

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMJUDO 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Infusioonilahuse kontsentraadi 1 ml sisaldab 20 mg tremelimumabi.

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

Üks 15 ml kontsentraadi viaal sisaldab 300 mg tremelimumabi.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

IMJUDO kombinatsioonis durvalumabiga on näidustatud kaugelearenenud või mitteresetseeritava hepatotsellulaarse kartsinoomi (*hepatocellular carcinoma*, HCC) esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst.

Annustamine

IMJUDO soovitatav annus on toodud tabelis 1. IMJUDOt manustatakse intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul.

Kui IMJUDOt manustatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, lugege lisateavet nende preparaate ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 1. IMJUDO soovitatav annus

Näidustus	IMJUDO soovitatav annus	Ravi kestus
Kaugelearenenud või mitteresetseeritav HCC	IMJUDO 300 mg ^a üksikannusena, manustatuna kombinatsioonis 1500 mg ^a durvalumabiga 1. tsükli 1. päeval, millele järgneb durvalumabi monoterapia iga 4 nädala järel.	Kuni haiguse progressioonini või kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.
Metastaatiline NSCLC	<u>Plaatinapõhise keemiaravi ajal:</u> 75 mg^b kombinatsioonis 1500 mg durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga iga 3 nädala (21 päeva) järel 4 tsükli (12 nädala) jooksul. <u>Pärast plaatinapõhist keemiaravi:</u> 1500 mg durvalumabi iga 4 nädala järel ja histoloogiapõhine säilitusravi pemetrekseediga^c iga 4 nädala järel. Viies IMJUDO 75 mg annus^{d,e} tuleb manustada 16. nädalal koos durvalumabi 6. annusega.	Kuni maksimaalselt 5 annust. Patsiendid võivad saada vähem kui viis annust IMJUDOt kombinatsioonis 1500 mg durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga juhul, kui tekib haiguse progressioon või vastuvõetamatu toksilisus.

^a HCC patsientidel kehakaaluga 40 kg või vähem peab IMJUDO annustamine põhinema kehakaalul: 4 mg/kg IMJUDOt kuni kehakaalu suurenemiseni üle 40 kg. Patsientidel kehakaaluga 30 kg või vähem peab durvalumabi annustamine põhinema kehakaalul: 20 mg/kg durvalumabi kuni kehakaalu suurenemiseni üle 30 kg.

^b Metastaatilise NSCLC-ga patsientidel kehakaaluga 34 kg või vähem peab tremelimumabi annustamine põhinema kehakaalul: 1 mg/kg IMJUDOt kuni kehakaalu suurenemiseni üle 34 kg. Patsientidel kehakaaluga 30 kg või vähem peab durvalumabi annustamine põhinema kehakaalul: 20 mg/kg durvalumabi kuni kehakaalu suurenemiseni üle 30 kg.

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

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

^e Kui patsiendid saavad vähem kui 4 tsükli plaatinapõhist keemiaravi, tuleb IMJUDO ülejäänud tsüklid (kuni kokku 5) manustada koos durvalumabiga plaatinapõhise keemiaravi järgses faasis.

Annuse suurendamine või vähendamine ei ole soovitatav IMJUDO ja durvalumabi kombinatsioonravi ajal. Tulenevalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest võib olla vajalik ravi edasilükkamine või lõpetamine.

Immuunvahendatud kõrvaltoimete käsitlemise soovitusi on kirjeldatud tabelis 2 (täiendavad ravisoovitused, jälgimise ja hindamise teave vt lõik 4.4). Lugege ka durvalumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Tabel 2. Ravimuudatused IMJUDO kasutamisel kombinatsioonis durvalumabiga

Kõrvaltoimed	Raskusaste ^a	Ravimuudatus
Immuunvahendatud pneumoniit/interstitsiaalne kopsuhaigus	2. aste	Lükata annus edasi ^b
	3. või 4. aste	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunvahendatud hepatiit	ALAT või ASAT > 3...≤ 5 x ULN või üldbilirubiin > 1,5...≤ 3 x ULN	Lükata annus edasi ^b
	ALAT või ASAT > 5...≤ 10 x ULN	Lükata edasi durvalumabi manustamine ja lõpetada alaliselt ravi IMJUDOga (kui on kohaldatav)
	Samaaegselt ALAT või ASAT > 3 x ULN ja üldbilirubiin > 2 x ULN ^c	Lõpetada ravi alaliselt
	ALAT või ASAT > 10 x ULN või üldbilirubiin > 3 x ULN	
Immuunvahendatud hepatiit HCC korral (või sekundaarse maksa haaratuse korral normist hälbivate algtaseme väärtustega) ^d	ALAT või ASAT > 2,5...≤ 5 x algtaseme väärtus ja ≤ 20 x ULN	Lükata annus edasi ^b
	ALAT või ASAT > 5...7 x algtaseme väärtus ja ≤ 20 x ULN või samaaegselt ALAT või ASAT 2,5...5 x algtaseme väärtus ja ≤ 20 x ULN ning üldbilirubiin > 1,5...< 2 x ULN ^c	Lükata edasi durvalumabi manustamine ja lõpetada alaliselt ravi IMJUDOga (kui on kohaldatav)
	ALAT või ASAT > 7 x algtaseme väärtus või > 20 x ULN, ükskõik kumb tekib esimesena, või bilirubiin > 3 x ULN	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunvahendatud koliit või kõhulahtisus	2. aste	Lükata annus edasi ^b
	3. või 4. aste	Lõpetada ravi alaliselt ^e

Kõrvaltoimed	Raskusaste ^a	Ravimuudatus
Sooleperforatsioon	MIS TAHES aste	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunvahendatud hüpertüreoos, türeoidiit	2. kuni 4. aste	Lükata annus edasi kuni kliiniliselt stabiilse seisundi saavutamiseni
Immuunvahendatud hüpötüreoos	2. kuni 4. aste	Muudatused pole vajalikud
Immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus, hüpofüsiit/hüpopituitarism	2. kuni 4. aste	Lükata annus edasi kuni kliiniliselt stabiilse seisundi saavutamiseni
Immuunvahendatud 1. tüüpi suhkurtõbi	2. kuni 4. aste	Muudatused pole vajalikud
Immuunvahendatud nefriit	2. aste seerumi kreatiniinisaldusega > 1,5...3 x (ULN või algtaseme väärtus)	Lükata annus edasi ^b
	3. aste seerumi kreatiniinisaldusega > 3 x algtaseme väärtus või > 3...6 x ULN; 4. aste seerumi kreatiniinisaldusega > 6 x ULN	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunvahendatud lööve või dermatiit (sh pemfigoid)	2. aste üle 1 nädala või 3. aste	Lükata annus edasi ^b
	4. aste	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunvahendatud müokardiit	2. kuni 4. aste	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunvahendatud müosiit/polümüosiit/rabdomüolüüs	2. või 3. aste	Lükata annus edasi ^{b,f}
	4. aste	Lõpetada ravi alaliselt
Infusiooniga seotud reaktsioonid	1. või 2. aste	Katkestada infusioon või aeglustada infusioonikiirust
	3. või 4. aste	Lõpetada ravi alaliselt

Kõrvaltoimed	Raskusaste ^a	Ravimuudatus
Immuunvahendatud raskekujuline müasteenia	2. kuni 4. aste	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunvahendatud transversaalmyeliit	Mis tahes aste	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunvahendatud meningiit	2. aste	Lükata annus edasi ^b
	3. või 4. aste	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunvahendatud entsefaliit	2. kuni 4. aste	Lõpetada ravi alaliselt
Immuunvahendatud Guillain-Barré sündroom	2. kuni 4. aste	Lõpetada ravi alaliselt
Muud immuunvahendatud kõrvaltoimed ^g	2. või 3. aste	Lükata annus edasi ^b
	4. aste	Lõpetada ravi alaliselt
Mitte-immuunvahendatud kõrvaltoimed	2. või 3. aste	Lükata annus edasi kuni ≤ 1 . astme või algtaseme saavutamiseni
	4. aste	Lõpetada ravi alaliselt ^h

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

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

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

^d Kui ASAT või ALAT algtaseme väärtus on maksa haaratusega patsientidel $\leq$ ULN, lükata edasi või lõpetada alaliselt ravi durvalumabiga soovitude põhjal, mis kehtivad hepatiidi puhul ilma maksa haaratusega.

^e 3. astme puhul lõpetada alaliselt ravi IMJUDOga, kuid pärast kõrvaltoime taandumist võib jätkata ravi durvalumabiga.

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

^g Hõlmab immuuntrombotsütopeeniat, pankreatiiti, mittenakkuslikku tsüstiiti, immuunvahendatud artriiti, uveiti ja reumaatilist polümüalgia.

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

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Andmeid 75-aastaste ja vanemate metastaatilise NSCLC-ga patsientide kohta on piiratud hulgal (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole IMJUDO annuse kohandamine soovitatav. Raske neerukahjustusega patsientidelt saadud andmeid on liiga piiratud hulgal, et teha järeldusi nende patsientide kohta (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole IMJUDO annuse kohandamine soovitatav. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole IMJUDO kasutamist uuritud (vt lõik 5.2).

Lapsed

IMJUDO ohutus ja efektiivsus lastel ja nooruktel vanuses alla 18 eluaastat ei ole tõestatud HCC ja NSCLC puhul. Andmed puuduvad. Väljaspool registreeritud näidustusi on IMJUDO't kombinatsioonis durvalumabiga uuritud neuroblastoomi, soliidtuumori ja sarkoomiga lastel vanuses 1...17 aastat, kuid uuringu tulemused ei võimaldanud teha järeldust, et sellisest kasutusest saadav kasu kaalub üles riskid. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

IMJUDO on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks, pärast lahjendamist manustatakse seda intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul (vt lõik 6.6).

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

IMJUDO kombinatsioonis durvalumabiga

Kaugelearenenud või uHCC korral, kui IMJUDOt manustatakse kombinatsioonis durvalumabiga, manustage samal päeval IMJUDOt eraldi intravenoosse infusioonina enne durvalumabi manustamist. Teavet durvalumabi manustamise kohta lugege vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

IMJUDO kombinatsioonis durvalumabi ja platinapõhise keemiaraviga

NSCLC korral, kui IMJUDOt manustatakse koos durvalumabi ja platinapõhise keemiaraviga, tuleb IMJUDO manustada esimesena, millele järgneb durvalumabi ja seejärel platinapõhise keemiaravi manustamine samal annustamispäeval.

