita. Aseptista tekniikkaa on noudatettava.

- Tarkista silmämääräisesti, ettei lääkevalmisteesta näy hiukkasia eikä värimuutoksia. IMJUDO on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos. Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy värimuutoksia tai hiukkasia. Älä ravista injektiopulloa.
- Vedä IMJUDO-injektiopullo(i)sta tarvittava tilavuus ruiskuun ja siirrä se infuusiopussiin, jossa on natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektioliuosta (50 mg/ml, 5 %).

Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä varovasti. Laimennetun liuoksen lopullinen pitoisuus on 0,1–10 mg/ml. Älä anna liuoksen jäätyä äläkä ravista liuosta.

- Valmistetun liuoksen steriiliys on varmistettava huolellisesti.
- Injektiopullostaa saa ottaa lääkevalmistetta vain kerran.
- Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön lääke.

Antaminen

- Anna infuusioliuos laskimoon 60 minuutin aikana käyttäen laskimolinjaa, jossa on steriili, niukasti proteiineja sitova 0,2 tai 0,22 mikronin kiinteä (in-line) suodatin.
- Älä anna muita lääkevalmisteita saman infuusiolinjan kautta.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1713/001 25 mg injektiopullo
EU/1/22/1713/002 300 mg injektiopullo

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. helmikuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

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 veloitteet 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 sovittujen 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 IMJUDO-valmisteen markkinoilletuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltija sopii kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, kuten käytettävistä viestintävälineistä, jakelutavoista ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä asioista.

Riskien minimointia koskevan lisätoimenpiteen tavoitteena on lisätä tietoisuutta ja tarjota tietoa immuunivälitteisten haittavaikutusten oireista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikilla lääkäreillä, joiden odotetaan käyttävän IMJUDO-valmistetta, on saatavilla tai heille toimitetaan potilaille annettavaksi seuraavat materiaalit. Tämä koskee kaikkia jäsenvaltioita, joissa IMJUDO on markkinoilla.

Potilaskortti

Potilaskortin keskeiset viestit ovat

- maallikkokielineen varoitus siitä, että immuunivälitteisiä haittavaikutuksia saattaa ilmetä ja että ne voivat olla vakavia
- immuunivälitteisten haittavaikutusten oireiden kuvaus
- muistutus siitä, että potilaan on otettava välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen ja keskusteltava löydöksistä ja oireista
- paikka lääkettä määrävän lääkärin yhteystiedoille
- muistutus siitä, että kortti on pidettävä aina mukana.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMJUDO 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
tremelimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 20 mg tremelimumabia.
Yksi injektiopullo, jossa on 1,25 ml konsentraattia, sisältää 25 mg tremelimumabia.
Yksi injektiopullo, jossa on 15 ml konsentraattia, sisältää 300 mg tremelimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, trehaloosidihydraatti,
dinatriumedetaattidihydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kerta-antoon.

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.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1713/001 25 mg injektiopullo
EU/1/22/1713/002 300 mg injektiopullo

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

IMJUDO 20 mg/ml steriili konsentraatti
tremelimumab
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

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

6. MUUTA

AstraZeneca

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

IMJUDO 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten tremelimumabi

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

1. Mitä IMJUDO on ja mihin sitä käytetään

IMJUDO on syöpälääke. Sen vaikuttava aine, tremelimumabi, kuuluu *monoklonaalisten vasta-aineiden* lääkeryhmään. Tämä lääke on kehitetty tunnistamaan tietty kohdeaine elimistössä. IMJUDO auttaa immuunijärjestelmää taistelemaan syöpää vastaan.

IMJUDO-valmistetta käytetään yhdistelmänä durvalumabin kanssa tiettyntyyppisen maksasyövän (pitkälle edenneen tai leikkaushoitoon soveltumattoman maksasolusyövän) hoitoon. Tätä valmistetta käytetään, jos sinulla on maksasolusyöpä

- jota ei voida poistaa leikkauksella (leikkaushoitoon soveltumaton) ja
- joka on mahdollisesti levinnyt maksan sisällä tai muualle elimistöön.

IMJUDO-valmistetta käytetään tiettyntyyppisen keuhkosityövän (pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän) hoitoon aikuisilla. Sitä käytetään yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden (durvalumabin ja solunsalpaajahoidon) kanssa.

