

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 CTLA-4:ää 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.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Suosittelut IMJUDO-annokset on esitetty taulukossa 1. IMJUDO annetaan infuusiona laskimoon 1 tunnin aikana.

Taulukko 1: Suositeltu IMJUDO-annos

| Käyttöaihe | Suosittelun 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 |

^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.

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

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

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 | |

| Haettavaikutukset | Vaikeusaste^a | Muutos hoidossa | Kortikosteroidihoito, ellei toisin ole erikseen mainittu^b |
|---|---|--|--|
| | ALAT tai ASAT > 10 x ULN tai kokonaisbilirubiini > 3 x ULN | | |
| Immuunivälitteinen maksatulehdus maksasolusyövän yhteydessä (tai maksaa sekundaarisesti affisioiva kasvain ja poikkeavat lähtöarvot) ^c | 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) | |
| | 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 lisämunuaisten 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 |

| Haettavaikutukset | Vaikeusaste^a | Muutos hoidossa | Kortikosteroidihoito, ellei toisin ole erikseen mainittu^b |
|--|--|---|---|
| Immuunivälitteinen tyypin 1 diabetes | Asteet 2–4 | Ei muutoksia | Aloitetaan insuliinihoito klinisen 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 vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain |
| | Aste 4 | Hoidon pysyvä lopettaminen | |
| 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 klinisten 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 enkefaliitti | Asteet 2–4 | Hoidon pysyvä lopettaminen | Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai |

| Haittavaikutukset | Vaikeusaste ^a | Muutos hoidossa | Kortikosteroidihoito, ellei toisin ole erikseen mainittu ^b |
|--|--------------------------|---|--|
| | | | vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain |
| Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset ^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 haittavaikutukset | Asteet 2 ja 3 | Hoidosta pidättäytyminen, kunnes aste on ≤ 1 tai palaa lähtötasolle | |
| | 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 haittavaikutukset 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 haittavaikutukset uusiutuvat.

^d Potilailla, joilla on todettu jokin vaihtoehtoinen syy, noudatetaan samoja suosituksia kuin tilanteessa, jossa ASAT- ja ALAT-arvot ovat suureneet 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 haittavaikutus on hävinnyt (vaikeusaste 0), aloitetaan kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen, jota jatketaan vähintään 1 kuukauden ajan.

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

^h Sisältää immuunitrombosytopenian ja haimatulehduksen.

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

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

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

IMJUDO-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä (vähintään 65-vuotiailla) potilailla (ks. kohta 5.2).

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).

Antotapa

IMJUDO annetaan laskimoon.

IMJUDO annetaan ennen durvalumabia samana päivänä.

IMJUDO ja durvalumabi annetaan erillisinä infuusioina laskimoon. Katso valmisteyhteenvedosta durvalumabin antamista koskevat tiedot.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

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 kaupp nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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.

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

Yhdistelmänä durvalumabin kanssa käytetyn tremelimumabin vaikutusmekanismin vuoksi muita mahdollisia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia saattaa ilmetä. Seuraavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on havaittu tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin kanssa saaneilla potilailla: myasthenia gravis, myosiitti, polymyosiitti, meningiitti, enkefaliitti, Guillain–Barrén oireyhtymä, immuunitrombosytopenia, ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus ja haimatulehdus (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.

Kliinisistä tutkimuksista pois suljetut potilaat

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.

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

Systemisten kortikosteroidien tai immuunisalpaajien käyttöä ei suositella ennen tremelimumabihoidon aloittamista, koska ne saattavat huonontaa tremelimumabin farmakodynaamista vaikutusta ja tehoa. Poikkeuksena on systemisten kortikosteroidien käyttö fysiologisina annoksina (prednisonia ≤ 10 mg vuorokaudessa tai vastaava hoito). Systemisiä 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.

