LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 20 mg tremelimumabia.
Yksi 1,25 millilitran injektiopullo konsentraattia sisältää 25 mg tremelimumabia.
Yksi 15 millilitran injektiopullo konsentraattia sisältää 300 mg tremelimumabia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Suositeltu Tremelimumab AstraZeneca -annos on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Suositeltu Tremelimumab AstraZeneca -annos

Käyttöaihe	Suositeltu Tremelimumab AstraZeneca -annos	Hoidon kesto
Metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä	Platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana: 75 mg[a] yhdistelmänä durvalumabin[b] 1 500 mg:n annoksen ja platinapohjaisen	Enintään 5 annosta. Potilaalle saa antaa vähemmän kuin viisi annosta Tremelimumab AstraZeneca -valmistetta

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

	solunsalpaajahoidon[c] kanssa 3 viikon (21 päivän) välein 4 hoitosyklin (12 viikon) ajan. <u>Platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen:</u> Durvalumabia 1 500 mg[c] 4 viikon välein ja histologisiin tietoihin perustuva pemetreksediylläpitohoito[c,d] 4 viikon välein Tremelimumab AstraZeneca -valmistetta annetaan viides 75 mg:n annos[e,f] viikolla 16 durvalumabiannoksen 6 kanssa.	yhdistelmänä durvalumabin 1 500 mg:n annoksen ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa, jos tauti etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

[a] Jos metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastava potilas painaa enintään 34 kg, Tremelimumab AstraZeneca -annostuksen on perustuttava painoon. Tällöin annostus on 1 mg/kg Tremelimumab AstraZeneca -valmistetta, kunnes paino on noussut yli 34 kg:aan. Jos potilas painaa enintään 30 kg, durvalumabin annostuksen on perustuttava painoon. Tällöin annostus on 20 mg/kg durvalumabia, kunnes paino on noussut yli 30 kg:aan.

[b] Kun Tremelimumab AstraZeneca annetaan yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa, katso annostusohjeet durvalumabin valmisteyhteenvedosta.

[c] Kun Tremelimumab AstraZeneca annetaan yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa, katso annostusohjeet nab-paklitakselin, gemsitabiinin, pemetreksedin ja karboplatiinin tai sisplatiinin valmisteyhteenvedosta.

[d] Harkitse pemetreksediylläpitohoitoa potilaille, joiden kasvaimet eivät ole levyepiteeliperäisiä ja jotka ovat saaneet pemetreksedi- ja karboplatiini-/sisplatiinihoitoa platinapohjaisen solunsalpaajahoidon vaiheen aikana.

[e] Jos annoksen (annosten) antaminen viivästyy, Tremelimumab AstraZeneca -valmisteen viides annos voidaan antaa viikon 16 jälkeen durvalumabin kanssa.

[f] Jos potilaat saavat platinapohjaista solunsalpaajahoitoa vähemmän kuin 4 hoitosykliä, jäljellä olevat Tremelimumab AstraZeneca -hoitosyklit (yhteensä enintään 5) annetaan platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

Kun Tremelimumab AstraZeneca -valmistetta annetaan yhdistelmänä durvalumabin kanssa, annoksen suurentaminen tai pienentäminen ei ole suositeltavaa. Yksilöllinen turvallisuus ja siedettävyys saattavat edellyttää hoidosta pidättäytymistä tai hoidon lopettamista, ks. taulukko 2.