Kui IMJUDOt manustatakse viienda annusena kombinatsioonis durvalumabi ja pemetrekseedi säilitusraviga 16. nädalal, tuleb IMJUDO manustada esimesena, millele järgneb durvalumabi ja seejärel pemetrekseedi säilitusravi manustamine samal annustamispäeval.

IMJUDOt, durvalumabi ja platinapõhist keemiaravi manustatakse eraldi intravenoossete infusioonidena. IMJUDOt ja durvalumabi manustatakse mõlemat 1 tunni jooksul. Platinapõhise keemiaravi puhul lugege teavet manustamise kohta vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest. Pemetrekseedi säilitusravi puhul lugege teavet manustamise kohta vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest. Iga infusiooni puhul tuleb kasutada eraldi infusioonikotte ja filtreid.

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi muutmise soovitusel vt tabel 2 lõigus 4.2. Immuunvahendatud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb läbi viia piisav hindamine, et kinnitada etioloogia või välistada muud tekkepõhjused. Sõltuvalt kõrvaltoime raskusastmest tuleb IMJUDO ja durvalumabi kombinatsiooni manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroidide. Pärast kõrvaltoime taandumist raskusastmeni ≤ 1 tuleb alustada kortikosteroidi annuse järk-järgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul. Seisundi halvenemise või mitteparanemise korral tuleb kaaluda kortikosteroidide annuse suurendamist ja/või täiendavate süsteemsete immunosupressantide kasutamist.

Jälgitavus

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

Immuunvahendatud pneumoniit

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga või kombinatsioonis durvalumabi ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud pneumoniiti või interstitsiaalset kopsuhaigust, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Pneumoniidi kahtluse korral tuleb teha kinnitav radioloogiline uuring ning välistada muud infektsioossed ja haigusega seotud põhjused ning ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele. 2. astme juhtude puhul tuleb alustada ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine. 3. või 4 astme juhtude puhul tuleb alustada ravi metüülprednisolooni või selle ekvivalendiga annuses 2...4 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine.

Immuunvahendatud hepatiit

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga või kombinatsioonis durvalumabi ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hepatiiti, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist ja enne iga järgnevat infusiooni tuleb kontrollidaalaniini aminotransferaasi, aspartaadi aminotransferaasi, üldbilirubiini ja aluselise fosfataasi sisaldust. Kliinilise hindamise põhjal tuleb kaaluda täiendavat jälgimist. Immuunvahendatud hepatiiti tuleb ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele. Kõigi raskusastmete puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine.

Immuunvahendatud koliit

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga või kombinatsioonis durvalumabi ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud koliiti või kõhulahtisust, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga saanud patsientidel on teatatud sooleperforatsioonist ja jämesoole perforatsioonist. Patsiente tuleb jälgida koliidi/kõhulahtisuse ja sooleperforatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele. 2. kuni 4. astme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine. MIS TAHES raskusastme sooleperforatsiooni kahtluse korral tuleb viivitamatult konsulteerida kirurgiga.

Immuunvahendatud endokrinopaatiaid

Immuunvahendatud hüpotüreooos, hüpertüreooos ja türeoidiit

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga või kombinatsioonis durvalumabi ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hüpotüreooosi, hüpertüreooosi ja türeoidiiti, kusjuures hüpotüreooos võib järgneda hüpertüreooosile (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb enne ravi ja regulaarselt ravi ajal ning kliinilisest hindamisest tuleneva näidustuse korral jälgida kõrvalekallete suhtes kilpnäärme funktsiooni testides. Immuunvahendatud hüpotüreooosi, hüpertüreooosi ja türeoidiiti tuleb ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele. 2. kuni 4. astme immuunvahendatud hüpotüreooosi korral alustada kilpnäärme hormoonasendusravi lähtuvalt kliinilisest vajadusest. 2. kuni 4. astme immuunvahendatud hüpotüreooosi/türeoidiidi korral võib rakendada sümptomaatilist ravi.

Immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga või kombinatsioonis durvalumabi ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud neerupealiste puudulikkust (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise neerupealiste puudulikkuse korral tuleb patsiente ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele. 2. kuni 4. astme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine, ning kliinilise vajaduse korral kasutada hormoonasendusravi.

Immuunvahendatud 1. tüüpi suhkurtõbi

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga või kombinatsioonis durvalumabi ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud 1. tüüpi suhkurtõbe, mis võib esmalt avalduda diabeetilise ketoatsidoosina, mis võib lõppeda surmaga, kui seda ei avastata varakult (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida 1. tüüpi suhkurtõve kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise 1. tüüpi suhkurtõve korral tuleb patsiente ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele. 2. kuni 4. astme puhul võib kliinilise vajaduse korral alustada insuliinravi.

Immuunvahendatud hüpofüsiit/hüpopituitarism

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga või kombinatsioonis durvalumabi ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hüpofüsiiti või hüpopituitarismi (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüpofüsiidi või hüpopituitarismi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise hüpofüsiidi või hüpopituitarismi korral tuleb patsiente ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele. 2. kuni 4. astme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine, ning kliinilise vajaduse korral kasutada hormoonasendusravi.

Immuunvahendatud nefriit

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga või kombinatsioonis durvalumabi ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud nefriiti, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb enne ravi ja regulaarselt ravi ajal jälgida kõrvalekallete suhtes neerufunktsiooni testides ning ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele. 2. kuni 4. astme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine.

Immuunvahendatud lööve

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga või kombinatsioonis durvalumabi ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud löövet või dermatiiti (sealhulgas pemfigoidi), mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega ja millel puudub muu

selge etioloogia (vt lõik 4.8). PD-1 ja CTLA-4 inhibiitoritega ravitud patsientidel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhtudest. Patsiente tuleb jälgida lööbe või dermatiidi nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele. Üle 1 nädala püsinud 2. astme puhul või 3. ja 4. astme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine.

Immuunvahendatud müokardiit

Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga või kombinatsioonis durvalumabi ja keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud müokardiiti, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida immuunvahendatud müokardiidi nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele. 2. kuni 4. astme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 2...4 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine. Kui 2...3 päeva jooksul ei ole kortikosteroidravist hoolimata paranemist ilmnenud, tuleb kohe alustada täiendavat immunosupressiivset ravi. Pärast kõrvaltoime taandumist (0-aste) tuleb alustada kortikosteroidi annuse järk-järgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul.

Immuunvahendatud pankreatiit

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

Muud immuunvahendatud kõrvaltoimed

Arvestades tremelimumabi ja durvalumabi kombinatsiooni toimemehhanismi, võivad tekkida muud võimalikud immuunvahendatud kõrvaltoimed. Tremelimumabi ja durvalumabi kombinatsiooniga või tremelimumabi, durvalumabi ja keemiaravi kombinatsiooniga ravitud patsientidel on täheldatud järgmisi immuunvahendatud kõrvaltoimeid: raskekujuline müasteenia, transversaalmyeliit, müosiit, polümüosiit, rabdomüolüüs, meningiit, entsefaliit, Guillain-Barré sündroom, immuuntrombotsütopeenia, mittenakkuslik tsüstiit, immuunvahendatud artriit, uveiid ja reumaatiline polümüalgia (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele. 2. kuni 4. astme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Patsiente tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes. Tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga saanud patsientidel on teatatud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Infusiooniga seotud reaktsioone tuleb ravida vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele. 1. või 2. astme puhul võib kaaluda premedikatsooni kasutamist järgnevate infusioonireaktsioonide ennetamiseks. 3. või 4. astme puhul tuleb raskeid infusiooniga seotud reaktsioone ravida vastavalt raviasutuse tavapraktikale, asjaomastele kliinilistele ravijuhenditele ja/või erialaselt suunistele.

Haiguspetsiifiline ettevaatusabinõu

Metastaatiline NSCLC

Eakate patsientide (≥ 65 -aastased) kohta, keda ravitakse tremelimumabiga koos durvalumabi ja platinapõhise keemiaraviga, on vähe andmeid (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Soovitav on põhjalikult kaaluda selle raviskeemi oodatavat kasu ja võimalikke riske individuaalsel patsiendil.

Kliinilistesse uuringutesse mittekaasatud patsiendid

Kaugelearenenud või mitteresetseeritav HCC

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud järgmiste seisunditega patsiente: Child-Pugh skoor B või C, portaalveeni tromboos, tehtud maksasiirdamine, ravile allumatu hüpertensioon, anamneesis või praegu esinevad ajumetastaasid, seljaaju kompressioon, viirusliku B- ja C-hepatiidi kaasinfektsioon, aktiivne või varasemalt dokumenteeritud seedetrakti verejooks 12 kuu jooksul, mittefarmakoloogilist sekkumist vajanud astsiit 6 kuu jooksul, hepaatiline entsefalopaatia 12 kuu jooksul enne ravi alustamist, aktiivne või varasemalt dokumenteeritud autoimmuun- või põletikuline haigus. Andmete puudumisel tuleb tremelimumabi nendel patsientidel kasutada ettevaatusega, kaaludes põhjalikult individuaalsel patsiendil oodatavat kasu ja võimalikke riske.

Metastaatiline NSCLC

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

Naatriumisaldus

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon

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

Rasedus

Tremelimumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Tulenevalt toimemehhanismist ja inimese IgG2 platsentaarbarjääri läbimisest võib tremelimumab rasedale manustatuna mõjutada raseduse säilimist ja põhjustada lootekahjustust. Loomuuringud ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktsoonitoksilisusele (vt lõik 5.3). IMJUDO ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast viimast annust.

Imetamine

Puuduvad andmed tremelimumabi sisalduse kohta rinnapiimas, imendumise ja mõju kohta rinnaga toidetavale imikule või toime kohta rinnapiima produktsioonile. Inimese IgG2 eritub teadaolevalt rinnapiima. Ei saa välistada ohtu rinnaga toidetavale lapsele. IMJUDO ravi ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast viimast annust tuleb rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

IMJUDO kombinatsioonis durvalumabiga

Tremelimumab 300 mg üksikannuse ohutus kombinatsioonis durvalumabiga põhineb uuringus HIMALAYA ja ühes teises HCC patsientidel läbi viidud uuringus (uuring 22) osalenud 462-lt HCC patsiendilt saadud koondandmetel (HCC andmekogu). Kõige sagedamad (> 10%) kõrvaltoimed olid lööve (32,5%), kihelus (25,5%), kõhulahtisus (25,3%), kõhuvalu (19,7%), aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (18,0%), pürektsia (13,9%), hüpotüreos (13,0%), kõha/produktiivne kõha (10,8%) ja perifeersed tursed (10,4%) (vt tabel 3).