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. Vaikutusmekanisminsa perusteella tremelimumabi saattaa vaikuttaa raskauden jatkumiseen ja saattaa vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa, joissa annettiin tremelimumabia tiineille jaavanmakakeille organogeneesivaiheen aikana, ei havaittu emoon kohdistuvaa toksisuutta eikä vaikutuksia tiineyden jatkumiseen tai alkion ja sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3). Ihmisen IgG2:n tiedetään läpäisevän veri-istukkaesteen. Tremelimumabin 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 erittyy ihmisen rintamaitoon. Tremelimumabi saattaa aiheuttaa imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, joten imettäviä naisia kehoitetaan olemaan imettämättä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukautta 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

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 %), perifeerinen turvotus (10,4 %) ja suurentunut lipaasipitoisuus (10,0 %) (ks. taulukko 3).

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

Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia ovat paksusuolitulehdus (2,6 %), ripuli (2,4 %), keuhkokuume (2,2 %) ja maksatulehdus (1,7 %).

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

Haittavaikutusten vaikeusasteet arvioitiin CTCAE-luokituksen (Common Terminology Criteria for Adverse Events) perusteella siten, että aste 1 = lievä, aste 2 = keskivaikea, aste 3 = vaikea, aste 4 = henkeä uhkaava ja aste 5 = kuolema.

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. 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), 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 maksasolusyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat tremelimumabia 300 mg:n annoksella yhdistelmänä durvalumabin kanssa

| Tremelimumabi 300 mg yhdistelmänä durvalumabin kanssa (n = 462) | | | | |
|--|---|-------------|----------------------------------|-----------|
| Haittavaikutus | Yleisyys, mikä tahansa vaikeusaste | | Yleisyys, vaikeusaste 3–4 | |
| Infektiot | | | | |
| Ylähengitystieinfektiot ^a | Yleinen | 39 (8,4 %) | | |
| Keuhkokuume ^b | Yleinen | 20 (4,3 %) | Yleinen | 6 (1,3 %) |
| Influenssa | Yleinen | 10 (2,2 %) | | |
| Hampaisiin ja suun pehmytkudoksiin liittyvät infektiot ^c | Yleinen | 6 (1,3 %) | | |
| Suun kandidiaasi | Melko harvinainen | 3 (0,6 %) | | |
| Veri ja imukudos | | | | |
| Immuunitrombosytopenia ^d | Tuntematon | | | |
| Umpieritys | | | | |
| Hypotyreoosi ^e | Hyvin yleinen | 60 (13,0 %) | | |
| Hypertyreoosi ^f | Yleinen | 44 (9,5 %) | Melko harvinainen | 1 (0,2 %) |
| Tyreoidiitti ^g | Yleinen | 8 (1,7 %) | | |
| Lisämunuaisten vajaatoiminta | Yleinen | 6 (1,3 %) | Melko harvinainen | 1 (0,2 %) |
| Hypopituitarismi/hypofysiitti | Melko harvinainen | 4 (0,9 %) | | |
| Diabetes insipidus ^d | Tuntematon | | | |
| Tyypin 1 diabetes ^d | Tuntematon | | | |
| Hermosto | | | | |
| Myasthenia gravis | Melko harvinainen | 2 (0,4 %) | | |
| Meningiitti | Melko harvinainen | 1 (0,2 %) | Melko harvinainen | 1 (0,2 %) |
| Guillain–Barrén oireyhtymä ^d | Tuntematon | | | |
| Enkefaliitti ^d | Tuntematon | | | |
| Sydän | | | | |
| Sydänlihastulehdus | Melko harvinainen | 2 (0,4 %) | | |