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

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

Haittavaikutukset	Vaikeusaste[a]	Muutos hoidossa	Kortikosteroidihoito, ellei toisin ole erikseen mainittu[b]
Immuunivälitteinen pneumoniitti / interstitiaalinen keuhkosairaus	Aste 2	Hoidosta pidättäytyminen[c]	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
	Aste 3 tai 4	Hoidon pysyvä lopettaminen	Prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Haittavaikutukset	Vaikeusaste[a]	Muutos hoidossa	Kortikosteroidihoito, ellei toisin ole erikseen mainittu[b]
Immuunivälitteinen maksatulehdus	ALAT tai ASAT > 3 – ≤ 5 x ULN tai kokonais-bilirubiini > 1,5 – ≤ 3 x ULN	Hoidosta pidättäytyminen[c]	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
	ALAT tai ASAT > 5 – ≤ 10 x ULN	Durvalumabin annosta pidättäytyminen ja Tremelimumab AstraZeneca -hoidon pysyvä lopettaminen	
	Samanaikaisesti ALAT tai ASAT > 3 x ULN ja kokonais-bilirubiini > 2 x ULN[d]	Hoidon pysyvä lopettaminen	
	ALAT tai ASAT > 10 x ULN tai kokonais-bilirubiini > 3 x ULN		
Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus tai ripuli	Aste 2	Hoidosta pidättäytyminen[c]	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
	Aste 3 tai 4	Hoidon pysyvä lopettaminen	
Suolen puhkeama	MIKÄ TAHANSA vaikeusaste	Hoidon pysyvä lopettaminen	Jos epäillään suolen puhkeamaa, on välittömästi otettava yhteyttä kirurgiin
Immuunivälitteinen hypertyreoosi, tyreoidiitti	Asteet 2–4	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes potilaan kliininen tila on vakaa	Oireenmukainen hoito, ks. kohta 4.8
Immuunivälitteinen hypotyreoosi	Asteet 2–4	Ei muutoksia	Aloitetaan kilpirauhashormonikorvausho ito kliinisen tarpeen mukaan

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Haittavaikutukset	Vaikeusaste[a]	Muutos hoidossa	Kortikosteroidihoito, ellei toisin ole erikseen mainittu[b]
Immuunivälitteinen lisämunuaisten vajaatoiminta tai hypofysiitti/hypopituitarismi	Asteet 2–4	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes potilaan kliininen tila on vakaa	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, jonka annosta pienennetään asteittain, lisäksi hormonikorvaushoito kliinisen tarpeen mukaan
Immuunivälitteinen tyypin 1 diabetes	Asteet 2–4	Ei muutoksia	Aloitetaan insuliinihoito kliinisen tarpeen mukaan
Immuunivälitteinen munuaistulehdus	Aste 2, seerumin kreatiniini > 1,5 – 3 x (ULN tai lähtöarvo)	Hoidosta pidättäytyminen[c]	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
	Aste 3, seerumin kreatiniini > 3 x lähtöarvo tai > 3 – 6 x ULN; aste 4, seerumin kreatiniini > 6 x ULN	Hoidon pysyvä lopettaminen	
Immuunivälitteinen ihottuma tai dermatiitti (pemfigoidi mukaan lukien)	Aste 2 yli 1 viikon ajan	Hoidosta pidättäytyminen[c]	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
	Aste 3		
	Aste 4	Hoidon pysyvä lopettaminen	
Immuunivälitteinen sydänlihastulehdus	Aste 2–4	Hoidon pysyvä lopettaminen	Aloitetaan prednisonihoito 2–4 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain[e]
Immuunivälitteinen myosiitti tai polymyosiitti	Aste 2 tai 3	Hoidosta pidättäytyminen[c,f]	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
	Aste 4	Hoidon pysyvä lopettaminen	
Infuusioon liittyvät reaktiot	Aste 1 tai 2	Infuusion keskeyttäminen tai infuusionopeuden pienentäminen	Voidaan harkita infuusioreaktioita ennaltaehkäisevää esilääkitystä
	Aste 3 tai 4	Hoidon pysyvä lopettaminen	Vaikeat infuusioon liittyvät reaktiot hoidetaan hoitoyksikön vakiokäytäntöjen, asianmukaisten kliinisten hoitosuositusten ja/tai