Kõige sagedamad (> 3%) tõsised kõrvaltoimed (NCI CTCAE ≥ 3 . aste) olid aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (8,9%), lipaasisisalduse suurenemine (7,1%), amülaasisisalduse suurenemine (4,3%) ja kõhulahtisus (3,9%).

Kõige sagedamad (> 2%) tõsised kõrvaltoimed olid koliit (2,6%), kõhulahtisus (2,4%) ja pneumoonia (2,2%).

Kõrvaltoimete tõttu lõpetati uuringuravi 6,5%-l patsientidest. Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid hepatiit (1,5%) ja aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (1,3%).

IMJUDO kombinatsioonis durvalumabi ja keemiaraviga

Tremelimumabi ohutus kombinatsioonis durvalumabi ja keemiaraviga põhineb 330-lt metastaatilise NSCLC-ga patsiendilt saadud andmetel. Kõige sagedamad (> 10%) kõrvaltoimed olid aneemia (49,7%), iiveldus (41,5%), neutropeenia (41,2%), väsimus (36,1%), lööve (25,8%), vähenenud söögiisu (28,2%), trombotsütopeenia (24,5%), kõhulahtisus (21,5%), leukopeenia (19,4%), kõhukinnisus (19,1%), oksendamine (18,2%), aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi

aktiivsuse suurenemine (17,6%), palavik (16,1%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (15,5%), pneumoonia (14,8%), hüpotüreos (13,3%), artralgia (12,4%), köha/produktiivne köha (12,1%) ja kihelus (10,9%).

Kõige sagedamad (> 3%) rasked kõrvaltoimed (NCI CTCAE $\geq$ 3. aste) olid neutropeenid (23,9%), aneemia (20,6%), pneumoonia (9,4%), trombotsütopeenia (8,2%), leukopeenia (5,5%), väsimus (5,2%), lipaasisalduse suurenemine (3,9%) ja amülaasisalduse suurenemine (3,6%).

Kõige sagedamad (> 2%) tõsised kõrvaltoimed olid pneumoonia (11,5%), aneemia (5,5%), trombotsütopeenia (3%), koliit (2,4%), kõhulahtisus (2,4%), pürekia (2,4%) ja febriilne neutropeenia (2,1%).

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

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

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Kui ei ole teisiti märgitud, on tabelis 3 toodud kõrvaltoimete esinemissagedus patsientidel, keda raviti 300 mg tremelimumabi ja durvalumabi kombinatsiooniga (462 HCC patsiendi põhine andmekogu) ja IMJUDOga kombinatsioonis durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga uuringus POSEIDON, kus tremelimumabi sai 330 patsienti. Uuringus POSEIDON said patsiendid ravi tremelimumabiga mediaanselt 20 nädala jooksul.

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

Tabel 3. Kõrvaltoimed patsientidel, keda raviti tremelimumabi ja durvalumabi kombinatsiooniga

	75 mg tremelimumab kombinatsioonis durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga			300 mg tremelimumab kombinatsioonis durvalumabiga		
	Mis tahes aste (%)	3. kuni 4. aste (%)		Mis tahes aste (%)	3. kuni 4. aste (%)	
Infektsioonid ja infestatsioonid						
Ülemiste hingamisteede infektsioonid ^a	Väga sage	15,5	0,6	Sage	8,4	0
Pneumoonia ^b	Väga sage	14,8	7,3	Sage	4,3	1,3
Gripp	Sage	3,3	0	Sage	2,2	0
Suuõõne kandidiaas	Sage	2,4	0,3	Aeg-ajalt	0,6	0
Hammaste ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid ^c	Aeg-ajalt	0,6	0,3	Sage	1,3	0
Vere ja lümfisüsteemi häired						
Aneemia ^d	Väga sage	49,7	20,6			
Neutropeenid ^{d,e}	Väga sage	41,2	23,9			

	75 mg tremelimumab kombinatsioonis durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga			300 mg tremelimumab kombinatsioonis durvalumabiga		
	Mis tahes aste (%)		3. kuni 4. aste (%)	Mis tahes aste (%)		3. kuni 4. aste (%)
Trombotsütopeenia ^{d,f}	Väga sage	24,5	8,2			
Leukopeenia ^{d,g}	Väga sage	19,4	5,5			
Febrilne neutropeenia ^d	Sage	3,0	2,1			
Pantsütopeenia ^d	Sage	1,8	0,6			
Immuun- trombotsütopeenia	Aeg-ajalt	0,3	0	Aeg-ajalt ^h	0,3	0
Endokriinsüsteemi häired						
Hüpotüreos ⁱ	Väga sage	13,3	0	Väga sage	13,0	0
Hüpertüreos ^j	Sage	6,7	0	Sage	9,5	0,2
Neerupealiste puudulikkus	Sage	2,1	0,6	Sage	1,3	0,2
Hüpopituitarism/ hüpofüsiit	Sage	1,5	0,3	Aeg-ajalt	0,9	0
Türeoidiit ^k	Sage	1,2	0	Sage	1,7	0
Magediabeet	Aeg-ajalt	0,3	0,3	Harv ^l	<0,1	0
1. tüüpi suhkurtõbi	Aeg-ajalt	0,3	0,3	Aeg-ajalt ^l	0,3	<0,1
Silma kahjustused						
Uveiid	Aeg-ajalt	0,3	0	Harv ^l	<0,1	0
Ainevahetus- ja toitumishäired						
Vähenenud söögiisu ^d	Väga sage	28,2	1,5			
Närvisüsteemi häired						
Perifeerne neuropaatia ^{d,m}	Sage	6,4	0			
Entsefaliit ⁿ	Aeg-ajalt	0,6	0,6	Harv ^l	<0,1	0
Raskekujuline müasteenia	Harv ^o	<0,1	<0,1	Aeg-ajalt	0,4	0
Guillain-Barré sündroom	Harv ^p	<0,1	0	Harv ^p	<0,1	0
Meningiit	Harv ^o	0,1	0	Aeg-ajalt	0,2	0,2
Transversaalmüeliit ^q	Pole teada	-	-	Pole teada	-	-
Südame häired						
Müokardiit ^r	Aeg-ajalt	0,3	0	Aeg-ajalt	0,4	0
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired						
Köha/produktiivne köha	Väga sage	12,1	0	Väga sage	10,8	0,2
Pneumoniit ^s	Sage	4,2	1,2	Sage	2,4	0,2
Düsfoonia	Sage	2,4	0	Aeg-ajalt	0,9	0
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Aeg-ajalt	0,6	0	Aeg-ajalt	0,2	0
Seedetrakti häired						
Iiveldus ^d	Väga sage	41,5	1,8			
Kõhulahtisus	Väga sage	21,5	1,5	Väga sage	25,3	3,9
Kõhukinnisus ^d	Väga sage	19,1	0			
Oksendamine ^d	Väga sage	18,2	1,2			
Stomatiit ^{d,t}	Sage	9,7	0			
Amülaasisisalduse suurenemine	Sage ^o	8,5	3,6	Sage	8,9	4,3
Kõhuvalu ^u	Sage	7,3	0	Väga sage	19,7	2,2

	75 mg tremelimumab kombinatsioonis durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga			300 mg tremelimumab kombinatsioonis durvalumabiga		
	Mis tahes aste (%)		3. kuni 4. aste (%)	Mis tahes aste (%)		3. kuni 4. aste (%)
Lipaasisalduse suurenemine	Sage ^o	6,4	3,9	Sage	10,0	7,1
Koliit ^v	Sage	5,5	2,1	Sage	3,5	2,6
Pankreatiit ^w	Sage	2,1	0,3	Sage	1,3	0,6
Sooleperforatsioon	Harv ^p	<0,1	<0,1	Harv ^p	<0,1	<0,1
Jämeoole perforatsioon	Aeg-ajalt ^p	0,1	<0,1	Aeg-ajalt ^p	0,1	<0,1
Tsöliaakia	Harv ^p	0,03	0,03	Harv ^p	0,03	0,03
Maksa ja sapiteede häired						
Aspartaadi aminotransferaasi/ alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^x	Väga sage	17,6	2,1	Väga sage	18,0	8,9
Hepatiit ^y	Sage	3,9	0,9	Sage	5,0	1,7
Naha ja nahaaluskoe kahjustused						
Alopeetsia ^d	Väga sage	10,0	0			
Lööve ^z	Väga sage	25,8	1,5	Väga sage	32,5	3,0
Kihelus	Väga sage	10,9	0	Väga sage	25,5	0
Dermatiit ^{aa}	Aeg-ajalt	0,6	0	Sage	1,3	0
Öine higistamine	Aeg-ajalt	0,6	0	Sage	1,3	0
Pemfigoid	Aeg-ajalt	0,3	0,3	Aeg-ajalt	0,2	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused						
Artralgia	Väga sage	12,4	0,3			
Müalgia	Sage	4,2	0	Sage	3,5	0,2
Müosiit ^{bb}	Aeg-ajalt	0,3	0,3	Aeg-ajalt	0,6	0,2
Polümüosiit ^{bb}	Aeg-ajalt	0,3	0,3	Aeg-ajalt	0,2	0,2
Immuunvahendatud artriit	Aeg-ajalt ^o	0,2	0	Aeg-ajalt	0,6	0
Reumaatiline polümüalgia	Pole teada ^{cc}	-	-	Aeg-ajalt	0,6	0,2
Neerude ja kuseteede häired						
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	6,4	0,3	Sage	4,5	0,4
Düsuuria	Sage	1,5	0	Sage	1,5	0
Nefriit ^{dd}	Aeg-ajalt	0,6	0	Aeg-ajalt	0,6	0,4
Mittenakkuslik tsüstiit	Aeg-ajalt	0,3	0	Harv ^l	<0,1	0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid						
Väsimus ^d	Väga sage	36,1	5,2			
Pürekia	Väga sage	16,1	0	Väga sage	13,9	0,2
Perifeersed tursed ^{ee}	Sage	8,5	0	Väga sage	10,4	0,4
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused						
Infusiooniga seotud reaktsioon ^{ff}	Sage	3,9	0,3	Sage	1,3	0

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

^b Sealhulgas *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia, pneumoonia ja bakteriaalne pneumoonia.