Koska IMJUDO annetaan yhdistelmänä 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 IMJUDO-valmistetta

Sinulle ei saa antaa IMJUDO-valmistetta

jos olet allerginen tremelimumabille 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 IMJUDO-valmistetta, jos

- sinulla on autoimmuunisairaus (sairaus, jossa immuunijärjestelmä hyökkää elimistön omia soluja vastaan)
- sinulle on tehty elinsiirto
- sinulla on keuhko- tai hengitysvaivoja
- sinulla on maksavaivoja.

Jos jokin edellä mainituista saattaa koskea sinua, **keskustele lääkärin kanssa** ennen kuin sinulle annetaan IMJUDO-valmistetta.

IMJUDO-valmisteen antamiseen saattaa liittyä joitakin **vakavia haittavaikutuksia**.

Lääkäri saattaa antaa sinulle muita lääkkeitä, jotka ehkäisevät vaikeampia komplikaatioita ja lievittävät oireita. Lääkäri saattaa lykätä seuraavan IMJUDO-annoksen antamista tai lopettaa IMJUDO-hoitosi. **Kerro lääkärille välittömästi**, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

- uusi tai paheneva yskä; hengenahdistus; rintakipu (voivat olla merkkejä **keuhkotulehduksesta**)
- pahoinvointi tai oksentelu; näläntunteen heikkeneminen; kipu vatsan oikealla puolella; ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus; uneliaisuus; virtsan tumma väri; tai normaalia herkempi verenvuotojen tai mustelmien kehittyminen (voivat olla merkkejä **maksatulehduksesta**)
- ripuli tai tavallista tiheämpi ulostamistarve; musta, tervamainen tai tahmea uloste, jossa on verta tai limaa; voimakas vatsakipu tai vatsan aristus (voivat olla merkkejä **suolistotulehduksesta** tai suolen puhkeamasta)
- nopea sydämen syke; erittäin voimakas väsymys; painonnousu tai painonlasku; huimaus tai pyörtyminen; hiustenlähtö; paleleminen; ummetus; itsepintainen tai epätavallinen päänsärky (voivat olla merkkejä **rauhasten**, erityisesti kilpirauhasen, lisämunuaisten, aivolisäkkeen tai haiman, tulehduksesta)
- tavallista voimakkaampi nälän tai janon tunne; tihentynyt virtsaamistarve; korkea verensokeri; nopea ja syvä hengitys; sekavuus; hengityksen makea haju; makea tai metallinen maku suussa; tai virtsan tai hien hajun muuttuminen (voivat olla merkkejä **diabeteksesta**)
- virtsamäärän väheneminen (voi olla merkki **munuaistulehduksesta**)
- ihottuma; kutina; rakkuloiden muodostuminen iholle tai haavaumat suussa tai muilla limakalvoilla (voivat olla merkkejä **ihotulehduksesta**)
- rintakipu; hengenahdistus; epäsäännöllinen sydämen syke (voivat olla merkkejä **sydänlihastulehduksesta**)
- lihaskipu tai -heikkous tai lihasten nopea väsyminen (voivat olla merkkejä **lihastulehduksesta** tai muista lihasvaivoista)
- vilunväristykset tai vapina; kutina tai ihottuma; punoitus; hengenahdistus tai hengityksen vinkuminen; huimaus tai kuume (voivat olla merkkejä **infuusioon liittyvistä reaktioista**)
- kouristuskohaukset; niskan jäykkyys; päänsärky; kuume, vilunväristykset; oksentelu; silmien valoherkkyys; sekavuus tai uneliaisuus (voivat olla merkkejä **aivotulehduksesta** tai **selkäydintä** ja aivoja ympäröivien kalvojen tulehduksesta)
- kipu; heikkous käsissä, jalkaterissä tai käsivarsissa tai käsien, jalkaterien tai käsivarsien halvaantuminen (voivat olla oireita **hermotulehduksesta**, Guillain–Barrén oireyhtymästä)
- nivelten kipu, turvotus ja/tai jäykkyys (voivat olla merkkejä **niveltulehduksesta**, immuunivälitteisestä niveltulehduksesta)
- silmien punoitus, kipu ja/tai valoherkkyys ja/tai näkökyvyn muutokset (voivat olla merkkejä ja oireita tulehduksesta **silmässä**, uveitista)
- verenvuoto (nenästä tai ikenistä) ja/tai mustelmat (voivat olla merkkejä **verihutaleiden pienestä määrästä**).

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin edellä mainituista oireista.

Lapset ja nuoret

IMJUDO-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska valmistetta ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä.