| | Tremelimumabi 300 mg yhdistelmänä durvalumabin kanssa (n = 462) | | | |
|---|--|--------------|----------------------------------|------------|
| Haittavaikutus | Yleisyys, mikä tahansa vaikeusaste | | Yleisyys, vaikeusaste 3–4 | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | | |
| Yskä / limaa tuottava yskä | Hyvin yleinen | 50 (10,8 %) | Melko harvinainen | 1 (0,2 %) |
| Pneumoniitti ^h | Yleinen | 11 (2,4 %) | Melko harvinainen | 1 (0,2 %) |
| Dysfonia | Melko harvinainen | 4 (0,9 %) | | |
| Interstitiaalinen keuhkosairaus | Melko harvinainen | 1 (0,2 %) | | |
| Ruoansulatuselimistö | | | | |
| Ripuli | Hyvin yleinen | 117 (25,3 %) | Yleinen | 18 (3,9 %) |
| Vatsakipu ⁱ | Hyvin yleinen | 91 (19,7 %) | Yleinen | 10 (2,2 %) |
| Suurentunut lipaasipitoisuus | Yleinen | 46 (10,0 %) | Yleinen | 33 (7,1 %) |
| Suurentunut amylaasipitoisuus | Yleinen | 41 (8,9 %) | Yleinen | 20 (4,3 %) |
| Paksusuolitulehdus ^j | Yleinen | 16 (3,5 %) | Yleinen | 12 (2,6 %) |
| Haimatulehdus ^k | Yleinen | 6 (1,3 %) | Melko harvinainen | 3 (0,6 %) |
| Suolen puhkeama ^d | Tuntematon | | | |
| Paksusuolen puhkeama ^d | Tuntematon | | | |
| Maksa ja sappi | | | | |
| Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo ^l | Hyvin yleinen | 83 (18,0 %) | Yleinen | 41 (8,9 %) |
| Maksatulehdus ^m | Yleinen | 23 (5,0 %) | Yleinen | 8 (1,7 %) |
| Iho ja ihonalainen kudος | | | | |
| Ihottuma ⁿ | Hyvin yleinen | 150 (32,5 %) | Yleinen | 14 (3,0 %) |
| Kutina | Hyvin yleinen | 118 (25,5 %) | | |
| Dermatiitti ^o | Yleinen | 6 (1,3 %) | | |
| Yöhikoilu | Yleinen | 6 (1,3 %) | | |
| Pemfigoidi | Melko harvinainen | 1 (0,2 %) | | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | | |
| Lihaskipu | Yleinen | 16 (3,5 %) | Melko harvinainen | 1 (0,2 %) |
| Myosiitti | Melko harvinainen | 3 (0,6 %) | Melko harvinainen | 1 (0,2 %) |
| Polymyosiitti | Melko harvinainen | 1 (0,2 %) | Melko harvinainen | 1 (0,2 %) |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | | |
| Kohonnut veren kreatiniiniarvo | Yleinen | 21 (4,5 %) | Melko harvinainen | 2 (0,4 %) |
| Dysuria | Yleinen | 7 (1,5 %) | | |
| Munuaistulehdus ^p | Melko harvinainen | 3 (0,6 %) | Melko harvinainen | 2 (0,4 %) |
| Ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus ^d | Tuntematon | | | |

| Tremelimumabi 300 mg yhdistelmänä durvalumabin kanssa (n = 462) | | | | |
|--|---------------------------------------|-------------|---------------------------|-----------|
| Haettavaikutus | Yleisyys, mikä tahansa vaikeusaste | | Yleisyys, vaikeusaste 3–4 | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | | | |
| Kuume | Hyvin yleinen | 64 (13,9 %) | Melko harvinainen | 1 (0,2 %) |
| Perifeerinen turvotus ^q | Hyvin yleinen | 48 (10,4 %) | Melko harvinainen | 2 (0,4 %) |
| Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot | | | | |
| Infuusioon liittyvä reaktio ^r | Yleinen | 6 (1,3 %) | | |

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

^b Sisältää seuraavat: *Pneumocystis jiroveci* -keuhkokuume ja keuhkokuume.

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

^d Haettavaikutusta ei havaittu maksasolusyöpää koskevassa yhdistetyssä tietoaaineistossa, mutta sitä raportoitiin AstraZenecan toimeksiantamissa kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka olivat saaneet durvalumabia tai durvalumabia ja tremelimumabia.

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

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

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

^h Sisältää seuraavat: immuunivälitteinen pneumoniitti ja pneumoniitti.

ⁱ Sisältää seuraavat: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja kipu kyljessä.

^j Sisältää seuraavat: koliitti, enteriitti ja enterokoliitti.

^k Sisältää seuraavat: haimatulehdus ja akuutti haimatulehdus.

^l Sisältää seuraavat: kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonneet maksaentsyymiarvot ja kohonneet transaminaasiarvot.

^m Sisältää seuraavat: autoimmuunimaksatulehdus, maksatulehdus, maksasoluvaurio, maksatoksisuus ja immuunivälitteinen hepatiitti.