- ^c Sealhulgas parodontiit, pulpiit, hambaabstsess ja hambainfektsioon.
- ^d Kõrvaltoime kehtib ainult keemiaravi kõrvaltoimete kohta uuringus POSEIDON.
- ^e Sealhulgas neutropeenia ja neutrofiilide arvu vähenemine.
- ^f Sealhulgas trombotsüütide arvu vähenemine ja trombotsütopeenia.
- ^g Sealhulgas leukopeenia ja vere valgeliblede arvu vähenemine.
- ^h Teatatud uuringutes väljaspool HCC andmekogu. Esinemissagedus põhineb uuringul POSEIDON.
- ⁱ Sealhulgas kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres, hüpötüreosis ja immuunvahendatud hüpötüreosis.
- ^j Sealhulgas kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse vähenemine veres ja hüpertüreosis.
- ^k Sealhulgas autoimmuunne türeoidiit, immuunvahendatud türeoidiit, türeoidiit ja alaäge türeoidiit.
- ^l Teatatud uuringutes väljaspool HCC andmekogu. Esinemissagedus põhineb tremelimumabi ja durvalumabi kombinatsiooniga ravitud patsientide koondandmetel.
- ^m Sealhulgas perifeerne neuropaatia, paresteesia ja perifeerne sensoorne neuropaatia.
- ⁿ Sealhulgas entsefaliit ja autoimmuunne entsefaliit.
- ^o Kõrvaltoimet ei täheldatud uuringus POSEIDON. Esinemissagedus põhineb tremelimumabi ja durvalumabi kombinatsiooniga ravitud patsientide koondandmetel.
- ^p Kõrvaltoimet ei täheldatud uuringus POSEIDON ega HCC andmekogus. Esinemissagedus põhineb tremelimumabi ja durvalumabi kombinatsiooniga ravitud patsientide koondandmetel.
- ^q Teatatud uuringutes väljaspool POSEIDON uuringut ja HCC andmekogu.
- ^r Sealhulgas autoimmuunne müokardiit.
- ^s Sealhulgas immuunvahendatud pneumoniit ja pneumoniit.
- ^t Sealhulgas limaskestapõletik ja stomatiit.
- ^u Sealhulgas kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja küljevalu.
- ^v Sealhulgas koliit, enteriit ja enterokoliit.
- ^w Sealhulgas autoimmuunne pankreatiit, pankreatiit ja äge pankreatiit.
- ^x Sealhulgasalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine.
- ^y Sealhulgas autoimmuunne hepatiit, hepatiit, maksarakkude kahjustus, hepatotoksilisus, äge hepatiit ja immuunvahendatud hepatiit.
- ^z Sealhulgas ekseem, erüteem, lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, kihelev lööve ja pustuloosne lööve.
- ^{aa} Sealhulgas dermatiit ja immuunvahendatud dermatiit.
- ^{bb} Sisaldab rabdomüolüüsi, müosiiti ja polümüosiiti.
- ^{cc} Kõrvaltoimet ei täheldatud uuringus POSEIDON, kuid seda täheldati patsientidel, keda raviti tremelimumabi ja durvalumabi kombinatsiooniga kliinilistes uuringutes väljaspool POSEIDON uuringu andmebaasi.
- ^{dd} Sealhulgas autoimmuunne nefriit ja immuunvahendatud nefriit.
- ^{ee} Sealhulgas perifeerne ödeem ja perifeersed tursed.
- ^{ff} Sealhulgas infusiooniga seotud reaktsioon ja urtikaaria.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tremelimumab põhjustab immuunvahendatud kõrvaltoimeid. Enamik neist, kaasa arvatud tõsised kõrvaltoimed, taandusid pärast sobiva meditsiinilise ravi alustamist või ravi lõpetamist tremelimumabiga. Andmed allpool toodud immuunvahendatud kõrvaltoimete kohta põhinevad 2280 patsiendi andmetel üheksast mitme kasvajatüübi uuringust, kes said tremelimumabi 75 mg iga 4 nädala järel või 1 mg/kg iga 4 nädala järel kombinatsioonis durvalumabiga annuses 1500 mg iga 4 nädala järel, 20 mg/kg iga 4 nädala järel või 10 mg/kg iga 2 nädala järel. See kombineeritud ohutusandmebaas ei hõlma uuringut POSEIDON (ja patsiente, keda raviti tremelimumabiga kombinatsioonis durvalumabi ja platinapõhise keemiaraviga). Üksikasjalik teave oluliste kõrvaltoimete kohta tremelimumabi kasutamisel kombinatsioonis durvalumabi ja platinapõhise keemiaraviga on esitatud juhul, kui täheldati kliiniliselt olulisi erinevusi võrreldes tremelimumabi ja durvalumabi kombinatsiooni kasutamisega.

Järgnevalt on lisaks toodud teave oluliste kõrvaltoimete kohta 300 mg tremelimumabi ja durvalumabi kombinatsiooni kasutamisel HCC patsientidel (n = 462).

Juhised nende kõrvaltoimete käsitlemiseks on toodud lõigus 4.4.

Immuunvahendatud pneumoniit

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (n=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud pneumoniit 86 patsiendil (3,8%), sealhulgas 3. aste 30 patsiendil (1,3%), 4. aste 1 patsiendil (< 0,1%) ja 5. aste (surmlõppega) 7 patsiendil (0,3%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 57 päeva (vahemik: 8...912 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 79 patsienti 86-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Seitse patsienti said ka teisi immunosupressante. Ravi lõpetati 39 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 51 patsiendil.

HCC andmekogu (n=462) põhjal tekkis immuunvahendatud pneumoniit 6 patsiendil (1,3%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (0,2%) ja 5. aste (surmlõppega) 1 patsiendil (0,2%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 29 päeva (vahemik: 5...774 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 5 patsienti 6-st suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Üks patsient sai ka teisi immunosupressante. Ravi lõpetati 2 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 3 patsiendil.

Immuunvahendatud hepatiit

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (n=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud hepatiit 80 patsiendil (3,5%), sealhulgas 3. aste 48 patsiendil (2,1%), 4. aste 8 patsiendil (0,4%) ja 5. aste (surmlõppega) 2 patsiendil (< 0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 36 päeva (vahemik: 1...533 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 68 patsienti 80-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kaheksa patsienti said ka teisi immunosupressante. Ravi lõpetati 27 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 47 patsiendil.

HCC andmekogu (n=462) põhjal tekkis immuunvahendatud hepatiit 34 patsiendil (7,4%), sealhulgas 3. aste 20 patsiendil (4,3%), 4. aste 1 patsiendil (0,2%) ja 5. aste (surmlõppega) 3 patsiendil (0,6%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 29 päeva (vahemik: 13...313 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 32 patsienti 34-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Üheksa patsienti said ka teisi immunosupressante. Ravi lõpetati 20 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 13 patsiendil.

Immuunvahendatud koliit

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (n=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud koliit või kõhulahtisus 167 patsiendil (7,3%), sealhulgas 3. aste 76 patsiendil (3,3%) ja 4. aste 3 patsiendil (0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 57 päeva (vahemik: 3...906 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 151 patsienti 167-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kakskümmend kaks patsienti said ka teisi immunosupressante. Ravi lõpetati 54 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 141 patsiendil.

HCC andmekogu (n=462) põhjal tekkis immuunvahendatud koliit või kõhulahtisus 31 patsiendil (6,7%), sealhulgas 3. aste 17 patsiendil (3,7%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 23 päeva (vahemik: 2...479 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 28 patsienti 31-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Neli patsienti said ka teisi immunosupressante. Ravi lõpetati 5 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 29 patsiendil.

Muudes kui HCC uuringutes on tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga saanud patsientidel teatatud sooleperforatsiooni tekkest (harv).

Immuunvahendatud endokrinopaatiad

Immuunvahendatud hüpötüreos

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (n=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud hüpötüreos 209 patsiendil (9,2%), sealhulgas 3. aste 6 patsiendil (0,3%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 85 päeva (vahemik: 1...624 päeva). Kolmteist patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 8 patsienti 13-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi lõpetati 3 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 52 patsiendil. 25 patsiendil eelnes immuunvahendatud hüpötüreosile immuunvahendatud hüpertüreos ja 2 patsiendil immuunvahendatud türeoidiit.

HCC andmekogu (n=462) põhjal tekkis immuunvahendatud hüpötüreos 46 patsiendil (10,0%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 85 päeva (vahemik: 26...763 päeva). Üks patsient sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kõik patsiendid vajasisid muud ravi, kaasa arvatud hormoonasendusravi. Kõrvaltoime taandus 6 patsiendil. 4 patsiendil eelnes immuunvahendatud hüpötüreosile immuunvahendatud hüpertüreos.

Immuunvahendatud hüpertüreos

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (n=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud hüpertüreos 62 patsiendil (2,7%), sealhulgas 3. aste 5 patsiendil (0,2%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 33 päeva (vahemik: 4...176 päeva). Kaheksateist patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 11 patsienti 18-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Viiskümmend kolm patsienti said muud ravi (tiamasool, karbimasool, propüülitiouratsiil, perkloraat, kaltsiumikanali blokaator või beetablokaator). Üks patsient lõpetas ravi hüpertüreosi tõttu. Kõrvaltoime taandus 47 patsiendil.

HCC andmekogu (n=462) põhjal tekkis immuunvahendatud hüpertüreos 21 patsiendil (4,5%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (0,2%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 30 päeva (vahemik: 13...60 päeva). Neli patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja kõik neli patsienti said suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kakskümmend patsienti said muud ravi (tiamasool, karbimasool, propüülitiouratsiil, perkloraat, kaltsiumikanali blokaator või beetablokaator). Üks patsient lõpetas ravi hüpertüreosi tõttu. Kõrvaltoime taandus 17 patsiendil.

Immuunvahendatud türeoidiit

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (n=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud türeoidiit 15 patsiendil (0,7%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (< 0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 57 päeva (vahemik: 22...141 päeva). Viis patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 2 patsienti 5-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kolmteist patsienti said muud ravi, sh hormoonasendusravi, tiamasooli, karbimasooli, propüülitiouratsiili, perklorati, kaltsiumikanali blokaatorit või beetablokaatorit. Ükski patsient ei lõpetanud ravi immuunvahendatud türeoidiidi tõttu. Kõrvaltoime taandus 5 patsiendil.

HCC andmekogu (n=462) põhjal tekkis immuunvahendatud türeoidiit 6 patsiendil (1,3%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 56 päeva (vahemik: 7...84 päeva). Kaks patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 1 patsient 2-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kõik patsiendid vajasisid muud ravi, kaasa arvatud hormoonasendusravi. Kõrvaltoime taandus 2 patsiendil.

Immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (n=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus 33 patsiendil (1,4%), sealhulgas 3. aste 16 patsiendil (0,7%) ja 4. aste 1 patsiendil (< 0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 105 päeva (vahemik: 20...428 päeva). Kolmkümmend kaks patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 10 patsienti 32-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi lõpetati ühel patsiendil. Kõrvaltoime taandus 11 patsiendil.

HCC andmekogu (n=462) põhjal tekkis immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus 6 patsiendil (1,3%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (0,2%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 64 päeva (vahemik: 43...504 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 1 patsient 6-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kõrvaltoime taandus 2 patsiendil.

Immuunvahendatud 1. tüüpi suhkurtõbi

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (n=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud 1. tüüpi suhkurtõbi 6 patsiendil (0,3%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (< 0,1%) ja 4. aste 2 patsiendil (< 0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 58 päeva (vahemik: 7...220 päeva). Kõik patsiendid vajasisid insuliini. Ravi lõpetati ühel patsiendil. Kõrvaltoime taandus 1 patsiendil.

Muudes kui HCC uuringutes on tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabiga saanud patsientidel täheldatud immuunvahendatud 1. tüüpi suhkurtõve teket (aeg-ajalt).

Immuunvahendatud hüpofüsiit/hüpopituitarism

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (n=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud hüpofüsiit/hüpopituitarism 16 patsiendil (0,7%), sealhulgas 3. aste 8 patsiendil (0,4%). Juhtude avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 123 päeva (vahemik: 63...388 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 8 patsienti 16-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Neli patsienti vajasisid ka endokriinravi. Ravi lõpetati 2 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 7 patsiendil.

HCC andmekogu (n=462) põhjal tekkis immuunvahendatud hüpofüsiit/hüpopituitarism 5 patsiendil (1,1%). Juhtude avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 149 päeva (vahemik: 27...242 päeva). Neli patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 1 patsient 4-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kolm patsienti vajasisid ka endokriinravi. Kõrvaltoime taandus 2 patsiendil.

Immuunvahendatud nefriit

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (n=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud nefriit 9 patsiendil (0,4%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (< 0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 79 päeva (vahemik: 39...183 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 7 patsienti sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi lõpetati 3 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 5 patsiendil.

HCC andmekogu (n=462) põhjal tekkis immuunvahendatud nefriit 4 patsiendil (0,9%), sealhulgas 3. aste 2 patsiendil (0,4%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 53 päeva (vahemik: 26...242 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 3 patsienti 4-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi lõpetati 2 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 3 patsiendil.

Immuunvahendatud lööve

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (n=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud lööve või dermatiit (kaasa arvatud pemfigoid) 112 patsiendil (4,9%), sealhulgas 3. aste 17 patsiendil (0,7%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 35 päeva (vahemik: 1...778 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 57 patsienti 112-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi lõpetati 10 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 65 patsiendil.

HCC andmekogu (n=462) põhjal tekkis immuunvahendatud lööve või dermatiit (kaasa arvatud pemfigoid) 26 patsiendil (5,6%), sealhulgas 3. aste 9 patsiendil (1,9%) ja 4. aste 1 patsiendil (0,2%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 25 päeva (vahemik: 2...933 päeva). Kõik patsiendid said

süsteemseid kortikosteroide ja 14 patsienti 26-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Üks patsient sai muid immunosupressante. Ravi lõpetati 3 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 19 patsiendil.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Tremelimumabi ja durvalumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (n=2280)põhjal tekkisid infusiooniga seotud reaktsioonid 45 patsiendil (2,0%), sealhulgas 3. aste 2 patsiendil (< 0,1%). 4. või 5. astme juhte ei esinenud.

Laboratoorsed kõrvalekalded

Patsientide seas, kes said uuringus POSEIDON (n=330) tremelimumabi kombinatsioonis durvalumabi ja platinapõhise keemiaraviga, oli patsientide osakaal, kellel toimus uuringueelsega võrreldes laboratoorsete näitajate nihe 3. või 4. astme kõrvalekallete, järgmine:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine 6,2%; aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine 5,2%; vere kreatiniinisalduse suurenemine 4,0%; amülaasisalduse suurenemine 9,4% ja lipaasisalduse suurenemine 13,6%. Patsientide osakaal, kellel TSH muutus algtasemelt ≤ ULN kuni mis tahes astmeni > ULN, oli 24,8%, ja kellel TSH muutus algtasemelt ≥ LLN kuni mis tahes astmeni < LLN, oli 32,9%.

Immuunkontrollpunkti inhibiitorite klassi toimed

Muude immuunkontrollpunkti inhibiitorite kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mis võivad esineda ka durvalumabiga tehtava ravi ajal: pankrease eksokriinne alatalitus.

Immunogeensus

Nagu kõigi terapeutiliste valkude puhul, esineb immunogeensus võimalus. Tremelimumabi immunogeensus põhineb koondandmetel, mis on saadud 2075 patsiendilt, keda raviti 75 mg või 1 mg/kg tremelimumabiga ning kes olid hinnatavad ravimivastaste antikehade (*anti-drug antibodies*, ADA) leiu suhtes. 252 patsiendil (12,1%) oli ravist tingitud ADAde leid positiivne. Tremelimumabi vastased neutraliseerivad antikehad tuvastati 10,0%-l (208/2075) patsientidest. ADAde leid ei mõjutanud tremelimumabi farmakokineetikat ning sellel ei olnud selget mõju ohutusele.

Uuringus HIMALAYA tuvastati 182 patsiendist, keda raviti 300 mg tremelimumabi üksikannusega kombinatsioonis durvalumabiga ning kes olid hinnatavad tremelimumabi vastaste ADAde leiu suhtes, 20 patsiendil (11,0%) ravist tingitud ADAde. Tremelimumabi vastased neutraliseerivad antikehad tuvastati 4,4%-l (8/182) patsientidest. ADAde leiul ei olnud selget mõju farmakokineetikale ega ohutusele.

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

Eakad

75-aastastelt või vanematelt HCC patsientidelt saadud andmeid on piiratud hulgal.

Uuringus POSEIDON, kus patsiente raviti tremelimumabiga kombinatsioonis durvalumabi ja platinapõhise keemiaraviga, täheldati mõningaid erinevusi ohutuses eakate (≥ 65-aastased) ja nooremate patsientide vahel. 75-aastastelt või vanematelt patsientidelt saadud ohutusandmed piirduvad kokku 74 patsiendiga. Tõsiste kõrvaltoimete ja kõrvaltoimete tõttu mis tahes uuringuravi lõpetamise sagedus oli suurem 35-l 75-aastaselt või vanemal patsiendil, keda raviti tremelimumabiga kombinatsioonis durvalumabi ja platinapõhise keemiaraviga (vastavalt 45,7% ja 28,6%), võrreldes

39 patsiendiga vanuses 75 ja enam aastat, kes said ainult platinapõhist keemiaravi (vastavalt 35,9% ja 20,5%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

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

CTLA-4 inhibiitori tremelimumabi ja PD-L1 inhibiitori durvalumabi kombineeritud kasutamisel paraneb kasvjavastane ravivastus metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ja hepatotsellulaarse kartsinoomi korral.

Kliiniline efektiivsus

HCC – uuring HIMALAYA

IMJUDO 300 mg üksikannuse efektiivsust kombinatsioonis durvalumabiga hinnati uuringus HIMALAYA, mis oli randomiseeritud avatud mitmekeskuseline uuring kinnitatud uHCC-ga patsientidel, kes ei olnud saanud eelnevat süsteemset ravi HCC tõttu. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) staadium C või B (mittesobivad lokoregionaalseks raviks) ja Child-Pugh' skoor A.

Uuringusse ei kaasatud järgmiste seisunditega patsiente: ajumetastaasid või anamneesis ajumetastaasid, viirusliku B-hepatiidi ja C-hepatiidi kaasinfektsioon, aktiivne või varasemalt dokumenteeritud seedetrakti verejooks 12 kuu jooksul, mittefarmakoloogilist sekkumist vajanud astsiit 6 kuu jooksul, hepaatiline entsefalopaatia 12 kuu jooksul enne ravi alustamist, aktiivne või varasemalt dokumenteeritud autoimmuun- või põletikuline haigus.

Söögitoru veenilaienditega patsiendid kaasati uuringusse, välja arvatud aktiivse või 12 kuu jooksul enne uuringuga liitumist dokumenteeritud seedetrakti verejooksu puhul.

Randomiseerimine stratifitseeriti makrovaskulaarse invasiooni (MVI) (jah vs. ei), maksahaiguse etioloogia (kinnitatud B-hepatiidi viirus vs. kinnitatud C-hepatiidi viirus vs. muud) ja ECOG sooritusvõime skoori (0 vs. 1) alusel. Uuringus HIMALAYA randomiseeriti 1171 patsienti vahekorras 1:1:1 saama järgmist ravi:

- Durvalumab: 1500 mg durvalumabi iga 4 nädala järel;
- IMJUDO 300 mg üksikannusena + 1500 mg durvalumabi, millele järgnes 1500 mg durvalumabi manustamine iga 4 nädala järel;
- Sorafeniib: 400 mg sorafeniibi kaks korda ööpäevas.

Kasvaja hindamised viidi läbi iga 8 nädala järel esimese 12 kuu jooksul ja pärast seda iga 12 nädala järel. Elulemuse hindamised viidi läbi igakuiselt esimese 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist ja pärast seda iga 2 kuu järel.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*Overall Survival, OS*) võrreldes IMJUDO 300 mg üksikannuse ja durvalumabi kombinatsiooni sorafeniibiga. Teisesed tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (*Progression-Free Survival, PFS*), uurija hinnatud objektiivse ravivastuse määr (*Objective Response Rate, ORR*) ja ravivastuse kestus (*Duration of Response, DoR*) RECIST v1.1 alusel.

Demograafilised ja haiguse alg tunnused olid uuringurühmade vahel hästi tasakaalus. Kogu uuringupopulatsiooni demograafilised alg tunnused olid järgmised: mehed (83,7%), vanus < 65 aastat (50,4%), europiidse rassi esindajad (44,6%), asiaadid (50,7%), mustanahalised või afroameeriklased (1,7%), muu rass (2,3%), ECOG PS 0 (62,6%), Child-Pugh' skoor A (99,5%), makrovaskulaarne invasioon (25,2%), maksaväline levik (53,4%), AFP algväärtus < 400 ng/ml (63,7%), AFP algväärtus ≥ 400 ng/ml (34,5%), viirusetioloogia: B-hepatiit (30,6%), C-hepatiit (27,2%), nakatumata (42,2%), hinnatavad PD-L1 andmed (86,3%), PD-L1 TAP (*Tumour Area Positivity*) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [Ventana PD-L1 (SP263) analüüs].