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Haittavaikutukset	Vaikeusaste[a]	Muutos hoidossa	Kortikosteroidihoito, ellei toisin ole erikseen mainittu[b]
			lääketieteen alan yhdistysten hoitosuositusten mukaisesti
Infektio	Aste 3 tai 4	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes potilaan kliininen tila on vakaa	
Immuunivälitteinen myasthenia gravis	Aste 2–4	Hoidon pysyvä lopettaminen	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
Immuunivälitteinen enkefaliitti	Aste 2–4	Hoidon pysyvä lopettaminen	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset[g]	Aste 2 tai 3	Hoidosta pidättäytyminen[c]	Aloitetaan prednisonihoito 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito, annosta pienennetään asteittain
	Aste 4	Hoidon pysyvä lopettaminen	
Muut kuin immuunivälitteiset haittavaikutukset	Asteet 2 ja 3	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes aste on ≤ 1 tai palaa lähtötasolle	
	Aste 4	Hoidon pysyvä lopettaminen[h]	

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

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

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

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

[e] Jos potilaan tila ei parane 2–3 vuorokauden kuluessa kortikosteroidihoidosta huolimatta, on viipymättä aloitettava toinen immunosuppressiivinen hoito. Kun haittavaikutus on hävinnyt (vaikeusaste < 1), aloitetaan kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen, jota jatketaan vähintään kuukauden ajan.

[f] Hoito Tremelimumab AstraZeneca -valmisteella ja durvalumabilla lopetetaan pysyvästi, jos haittavaikutus ei lievity 30 päivän kuluessa niin, että vaikeusaste on enintään 1, tai jos potilaalla ilmenee hengitysvajauksen merkkejä.

[g] Sisältää immuunitrombosytopenian ja haimatulehduksen.

[h] Lukuun ottamatta vaikeusastetta 4 olevia laboratorioarvojen poikkeavuuksia, joiden kohdalla päätös hoidon keskeyttämisestä perustuu muihin kliinisiin merkkeihin ja oireisiin sekä kliiniseen arvioon.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

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

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat
Tremelimumab AstraZeneca -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä (vähintään 65-vuotiailla) potilailla (ks. kohta 5.2). Tietoja 75-vuotiaista ja tätä vanhemmista potilaista on vain vähän.

Munuaisten vajaatoiminta
Tremelimumab AstraZeneca -annoksen muuttamista ei suositella potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.
Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vain vähän tietoja. Koska maksan toiminnan vaikutus tremelimumabin puhdistumaan on vähäinen, Tremelimumab AstraZeneca -annoksen muuttamista ei suositella potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, sillä altistuksessa ei odoteta olevan eroja (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Tremelimumab AstraZeneca annetaan laskimoon. Se annetaan laimentamisen jälkeen infuusiona laskimoon 1 tunnin aikana.

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

Kun viides Tremelimumab AstraZeneca -annos annetaan yhdistelmänä durvalumabin ja pemetreksediylläpitohoidon kanssa viikolla 16, Tremelimumab AstraZeneca annetaan ensin, sen jälkeen durvalumabi ja sitten pemetreksediylläpitohoito, kaikki samana antopäivänä.

Tremelimumab AstraZeneca, durvalumabi ja platinapohjainen solunsalpaajahoito annetaan erillisinä infuusioina laskimoon. Sekä Tremelimumab AstraZeneca että durvalumabi annetaan kumpikin 1 tunnin infuusioina. Katso valmisteyhteenvedosta platinapohjaisen solunsalpaajahoidon antamista koskevat tiedot. Katso valmisteyhteenvedosta pemetreksediylläpitohoidon antamista koskevat tiedot. Jokaiseen infuusioon on käytettävä eri infuusiopusseja ja suodattimia.

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä pneumoniittia ja interstitiaalista keuhkosairautta, jotka määriteltiin niin, että systeemisten kortikosteroidien käyttö oli tarpeen eikä muita selviä syitä ollut (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava pneumoniittiin viittaavien oireiden ja merkkien varalta. Pneumoniittiepäily on varmistettava röntgenkuvauksella ja muut tulehdukselliset ja sairauteen liittyvät etiologiat on suljettava pois. Hoidossa on noudatettava kohdan 4.2 suosituksia.