ⁿ Sisältää seuraavat: ekseema, punoitus, ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma ja kutiava ihottuma.

^o Sisältää seuraavat: dermatiitti ja immuunivälitteinen dermatiitti.

^p Sisältää seuraavat: autoimmuunimunuaistulehdus ja immuunivälitteinen munuaistulehdus.

^q Sisältää seuraavat: perifeerinen edeema ja perifeerinen turvotus.

^r Sisältää seuraavat: infuusioon liittyvä reaktio ja nokkosihottuma.

Valikoitujen haettavaikutusten kuvaus

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

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Maksasolusyöpää koskeneessa yhdistetyssä tietoaaineistossa (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 haettavaikutuksen ilmaantumiseen oli 29 päivää (vaihteluväli: 5–774 päivää). Kuusi potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 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

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

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

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

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, propyyliotiourasiilia, perkloraaattia, kalsiumkanavan salpaajaa tai beetasalpaajaa). Yksi potilas lopetti hoidon hypertyreoosin vuoksi. Immuunivälitteinen hypertyreoosi parani 17 potilaalla.

Immuunivälitteinen tyreoidiitti

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

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 lisämunuaisten vajaatoiminta parani 2 potilaalla.

Immuunivälitteinen tyypin 1 diabetes

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

Immuunivälitteinen hypofysiitti tai hypopituitarismi

Maksasolusyöpää koskeneessa yhdistetyssä tietoaaineistossa (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 hormonihoidoa. Immuunivälitteinen hypofysiitti tai hypopituitarismi parani 2 potilaalla.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus

Maksasolusyöpää koskeneessa yhdistetyssä tietoaaineistossa (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

Maksasolusyöpää koskeneessa yhdistetyssä tietoaaineistossa (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.

Immunogeenisuus

Kaikkien proteiinilääkkeiden 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 tehoon ja turvallisuuteen.

HIMALAYA-tutkimuksessa hoidon aikana ilmenevien lääkevasta-aineiden testitulos oli 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 kehitymisellä ei ollut havaittavia vaikutuksia farmakokinetiikkaan tai turvallisuuteen.

lääkkäät

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon 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) ilmenee 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 hoidossa. Hiiren syngeneisissä kasvainmalleissa PD-L1:n ja CTLA-4:n kaksoissalpaus tehosti vaikutusta kasvaimia vastaan.

Kliininen teho

Maksasolusyöpä – HIMALAYA-tutkimus

IMJUDO-valmisteen 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 systeemihoitoa. 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

- D: durvalumabi 1 500 mg 4 viikon välein
- IMJUDO 300 mg kerta-annoksena sekä durvalumabi 1 500 mg; sen jälkeen durvalumabi 1 500 mg 4 viikon välein
- S: sorafenibi 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

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

Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika (OS). 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 \geq 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) \geq 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 (S)

| | IMJUDO 300 mg + durvalumabi (n = 393) | S (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) (95 %:n luottamusväli) | 16,4 (14,2; 19,6) | 13,8 (12,3; 16,1) |
| 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) |