Muut lääkevalmisteet ja IMJUDO

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös rohdosvalmisteita ja lääkkeitä, joita saa ilman reseptiä.

Raskaus ja hedelmällisyys

Tämän lääkkeen käyttöä **ei suositella raskauden aikana**. Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Jos voit tulla raskaaksi, sinun täytyy käyttää tehokasta ehkäisyä IMJUDO-hoidon aikana ja vähintään 3 kuukautta viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät. Ei tiedetä, erittyykö IMJUDO ihmisen rintamaitoon. Sinua saatetaan kehottaa olemaan imettämättä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukautta viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

IMJUDO ei todennäköisesti vaikuta ajamiseen tai koneiden käyttöön. Jos sinulla kuitenkin ilmenee keskittymis- ja reagoitokykyyn vaikuttavia haittavaikutuksia, noudata varovaisuutta ajaessasi ja käyttäessäsi koneita.

IMJUDO-valmisteen sisältämä natriummäärä on pieni

IMJUDO sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten IMJUDO annetaan

IMJUDO annetaan sairaalassa tai klinikalla kokeneen lääkärin valvonnassa. Lääkäri antaa IMJUDO-valmisteen laskimoon noin tunnin kestäväenä tiputuksena (infusiona).

Maksasyövän hoidossa se annetaan yhdistelmänä durvalumabin kanssa.

Suositteltu annos

- Jos painat vähintään 40 kg, annos on 300 mg ja se annetaan yhden kerran eli kerta-annoksena.
- Jos painat alle 40 kg, annos on 4 mg painokiloa kohti.

Kun IMJUDO annetaan yhdistelmänä durvalumabin kanssa maksasyövän hoitoon, IMJUDO annetaan ensin ja sen jälkeen durvalumabi.

Keuhkosyövän hoidossa IMJUDO annetaan yhdistelmänä durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa.

Suositteltu annos:

- Jos painat vähintään 34 kg, annos on 75 mg 3 viikon välein.
- Jos painat alle 34 kg, annos on 1 mg painokiloa kohti 3 viikon välein.

Yleensä IMJUDO-valmistetta annetaan yhteensä 5 annosta. Ensimmäiset 4 annosta annetaan viikoilla 1, 4, 7 ja 10. Viides annos annetaan tavallisesti 6 viikkoa myöhemmin, viikolla 16. Lääkäri päättää, kuinka monta hoitokertaa tarvitset.

Kun IMJUDO annetaan yhdistelmänä durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa, IMJUDO annetaan ensin, sen jälkeen durvalumabi ja sitten solunsalpaajahoido.

Jos et pääse tulemaan vastaanottokäynnille

On hyvin tärkeää, ettei yksikään annos tätä lääkettä jää saamatta. Jos et pääse tulemaan vastaanottokäynnille, **soita heti lääkärille** ja varaa uusi vastaanottoaika.

Jos sinulla on kysyttävää hoidosta, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

IMJUDO-valmisteen antamiseen saattaa liittyä joitakin vakavia haittavaikutuksia. Yksityiskohtainen luettelo tällaisista haittavaikutuksista on **kohdassa 2**.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, joita on ilmoitettu IMJUDO-valmistetta yhdistelmänä durvalumabin kanssa saaneilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat IMJUDO-valmistetta yhdistelmänä durvalumabin kanssa:

Hyvin yleiset (yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- kilpirauhasen vajaatoiminta, joka voi aiheuttaa väsymystä tai painonnousua
- yskä
- ripuli
- vatsakipu
- poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset (kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo)
- ihottuma
- kutina
- kuume
- jalkojen turvotus (ääriosien turvotus)

Yleiset (enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- ylähengitystieinfektiot
- keuhkoinfektio (pneumonia, keuhkokuume)
- flunssankaltainen sairaus
- hampaisiin tai suun pehmytkudoksiin liittyvät infektiot
- kilpirauhasen liikatoiminta, joka voi aiheuttaa nopeaa sydämen sykettä tai painonlaskua
- kilpirauhasen tulehdus (tyreoidiitti)
- lisämunaisten tuottamien hormonien vähentynyt erityys, joka voi aiheuttaa väsymystä
- keuhkotulehdus (pneumoniitti)
- poikkeavat haiman toimintakokeiden tulokset
- suolistotulehdus (paksusuolitulehdus)
- haimatulehdus (pankreatiitti)
- maksatulehdus (hepatiitti)
- ihotulehdus
- yöhikoilu
- lihaskipu (myalgia)
- poikkeavat munuaisten toimintakokeiden tulokset (kohonnut kreatiniiniarvo)
- kipu virtsatessa (dysuria)
- lääkeinfuusioon liittyvä reaktio, joka voi aiheuttaa kuumeen tai lehahtavaa punoitusta