Tulemused on esitatud tabelis 4 ja joonisel 1.

Tabel 4. Uuringu HIMALAYA efektiivsustulemused IMJUDO 300 mg kasutamisel koos durvalumabiga vs. sorafeniib

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n = 393)	Sorafeniib (n = 389)
Järelkontrolli kestus		
Järelkontrolli mediaan (kuud) ^a	33,2	32,2
OS		
Surmade arv (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
OS-i mediaan (kuud) (95% CI)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)
HR (95% CI)	0,78 (0,66; 0,92)	
p-väärtus ^b	0,0035	
PFS		
Juhtude arv (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
PFS-i mediaan (kuud) (95% CI)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)
HR (95% CI)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
ORR, n (%) ^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Täielik ravivastus, n (%)	12 (3,1)	0
Osaline ravivastus, n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
DoR-i mediaan (kuud)	22,3	18,4

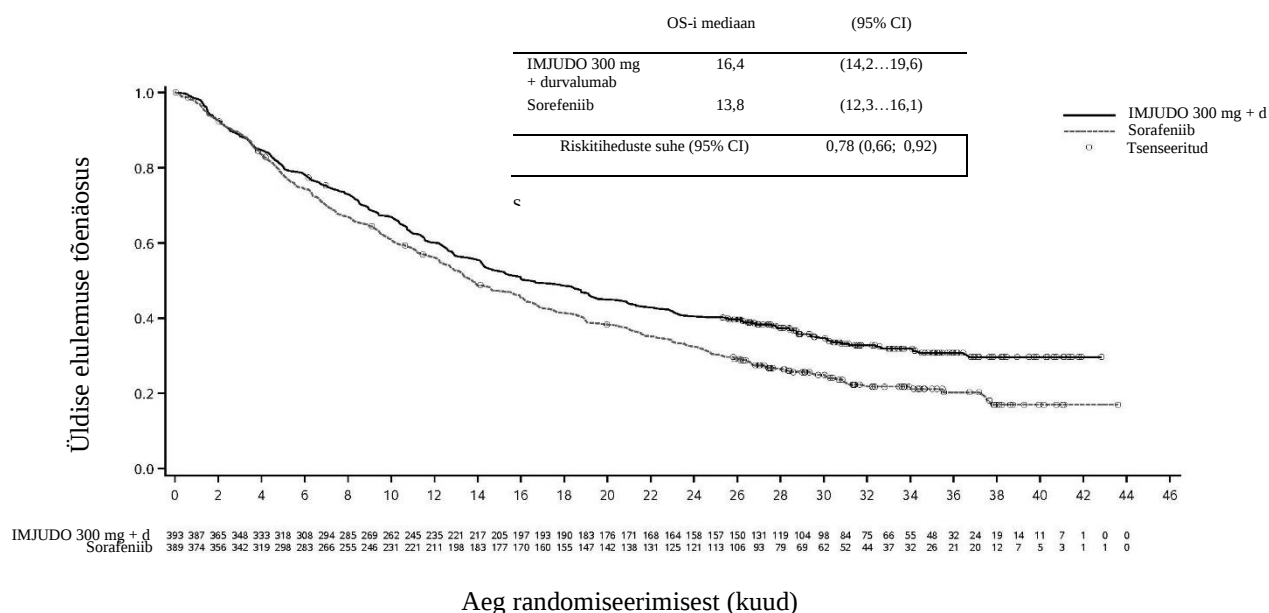
^a Arvutatud kasutades Kaplani-Meieri pöördmeetodit (ümberpööratud tsenseeritud näitajaga).

^b Põhineb Lan-DeMets alfa kulufunktsioonil O'Brien Flemingi tüüpi piirväärtusega ja täheldatud juhtude tegeliku arvuga; statistilist olulisust näitav piirväärtus IMJUDO 300 mg + durvalumabi vs. Sorafeniib puhul oli 0,0398 (Lan^aand^aDeMets 1983).

^c Kinnitatud täielik ravivastus.

CI=usaldusvahemik

Joonis 1. OS-i Kaplani-Meieri kõverad



NSCLC – uuring POSEIDON

POSEIDON oli uuring, mis kavandati hindama durvalumabi efektiivsust koos IMJUDOga või ilma ja kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga. POSEIDON oli randomiseeritud avatud mitmekeskuseline uuring 1013-l metastaatilise NSCLC-ga patsiendil, kelle kasvajates puudus sensibilliseeriv epidermaalse kasvufaktori retseptori (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) mutatsioon või anaplastilise lümfoomi kinaasi (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK) genoomne aberratsioon. Uuringus sobisid osalema histoloogiliselt või tsütoloogiliselt dokumenteeritud metastaatilise NSCLC-ga patsiendid. Patsiendid ei olnud eelnevalt saanud keemiaravi ega mis tahes muud süsteemset ravi metastaatilise NSCLC tõttu. Enne randomiseerimist kinnitati patsientide kasvaja PD-L1 staatus Ventana PD-L1 (SP263) analüüsiga. Patsientidel oli uuringuga liitumise ajal Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO)/ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor 0 või 1.

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

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

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

- 1. rühm: IMJUDO 75 mg koos 1500 mg durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga iga 3 nädala järel 4 tsükli, millele järgnes 1500 mg durvalumabi manustamine iga 4 nädala järel

monoteraapia. IMJUDO 75 mg viies annus manustati 16. nädalal koos durvalumabi 6. annusega.

- 2. rühm: durvalumab 1500 mg ja plaatinapõhine keemiaravi iga 3 nädala järel 4 tsükli, millele järgnes 1500 mg durvalumabi manustamine iga 4 nädala järel monoteraapia.
- 3. rühm: plaatinapõhine keemiaravi iga 3 nädala järel 4 tsükli. Patsiendid võisid kliinilise näidustuse korral uurija äranägemisel saada 2 lisatsükli (kokku 6 tsükli pärast randomiseerimist).

Patsiendid said ühte järgmistest plaatinapõhise keemiaravi skeemidest:

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

IMJUDOt manustati kuni maksimaalselt 5 annust, välja arvatud haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimisel. Ravi durvalumabiga ja histoloogilisel leiul põhinevat pemetrekseedi säilitusravi (kui oli kohaldatav) jätkati kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

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

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

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

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

Tabel 5. Uuringu POSEIDON efektiivsustulemused

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

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

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

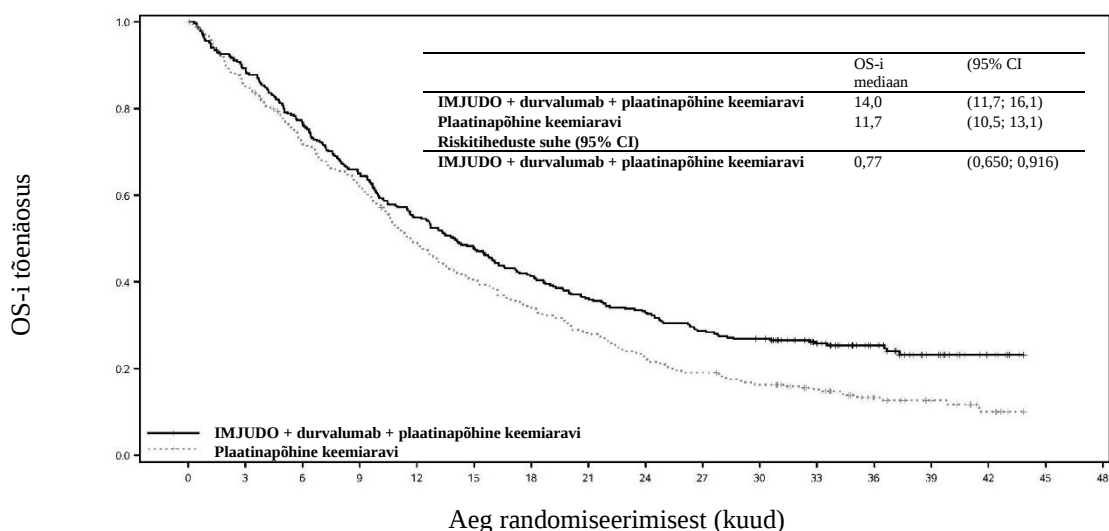
^c 2-poolne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, stratifitseerituna PD-L1, histoloogilise leiu ja haiguse staadiumi alusel.

^d Kinnitatud objektiivne ravivastus.

^e Post-hoc analüüs.

NR=saavutamata, CI=usaldusvahemik

Joonis 2. OS-i Kaplani-Meieri kõverad



Ohustatud patsientide arv

Kuu

0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45

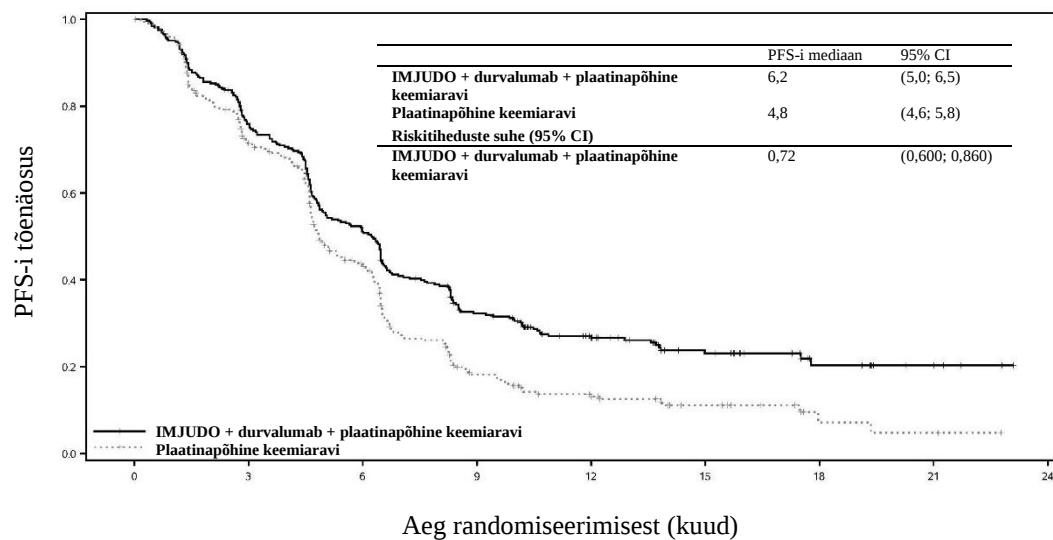
IMJUDO + durvalumab + plaatinapõhine keemiaravi