Immuunivälitteinen maksatulehdus

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä maksatulehdusta, joka määriteltiin niin, että systeemisten kortikosteroidien käyttö oli tarpeen eikä muita selviä syitä ollut (ks. kohta 4.8). Potilaille on tehtävä maksan toimintakokeet poikkeavuuksien varalta ennen hoitoa tremelimumabin durvalumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmällä, säännöllisesti hoidon aikana ja kliiniseen arvioon perustuvan tarpeen mukaan. Immuunivälitteisen maksatulehduksen hoidossa on noudatettava kohdan 4.2 suosituksia.

Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus

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

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

Immuunivälitteinen hypotyreoosi, hypertyreoosi ja tyreoidiitti

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

Immuunivälitteinen lisämunuaisten vajaatoiminta

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Immuunivälitteinen tyypin 1 diabetes

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

Immuunivälitteinen hypofysiitti/hypopituitarismi

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

Immuunivälitteinen munuaistulehdus

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

Immuunivälitteinen ihottuma

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

Immuunivälitteinen sydänlihastulehdus

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

Immuunivälitteinen haimatulehdus

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

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Infuusioon liittyvät reaktiot

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

Tautikohtainen varotoimi

Metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

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

Kliinisistä tutkimuksista pois suljetut potilaat

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

Natriumin määrä

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ehkäisy

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

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tremelimumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Vaikutusmekanismiinsa perusteella tremelimumabi saattaa vaikuttaa raskauden jatkumiseen ja saattaa vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa, joissa annettiin tremelimumabia tiineille jaavanmakakeille organogeneesivaiheen aikana, ei havaittu emoon kohdistuvaa toksisuutta eikä vaikutuksia tiineyden jatkumiseen tai alkion ja sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3). Ihmisen IgG2:n tiedetään läpäisevän veri-istukkaesteen. Tremelimumabin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Imetys

Ei ole tietoa tremelimumabin esiintymisestä ihmisen rintamaidossa, sen imeytymisestä tai vaikutuksista imeväisiin eikä sen vaikutuksista maidon tuotantoon. Ihmisen IgG2 erittyy ihmisen rintamaitoon. Tremelimumabi saattaa aiheuttaa imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, joten imettäviä naisia kehotetaan olemaan imettämättä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukautta viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tremelimumabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tiedot tremelimumabin turvallisuudesta, kun sitä annetaan yhdistelmänä durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa, perustuvat tietoihin 330 potilaasta, joilla oli ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Yleisimpiä (> 20 %) haittavaikutuksia olivat anemia (49,7 %), pahoinvointi (41,5 %), neutropenia (41,2 %), väsymys (36,1 %), ihottuma (25,8 %), trombosytopenia (24,5 %) ja ripuli (21,5 %). Yleisimpiä (> 2 %) vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutuksia olivat neutropenia (23,9 %), anemia (20,6 %), keuhkokuume (9,4 %), trombosytopenia (8,2 %), leukopenia (5,5 %), väsymys (5,2 %), suurentunut lipaasipitoisuus (3,9 %), suurentunut amylaasipitoisuus (3,6 %), kuumeinen neutropenia (2,4 %), paksusuolitulehdus (2,1 %) ja kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (2,1 %).

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

Tremelimumabi hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi 40,6 %:lla potilaista. Yleisimpiä hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat neutropenia (13,6 %), trombosytopenia (5,8 %),

Lääkevalmisteella ei enää myyntiluvaa

leukopenia (4,5 %), ripuli (3,0 %), keuhkokuume (2,7 %), kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (2,4 %), väsymys (2,4 %), suurentunut lipaasipitoisuus (2,4 %), paksusuolitulehdus (2,1 %), maksatulehdus (2,1 %) ja ihottuma (2,1 %).

Haittavaikutustaulukko

Ellei toisin mainita, taulukossa 3 on esitetty haittavaikutusten ilmaantuvuus potilailla, jotka saivat tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa POSEIDON-tutkimuksessa, jossa 330 potilasta sai tremelimumabia. Potilaiden tremelimumabialtistuksen keston mediaani oli 20 viikkoa.