Melko harvinaiset (enintään 1 henkilöllä sadasta)

- sienitulehdus suussa
- aivolisäkkeen vajaatoiminta, aivolisäkkeen tulehdus
- sairaus, joka aiheuttaa lihasheikkoutta ja jossa lihakset väsyvät nopeasti (myasthenia gravis)
- selkäydintä ja aivoja ympäröivien kalvojen tulehdus (aivokalvotulehdus)
- sydänlihastulehdus (myokardiitti)

- käheä ääni (dysfonia)
- keuhkokudoksen arpeutuminen
- rakkuloiden muodostuminen iholle
- lihastulehdus (myosiitti)
- lihas- ja verisuonitulehdus
- munuaistulehdus (nefriitti), joka voi vähentää virtsan määrää
- niveltulehdus (immuunivälitteinen niveltulehdus)

Harvinaiset (enintään 1 henkilöllä tuhannesta)

- tulehdus silmässä (uveiitti)

Muita ilmoitettuja haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- verihiutaleiden niukkuus, jonka merkkejä ovat tavallista runsaampi verenvuoto ja mustelmat (immuunitrombosytopenia)
- diabetes insipidus
- tyypin 1 diabetes
- hermotulehdus (Guillain–Barrén oireyhtymä)
- aivotulehdus (enkefaliitti)
- suolen puhkeama (perforaatio)
- virtsarakkotulehdus (kystiitti). Löydöksiä ja oireita voivat olla virtsaamisen tihentyminen ja/tai kivuliaisuus, äkillinen virtsaamisen tarve, verivirtsaisuus, kipu tai paine alavatsassa.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat IMJUDO-valmistetta yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa:

Hyvin yleiset (yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- ylähengitystieinfektio
- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- punasolujen niukkuus
- valkosolujen niukkuus
- verihiutaleiden niukkuus
- kilpirauhasen vajaatoiminta, joka voi aiheuttaa väsymystä tai painonnousua
- heikentynyt ruokahalu
- yskä
- pahoinvointi
- ripuli
- oksentelu
- ummetus
- poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset (kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo)
- hiustenlähtö
- ihottuma
- kutina
- nivelkipu
- väsymys tai heikotus
- kuume

Yleiset (enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- flunssankaltainen sairaus
- sienitulehdus suussa
- valkosolujen niukkuus ja kuumeen merkit
- punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden niukkuus (pansytopenia)
- kilpirauhasen liikatoiminta, joka voi aiheuttaa nopeaa sydämen sykettä tai painonlaskua
- lisämunuaisten tuottamien hormonien määrän pieneneminen, joka voi aiheuttaa väsymystä

- aivolisäkkeen vajaatoiminta, aivolisäkkeen tulehdus
- kilpirauhasen tulehdus (tyreoidiitti)
- hermotulehdus, joka aiheuttaa puutumista, heikkoutta, kihelmöintiä tai polttavaa kipua käsivarsissa ja jaloissa (perifeerinen neuropatia)
- keuhkotulehdus (pneumoniitti)
- käheä ääni (dysfonia)
- suu- tai huulitulehdus
- poikkeavat haiman toimintakokeiden tulokset
- mahakipu
- suolistotulehdus (paksusuolitulehdus)
- haimatulehdus (pankreatiitti)
- maksatulehdus, joka voi aiheuttaa pahoinvointia tai näläntunteen heikkenemistä (hepatiitti)
- lihaskipu (myalgia)
- poikkeavat munuaisten toimintakokeiden tulokset (kohonnut veren kreatiniiniarvo)
- kipu virtsatessa (dysuria)
- jalkojen turvotus (perifeerinen turvotus)
- lääkeinfuusion liittyvä reaktio, joka voi aiheuttaa kuumeen tai lehahtavaa punoitusta

Melko harvinaiset (enintään 1 henkilöllä sadasta)