338 298 256 217 183 159 137 120 109 95 88 64 41 20 9 0

Plaatinapõhine keemiaravi

337 284 236 204 160 132 111 91 72 62 52 38 21 13 6 0

Joonis 3. PFS-i Kaplani-Meieri kõverad

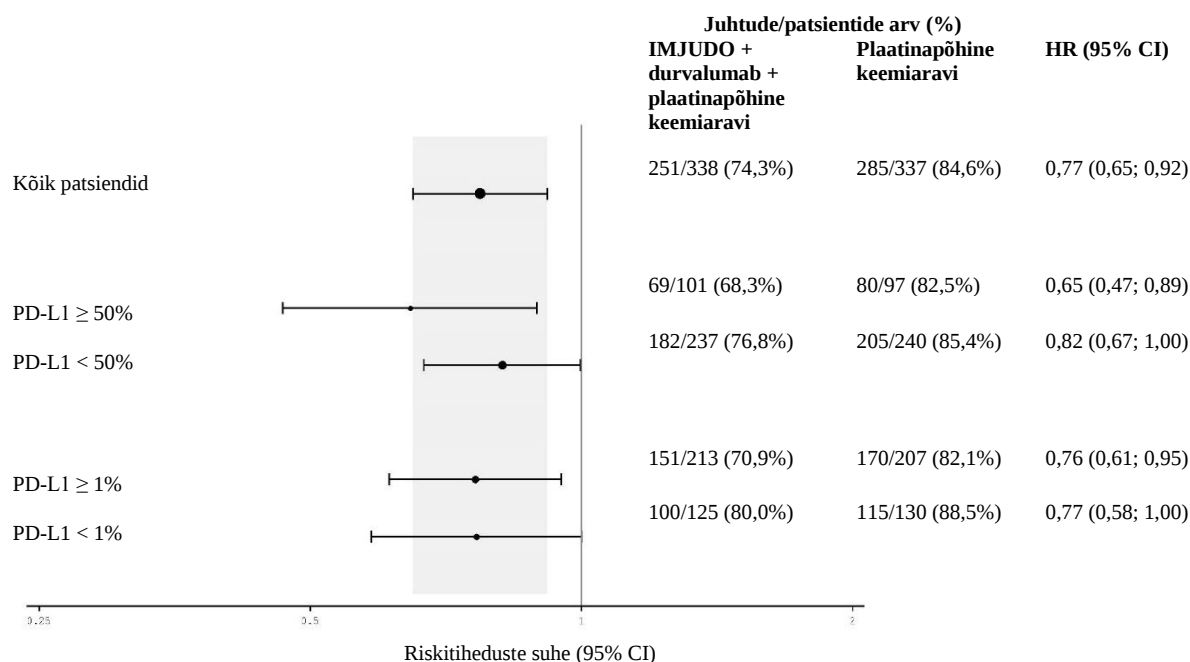


Ohustatud patsientide arv

Kuu	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + plaatinapõhine keemiaravi	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Plaatinapõhine keemiaravi	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Joonisel 4 on kokku võetud OS-i efektiivsustulemused kasvaja PD-L1 ekspressiooni järgi eelnevalt kindlaksmääratud alarühma analüüsides.

Joonis 4. OS-i blobogramm PD-L1 ekspressiooni järgi IMJUDO + durvalumabi + plaatinapõhise keemiaravi vs. plaatinapõhise keemiaravi korral



Eakad

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

Lapsed

IMJUDO ja durvalumabi kombinatsiooni ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Uuring D419EC00001 oli mitmekeskuseline avatud annuse leidmise ja annuse laiendamise uuring, et hinnata ohutust, esialgset efektiivsust ja farmakokineetikat IMJUDO kasutamisel kombinatsioonis durvalumabiga, millele järgnes durvalumabi monoterapia, kaugelearenenud pahaloomuliste soliidtuumoritega (välja arvatud primaarsed kesknärvisüsteemi kasvaja) lastel, kellel oli haigus progresseerunud ja kelle jaoks puudub standardravi. Uuringusse kaasati 50 last vanusevahemikus 1...17 aastat, kellel olid järgmised primaarsed kasvaja: neuroblastoom, soliidtuumor ja sarkoom. Patsiendid said kas IMJUDO't 1 mg/kg kombinatsioonis durvalumabiga 20 mg/kg või durvalumabiga 30 mg/kg iga 4 nädala järel 4 tsüklit, millele järgnes durvalumabi manustamine monoterapiiana iga 4 nädala järel. Annuse leidmise faasis eelnes IMJUDO ja durvalumabi kombinatsioonravile üks tsükel durvalumabi monoterapiat; selles faasis lõpetas aga 8 patsienti ravi enne IMJUDO saamist. Seega 50-st uuringusse kaasatud patsiendist 42 said IMJUDO't kombinatsioonis durvalumabiga ja 8 said ainult durvalumabi. Annuse laiendamise faasis oli ORR 5,0% (1/20 patsienti) ravivastuse suhtes hinnatavas analüüsikogumis. Ei täheldatud uusi ohusignaale lisaks IMJUDO ja durvalumabi teadaolevale ohutusprofiilile täiskasvanutel. Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tremelimumabi farmakokineetikat (FK) hinnati tremelimumabi kasutamisel monoterapiiana, kombinatsioonis durvalumabiga ning kombinatsioonis durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga.

Tremelimumabi FK-d hinnati patsientidel annusevahemikus 75 mg-st kuni 750 mg-ni või annuses 10 mg/kg, manustatuna intravenoosselt üks kord iga 4 või 12 nädala järel monoterapiiana või 300 mg üksikannusena. ≥ 75 mg annuste puhul suurenes FK ekspositsioon proportsionaalselt annusega (lineaarne FK). Tasakaalukontsentratsioon saavutati ligikaudu 12. nädalal. Populatsiooni FK analüüsi põhjal, mis hõlmas patsiente ($n=1605$), kes said tremelimumabi monoterapiiana või kombinatsioonis teiste ravimitega annusevahemikus ≥ 75 mg (või 1 mg/kg) iga 3 või 4 nädala järel, olid hinnanguline tremelimumabi kliirens (CL) ja jaotusruumala (V_d) vastavalt 0,309 l/ööpäevas ja 6,33 l. Terminaalne poolväärtusaeg oli ligikaudu 14,2 päeva. Tremelimumabi peamised eliminatsiooniteed on valkude katabolism retikuloendoteliaalsüsteemis või sihtmärgi vahendatud ümberjaotumine.

Patsientide erirühmad

Vanusel (vahemikus 18...87 aastat), kehakaalul (vahemikus 34...149 kg), sool, positiivsel ravimivastaste antikehade (ADA) leiul, albumiinisaldusel, LDH sisaldusel, kreatiniinisaldusel, kasvaja tüübil, rassil ega ECOG/WHO staatusel ei olnud kliiniliselt olulist mõju tremelimumabi farmakokineetikale.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

Tremelimumabi ja durvalumabi kombinatsiooni farmakokineetikat hinnati uuringus D419EC00001, kus osales 50 last vanusevahemikus 1...17 aastat. Patsiendid said kas tremelimumabi 1 mg/kg kombinatsioonis durvalumabiga 20 mg/kg või kombinatsioonis durvalumabiga 30 mg/kg iga 4 nädala järel 4 tsükli, millele järgnes durvalumabi manustamine monoterapiiana iga 4 nädala järel. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli tremelimumabi süsteemne ekspositsioon lastel kehakaaluga ≥ 35 kg, kes said tremelimumabi 1 mg/kg iga 4 nädala järel, sarnane ekspositsiooniga täiskasvanutel, kes said tremelimumabi 1 mg/kg iga 4 nädala järel, samal ajal kui lastel kehakaaluga < 35 kg oli ekspositsioon väiksem kui täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogia loomadel

Pikaajalises 6-kuulises uuringus makaakidel seostati tremelimumabi annusega püsiva kõhulahtisuse ja nahalööbe, koorikute ja avatud haavandite esinemissagedust, mis oli annust limiteerivaks. Need kliinilised nähud olid seotud ka söögiisu ja kehakaalu vähenemise ning perifeersete lümfisõlmede suurenemisega. Täheldatud kliiniliste nähtudega korreleeruvateks histopatoloogilisteks leidudeks olid

pöörduv krooniline põletik umbsooles ja käärsooles, mononukleaarsete rakkude infiltratsioon nahas ja lümfoïd-koe hüperplaasia.

Mononukleaarsete rakkude infiltratsiooni esinemissageduse ja raskuse annusest sõltuvat suurenemist koos mononukleaarsete rakkude põletikuga või ilma täheldati süljenäärmes, pankreases (eksokriinses osas), kilpnäärmes, kõrvakilpnäärmes, neerupealises, südames, söögitorus, keeles, maksavärati ümbruses, skeletilihases, eesnäärmes, emakas, hüpofüüsis, silmas (konjunktiiv, silmavälised lihased) ning aju korioid põimikus. Selles uuringus ei tehtud kahjulikku toimet mitteavaldavat annust (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) kindlaks loomadel, keda raviti väikseima annusega 5 mg/kg/nädalas, kuid vahepealne annus 15 mg/kg loeti suurimaks rasket toksilisust mitte põhjustavaks annuseks (*highest non-severely toxic dose*, HNSTD). See annus andis ekspositsioonipõhiseks ohutuspiiriks 1,77...5,33 kordse kliiniliselt olulise ekspositsiooni, mis põhines kliinilisel annustamisskeemil, milleks oli kas 300 mg üksikannus või 75 mg iga kolme nädala järel.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Tremelimumabi võimalikku kartsinogeensusust ja genotoksilisust ei ole uuritud.

Reproduktsioonitoksilisus

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Trehaloosdihüdraat
Dinaatriumedetaatdihüdraat
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat temperatuuril 2 °C...8 °C.