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

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

	Tremelimumabi yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa		
Termi	**Mikä tahansa vaikeusaste (%)**		**Vaikeusaste 3–4 (%)**
Infektiot			
Ylähengitystieinfektiot[a]	Hyvin yleinen	15,5	0,6
Keuhkokuume[b]	Hyvin yleinen	14,8	7,3
Influenssa	Yleinen	3,3	0
Suun kandidiaasi	Yleinen	2,4	0,3
Hampaisiin ja suun pehmytkudoksiin liittyvät infektiot[c]	Melko harvinainen	0,6	0,3
Veri ja imukudos			
Anemia[d]	Hyvin yleinen	49,7	20.6
Neutropenia[d,e]	Hyvin yleinen	41.2	23,9
Trombosytopenia[d,f]	Hyvin yleinen	24,5	8,2
Leukopenia[d,g]	Hyvin yleinen	19,4	5,5
Kuumeinen neutropenia[d]	Yleinen	3,0	2,1
Pansytopenia[d]	Yleinen	1,8	0,6
Immuunitrombosytopenia	Melko harvinainen	0,3	0
Umpieritys			
Hypotyreoosi[h]	Hyvin yleinen	13,3	0
Hypertyreoosi[i]	Yleinen	6,7	0
Lisämunuaisten vajaatoiminta	Yleinen	2,1	0,6
Hypopituitarismi/hypofysiitti	Yleinen	1,5	0,3
Tyreoidiitti[j]	Yleinen	1,2	0
Diabetes insipidus	Melko harvinainen	0,3	0,3
Tyypin 1 diabetes	Melko harvinainen	0,3	0,3
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Pienentynyt ruokahalu[d]	Hyvin yleinen	28,2	1,5

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

	Tremelimumabi yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa		
Termi	**Mikä tahansa vaikeusaste (%)**		**Vaikeusaste 3–4 (%)**
Hermosto			
Enkefaliitti[k]	Melko harvinainen	0,6	0,6
Myasthenia gravis[l]	Tuntematon		
Guillain–Barrén oireyhtymä[l]	Tuntematon		
Meningiitti[l]	Tuntematon		
Sydän			
Sydänlihastulehdus[m]	Melko harvinainen	0,3	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Yskä / limainen yskä	Hyvin yleinen	12,1	0
Pneumoniitti[n]	Yleinen	4,2	1,2
Dysfonia	Yleinen	2,4	0
Interstitiaalinen keuhkosairaus	Melko harvinainen	0,6	0
Ruoansulatuselimistö			
Pahoinvointi[d]	Hyvin yleinen	41,5	1,8
Ripuli	Hyvin yleinen	21,5	1,5
Ummetus[d]	Hyvin yleinen	19,1	0
Oksentelu[d]	Hyvin yleinen	18,2	1,2
Stomatiitti[d,o]	Yleinen	9,7	0
Suurentunut amylaasipitoisuus[l]	Yleinen	8,5	3,6
Vatsakipu[p]	Yleinen	7,3	0
Suurentunut lipaasipitoisuus[l]	Yleinen	6,4	3,9
Paksusuolitulehdus[q]	Yleinen	5,5	2,1
Haimatulehdus[r]	Yleinen	2,1	0,3
Suolen puhkeama[l]	Tuntematon		
Paksusuolen puhkeama[l]	Tuntematon		
Maksa ja sappi			
Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo[s]	Hyvin yleinen	17,6	2,1
Maksatulehdus[t]	Yleinen	3,9	0,9
Iho ja ihonalainen kudos			
Karvojen lähtö[d]	Hyvin yleinen	10,0	0
Ihottuma[u]	Hyvin yleinen	26,1	1,5
Kutina	Hyvin yleinen	10,9	0
Dermatiitti	Melko harvinainen	0,6	0
Yöhikoilu	Melko harvinainen	0,6	0
Pemfigoidi	Melko harvinainen	0,3	0,3
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Lihaskipu	Yleinen	4,2	0
Myosiitti	Melko harvinainen	0,3	0,3
Polymyosiitti	Melko harvinainen	0,3	0,3
Nivelkipu	Hyvin yleinen	12,4	0,3