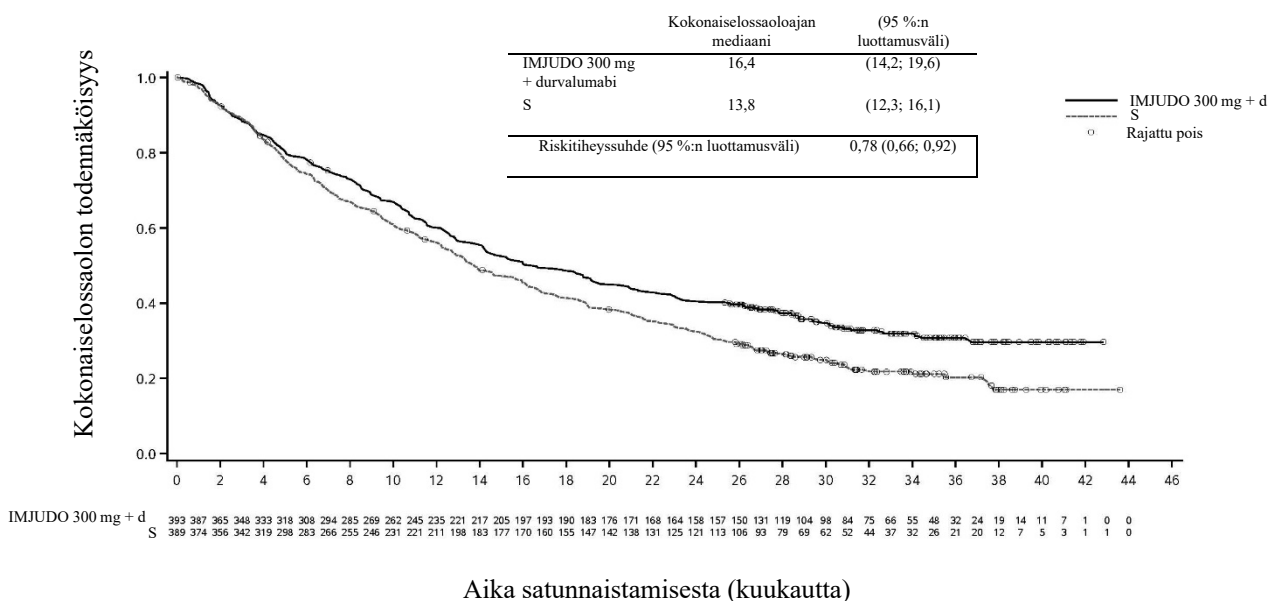
| | IMJUDO 300 mg + durvalumabi (n = 393) | S (n = 389) |
|---|---|----------------|
| Vasteen kesto | | |
| Vasteen keston mediaani (kuukausina) | 22,3 | 18,4 |

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

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

^c Vahvistettu täydellinen vaste.

Kuva 1. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrä



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset tremelimumabin käytöstä pahanlaatuisten kasvainten (lukuun ottamatta keskushermoston kasvaimia sekä hematopoieettisen kudoksen ja imukudoksen kasvaimia) hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Tremelimumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin sekä monoterapiana että yhdistelmänä durvalumabin kanssa annetun tremelimumabin osalta.

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, 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.

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.

Potilaat, joilla on 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.

Potilaat, joilla on 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. Monoklonaaliset IgG-vastaaineet eivät kuitenkaan poistu ensisijaisesti maksan kautta, joten maksan toiminnan muutosten ei odoteta vaikuttavan tremelimumabialtistukseen.

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 sylkirauhasessa, haimassa (rauhasrakkulasoluissa), kilpirauhasessa, lisäkilpirauhasessa, lisämunuaisissa, sydämessä, ruokatorvessa, kielessä, maksan periportaali alueella, luustolihaksissa, eturauhasessa, 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 kertaa kliinisesti merkittävä altistus.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Tremelimumabin karsinogeenisuutta ja genotoksisuutta ei ole arvioitu.

Lisääntymistoksisuus

Tremelimumabilla ei ole tehty hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioineissa tutkimuksissa todettiin mononukleaaristen solujen infiltraatiota eturauhasessa ja kohdussa. Koska tremelimumabilla ei ole tehty hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita, näiden löydösten kliinistä 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, ulkoihin, 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 tyyppin 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 tyyppin I lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on elastomeeritulppa ja tummansininen irtinapsautettava alumiinisinetti. 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.

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:

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-151 85 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 modulissa 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.

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**)
- kouristuskohtaukset; 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)
- verenvuoto (nenästä tai ikenistä) ja/tai mustelmat (voivat olla merkkejä **verihutioiden 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 imetat. 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. Se annetaan yhdistelmänä durvalumabin kanssa.

Suosittelut 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.

Lääkäri antaa IMJUDO-valmisteen laskimoon noin 1 tunnin kestäväenä tiputuksena (infuusiona).

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

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 arpeutumisen
- rakkuloiden muodostuminen iholle
- lihastulehdus (myosiitti)
- lihas- ja verisuonitulehdus
- munuaistulehdus (nefriitti), joka voi vähentää virtsan määrää

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.

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 lääkevalmistettä, 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, trehaloosidihydraatti, 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
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

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 jäätä. 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.