- hampaisiin tai suun pehmytkudoksiin liittyvät infektiot
- verihituleiden niukkuus, jonka merkkejä ovat tavallista runsaampi verenvuoto ja mustelmat (immuunitrombosytopenia)
- diabetes insipidus (häiriötila, joka aiheuttaa voimakkaan janon ja suuria virtsamääriä)
- tyypin 1 diabetes
- aivotulehdus
- sydänlihastulehdus
- keuhkokudoksen arpeutuminen
- rakkuloiden muodostuminen iholle
- yöhikoilu
- ihotulehdus
- lihastulehdus (myosiitti)
- lihas- ja verisuonitulehdus
- munuaistulehdus (nefriitti), joka voi vähentää virtsan määrää
- virtsarakkotulehdus (kystiitti). Merkkejä ja oireita voivat olla virtsaamisen tihentyminen ja/tai kivuliaisuus, äkillinen virtsaamisen tarve, verivirtsaisuus, kipu tai paine alavatsassa.
- tulehdus silmässä (uveiitti)
- nivel-tulehdus (immuunivälitteinen nivel-tulehdus)

Muita ilmoitettuja haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- sairaus, joka aiheuttaa lihasheikkoutta ja jossa lihakset väsyvät nopeasti (myasthenia gravis)
- hermotulehdus (Guillain–Barrén oireyhtymä)
- selkäydintä ja aivoja ympäröivien kalvojen tulehdus (aivokalvontulehdus)
- suolen puhkeama (perforaatio)

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin edellä mainituista 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. IMJUDO-valmisteen säilyttäminen

IMJUDO annetaan sairaalassa tai klinikalla, ja terveydenhuollon ammattilainen vastaa sen säilytyksestä.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos se on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on näkyviä hiukkasia.

Älä säilytä jäljelle jäänyttä infuusioliuosta myöhempää käyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä IMJUDO sisältää

Vaikuttava aine on tremelimumabi.

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 20 mg tremelimumabia.

Yksi injektiopullo sisältää joko 300 mg tremelimumabia 15 ml:ssa konsentraattia tai 25 mg tremelimumabia 1,25 ml:ssa konsentraattia.

Muut aineet ovat: histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, trehalosidihydraatti, dinatriumedetaattidihydraatti (ks. kohta 2, ”IMJUDO-valmisteen sisältämä natriummäärä on pieni”), polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

IMJUDO-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

IMJUDO-infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti) on säilöntäaineeton, kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Saatavilla olevissa pakkauksissa on joko yksi lasinen injektiopullo, jossa on 1,25 ml konsentraattia, tai yksi lasinen injektiopullo, jossa on 15 ml konsentraattia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 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 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Infuusionesteen valmistelu ja antaminen:

- Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Konsentraatti on kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy värimuutoksia tai hiukkasia.
- Älä ravista injektiopulloa.
- Vedä injektiopullo(i)sta tarvittava tilavuus liuosta ruiskuun ja siirrä se infuusiopussiin, jossa on natriumkloridi-injektio-liuosta (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektio-liuosta (50 mg/ml, 5 %), valmistaaksesi laimennetun liuoksen, jonka lopullinen pitoisuus on 0,1–10 mg/ml. Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä varovasti.
- Käytä lääkevalmiste välittömästi laimentamisen jälkeen. Laimennettu liuos ei saa jäätyä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, kokonaisaika injektiopullon tulpan puhkaisemisesta valmisteen antamisen aloittamiseen saa olla enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa tai 12 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C:ssa). Jos infuusiopusseja säilytetään jääkaapissa, niiden täytyy antaa lämmitä huoneenlämpöön ennen käyttöä. Anna infuusioliuos laskimoon 1 tunnin aikana käyttäen steriiliä, niukasti proteiineja sitovaa 0,2 tai 0,22 mikronin kiinteää (in-line) suodatinta.
- Älä anna muita lääkevalmisteita saman infuusiolinjan kautta.
- IMJUDO on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön lääke.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Otaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt tremelimumabia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), PRAC:n päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon kliinisiin tutkimuksiin, kirjallisuuteen ja spontaaneihin ilmoituksiin perustuvat saatavilla olevat tiedot sekä uskottava vaikutusmekanismi, PRAC pitää ainakin kohtuullisen mahdollisena, että tremelimumabin ja uveiitin ja niveltulehduksen välillä on syy-yhteys yhdistelmäkäytössä durvalumabin kanssa. PRAC:n johtopäätös oli, että tremelimumabia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on arvioinut PRAC:n suosituksen ja on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä yleisistä päätelmistä ja suositusten perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Tremelimumabia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että tremelimumabia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.