Lahjendatud lahus

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

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning need ei tohi üldjuhul ületada 24 tundi

temperatuuril 2 °C...8 °C või 12 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C), välja arvatud juhul, kui lahjendamine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

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

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist, vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Saadaval on kaks IMJUDO pakendi suurust:

- 1,25 ml (kokku 25 mg tremelimumabi) kontsentrati I tüüpi klaasviaalis, mis on suletud elastomeerist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega lillat värvi eemaldatava kattega. Pakendis on 1 üheannuseline viaal.
- 15 ml (kokku 300 mg tremelimumabi) kontsentrati I tüüpi klaasviaalis, mis on suletud elastomeerist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega tumesinist värvi eemaldatava kattega. Pakendis on 1 üheannuseline viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahuse valmistamine

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

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

Manustamine

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

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. veebruar 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

• Riski minimeerimise lisameetmed

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

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

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et igas liikmesriigis, kus IMJUDOt turustatakse, on kõigil arstidel, kes võivad IMJUDOt kasutada, ligipääs järgnevale/nad on saanud järgneva oma patsientidele jagamiseks:

Patsiendi kaart

Patsiendi kaart sisaldab järgmisi põhisõnumeid:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

IMJUDO 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
tremelimumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

IMJUDO 20 mg/ml steriilne kontsentraat
tremelimumabum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

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

6. MUU

AstraZeneca

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

IMJUDO 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat tremelimumab

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

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on IMJUDO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IMJUDO teile manustamist
3. Kuidas IMJUDOt teile manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IMJUDOt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on IMJUDO ja milleks seda kasutatakse

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

IMJUDOt kombinatsioonis durvalumabiga kasutatakse teatud tüüpi maksavähi, mida nimetatakse kaugelearenenud või mitteresetseeritavaks hepatotellulaarseks kartsinoomiks (*hepatocellular carcinoma*, HCC), raviks. Seda kasutatakse juhul, kui teie HCC:

- ei ole operatsiooni teel eemaldatav (mitteresetseeritav) ja
- võib olla levinud maksa piirides või teistesse kehaosadesse.

IMJUDOt kasutatakse teatud tüüpi kopsuvähi (kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk) raviks täiskasvanutel. Seda kasutatakse koos teiste vähivastaste ravimitega (durvalumab ja keemiaravi).

Kuna IMJUDOt kasutatakse koos teiste vähivastaste ravimitega, on tähtis läbi lugeda ka teiste ravimite pakendi infolehed. Kui teil on küsimusi nende ravimite kohta, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne IMJUDO teile manustamist

IMJUDOt ei tohi teile manustada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne IMJUDO teile manustamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on autoimmuunhaigus (haigus, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab oma enda rakke);
- kui teile on tehtud elundisiirdamine;

- kui teil esineb kopsu- või hingamisprobleeme;
- kui teil on probleeme maksaga.

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

IMJUDO võib põhjustada teatud **tõsiseid kõrvaltoimeid**.

Arst võib teile määrata teisi ravimeid raskemate komplikatsioonide vältimiseks ja sümptomite leevendamiseks. Arst võib IMJUDO järgmise annuse edasi lükata või ravi IMJUDOga lõpetada.

Pidage otsekohe nõu oma arstiga, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

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

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

Lapsed ja noorukid

IMJUDOt ei tohi manustada lastele ja noorukitele vanuses alla 18 aasta, sest ravimit ei ole nendel patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja IMJUDO

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

Rasedus ja viljakus

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

Imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

IMJUDO on väikese naatriumisisaldusega

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

IMJUDO sisaldab polüsorbaate

Ravim sisaldab 0,3 mg polüsorbaat 80 1,25 ml viaalis või 3 mg polüsorbaat 80 15 ml viaalis, mis vastab 0,2 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas IMJUDOt teile manustatakse

IMJUDOt manustatakse haiglas või kliinikus kogenud arsti järelevalve all. Teie arst manustab teile IMJUDOt infusiooni (tilgutamise) teel veeni kestusega umbes tund.

Seda manustatakse koos durvalumabiga maksavähi raviks.

Soovitatav annus

- Kui te kaalute 40 kg või rohkem, on annus 300 mg ühekordselt manustatava üksikannusena.
- Kui te kaalute alla 40 kg, on annus 4 mg kehakaalu kg kohta.

Kui IMJUDOt kasutatakse koos durvalumabiga maksavähi raviks, manustatakse kõigepealt IMJUDOt ja seejärel durvalumabi.

Seda manustatakse koos durvalumabi ja keemiaraviga kopsuvähi raviks.

Soovitatav annus:

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

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

Kui IMJUDOt manustatakse koos durvalumabi ja keemiaraviga, manustatakse IMJUDOt esimesena, millele järgneb durvalumabi ja sellele omakorda keemiaravi manustamine.

Kui teil jääb visiidile tulemata

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

IMJUDO kasutamisel võivad tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed. Nende üksikasjaliku loetelu leiate **lõigust 2**.

Pidage kohe nõu oma arstiga, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, millest on teatatud kliinilises uuringus, kus patsiendid said IMJUDOt koos durvalumabiga.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes IMJUDOt koos durvalumabiga saanud patsientidel:

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

- kilpnäärme alatalitus, mis võib põhjustada väsimust ja kehakaalu tõusu;
- köha;
- kõhulahtisus;
- kõhuvalu;
- kõrvalekalded maksatalitluse testides (aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine);
- nahalööve;
- kihelus;
- palavik;
- jalgade paistetus (perifeersed tursed).

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- kopsupõletik (pneumoonia);
- gripitaoline haigus;
- hammaste ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid;
- kilpnäärme ületalitus, mis võib põhjustada kiiret südame löögisagedust või kehakaalu langust;
- kilpnäärme põletik (türeoidiit);
- neerupealiste poolt toodetavate hormoonide sisalduse vähenemine, mis võib põhjustada väsimust;
- põletik kopsudes (pneumoniit);
- kõrvalekalded kõhunäärme talitluse testides;
- soolepõletik (koliit);
- kõhunäärmepõletik (pankreatiit);
- maksapõletik (hepatiit);
- nahapõletik;
- öine higistamine;
- lihasevalu (müalgia);
- kõrvalekalded neerutalitluse testides (vere kreatiniinisalduse suurenemine);
- valulik urineerimine (düsuuria);
- ravimi infusiooniga seotud reaktsioon, mis võib põhjustada palavikku ja õhetust.

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

- suuõõne seennakkus;

- väike vereliistakute arv koos sagedamini tekkivate verejooksude ja verevalumitega (immuuntrombotsütopeenias);
- hüpofüüsi alatalitus, hüpofüüsi põletik;
- 1. tüüpi suhkurtõbi;
- seisund, mille puhul lihased muutuvad nõrgaks ja tekib kiire lihasväsimus (raskekujuline müasteenia);
- pea- ja seljaaju ümbritsevate kelmete põletik (meningiit);
- südamelihase põletik (müokardiit);
- häälekähedus (düsfoonia);
- kopsukoe armistumine;
- nahavillide teke;
- lihaste põletik (müosiit);
- lihaste ja veresoonte põletik;
- neerupõletik (nefriit), mis võib põhjustada uriinierituse vähenemist;
- liigesepõletik (immuunvahendatud artriit);
- lihaspõletik, mis põhjustab valu või jäikust (reumaatiline polümüalgia).

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

- magediabeet;
- silmapõletik (uveiit);
- ajupõletik (entsefaliit);
- närvipõletik (Guillain-Barré sündroom);
- sooleulgustus (sooleperforatsioon);
- tsöliaakia (mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, kõhulahtisus ja kõhupuhitus pärast gluteeni sisaldavate toitude tarbimist).
- põiepõletik (tsüstiit). Nähtudeks ja sümptomiteks võivad olla sage ja/või valulik urineerimine, uriinipakitsus, veri uriinis, valu või survetunne alakõhus.

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

- pankreases toodetavate seedeensüümide vaegus või vähesus (pankrease eksokriinne alatalitus);
- seljaaju põletik (transversaalmüeliit)

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes IMJUDOt koos durvalumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga saanud patsientidel:

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

- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- kopsupõletik (pneumoonia);
- väike vere punaliblede arv;
- väike vere valgeliblede arv;
- väike vereliistakute arv;
- kilpnäärme alatalitus, mis võib põhjustada väsimust ja kehakaalu tõusu;
- söögiisu vähenemine;
- köha;
- iiveldus;
- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- kõhukinnisus;
- kõrvalekalded maksatalitluse testides (aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine);
- juuste väljalangemine;
- nahalööve;
- kihelus;
- liigesevalu (artralgia);

- väsimus- või nõrkustunne;
- palavik.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

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

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

- hammaste ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid;
- väike vereliistakute arv koos sagedamini tekkivate verejooksude ja verevalumitega (immuuntrombotsütopeenia);
- magediabeet;
- 1. tüüpi suhkurtõbi;
- ajupõletik (entsefaliit);
- südamelihase põletik (müokardiit);
- kopsukoe armistumine;
- nahavillide teke;
- öine higistamine;
- nahapõletik;
- lihasepõletik (müosiit);
- lihaste ja veresoonte põletik;
- neerupõletik (nefriit), mis võib põhjustada uriinierituse vähenemist;
- põiepõletik (tsüstiit). Nähtudeks ja sümptomiteks võivad olla sage ja/või valulik urineerimine, uriinipakitsus, veri uriinis, valu või survetunne alakõhus;
- silmapõletik (uveiit)
- liigesepõletik (immuunvahendatud artriit).

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

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

- soolemulgustus (sooleperforatsioon);
- tsöliaakia (mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, kõhulahtisus ja kõhuhupitus pärast gluteeni sisaldavate toitude tarbimist).

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

- pankreases toodetavate seedeensüümide vaegus või vähesus (pankreease eksokriinne alatalitus);
- seljaaju põletik (transversaalmüeliit);
- lihaspõletik, mis põhjustab valu või jäikust (reumaatiline polümüalgia).

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas IMJUDOt säilitada

IMJUDOt manustatakse teile haiglas või kliinikus ja selle säilitamise eest vastutab tervishoiutöötaja.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida IMJUDO sisaldab

Toimeaine on tremelimumab.

Infusioonilahuse kontsentradi 1 ml sisaldab 20 mg tremelimumabi.

Üks viaal sisaldab kas 300 mg tremelimumabi 15 ml-s kontsentradi või 25 mg tremelimumabi 1,25 ml-s kontsentradi.

Teised koostisosad on: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, trehaloosdihüdraat, dinaatriumedetaatdihüdraat (vt lõik 2 „IMJUDO on väikese naatriumisisaldusega“), polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas IMJUDO välja näeb ja pakendi sisu

IMJUDO infusioonilahuse kontsentradi (steriilne kontsentradi) on säilitusainevaba, selge kuni kergelt pärldendav, värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Pakendis on kas 1 klaasviaal 1,25 ml kontsentradi või 1 klaasviaal 15 ml kontsentradi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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 Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

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

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

Kasutamata lahus või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet tremelimumabi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Võttes arvesse olemasolevaid andmeid reumaatilise polümüalgia kohta, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et põhjuslik seos tremelimumabi ja durvalumabi kombinatsioonravi ning reumaatilise polümüalgia vahel on põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et tremelimumabi sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleks vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Tremelimumabi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et tremelimumabi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.