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

	Tremelimumabi yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa		
Termi	**Mikä tahansa vaikeusaste (%)**		**Vaikeusaste 3–4 (%)**
Munuaiset ja virtsatiet			
Kohonnut veren kreatiniiniarvo	Yleinen	6,4	0,3
Dysuria	Yleinen	1,5	0
Munuaistulehdus	Melko harvinainen	0,6	0
Ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus	Melko harvinainen	0,3	0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Väsymys[d]	Hyvin yleinen	36,1	5,2
Kuume	Hyvin yleinen	16,1	0
Perifeerinen turvotus[v]	Yleinen	8,5	0
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
Infuusioon liittyvä reaktio[w]	Yleinen	3,9	0,3

[a] Sisältää seuraavat: kurkunpäätulehdus, nasofaryngiitti, nielutulehdus, riniitti, sinuiitti, tonsilliitti, trakeobronkiitti ja ylähengitystieinfektio.
[b] Sisältää seuraavat: *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume, keuhkokuume ja bakteerikeuhkokuume.
[c] Sisältää seuraavat: hammasabsessi ja hampaan infektio.
[d] Tällä haittavaikutuksella tarkoitetaan ainoastaan solunsalpaajahoidon haittavaikutuksia POSEIDON-tutkimuksessa.
[e] Sisältää seuraavat: neutropenia ja neutrofiilien niukkuus.
[f] Sisältää seuraavat: verihiutaleniukkuus ja trombosytopenia.
[g] Sisältää seuraavat: leukopenia ja valkosolujen niukkuus.
[h] Sisältää seuraavat: veren suurentunut tyreotropiiniarvo (TSH-arvo) ja hypotyreoosi.
[i] Sisältää seuraavat: veren pienentynyt tyreotropiiniarvo (TSH-arvo) ja hypertyreoosi.
[j] Sisältää seuraavat: autoimmuunityreoidiitti ja tyreoidiitti.
[k] Sisältää seuraavat: enkefaliitti ja autoimmuunienkefaliitti.
[l] Haittavaikutusta ei havaittu POSEIDON-tutkimuksessa, mutta sitä ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa POSEIDON-tietoaineiston ulkopuolella potilailla, jotka olivat saaneet durvalumabia tai tremelimumabia ja durvalumabia.
[m] Sisältää autoimmuunimyokardiitin.
[n] Sisältää seuraavat: immuunivälitteinen pneumoniitti ja pneumoniitti.
[o] Sisältää seuraavat: limakalvotulehdus ja stomatiitti.
[p] Sisältää seuraavat: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja kipu kyljessä.
[q] Sisältää seuraavat: koliitti, enteriitti ja enterokoliitti.
[r] Sisältää seuraavat: autoimmuunihaimatulehdus ja haimatulehdus.
[s] Sisältää seuraavat: kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonneet maksaentsyymiarvot ja kohonneet transaminaasiarvot.
[t] Sisältää seuraavat: autoimmuunimaksatulehdus, maksatulehdus, äkillinen maksatulehdus, maksatoksisuus ja immuunivälitteinen hepatiitti.
[u] Sisältää seuraavat: ekseema, punoitus, ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma ja märkärakkulainen ihottuma.
[v] Sisältää seuraavat: perifeerinen edeema ja perifeerinen turvotus.
[w] Sisältää seuraavat: infuusioon liittyvä reaktio ja nokkosihottuma.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tremelimumabihoitoon liittyy immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Useimmat niistä, vaikeat reaktiot mukaan lukien, hävisivät asianmukaisen hoidon aloittamisen tai tremelimumabi hoidon lopettamisen jälkeen. Seuraavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia koskevat tiedot perustuvat 2 280 potilaaseen, jotka saivat tremelimumabia 75 mg 4 viikon välein tai 1 mg/kg 4 viikon välein yhdistelmänä durvalumabin kanssa, jota annettiin 1 500 mg 4 viikon välein, 20 mg/kg 4 viikon välein tai 10 mg/kg 2 viikon välein. Durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa yhdistelmänä annetun tremelimumabin merkittävien haittavaikutusten tiedot on esitetty tapauksissa, joissa havaittiin kliinisesti oleellisia eroja verrattuna tremelimumabin käyttöön yhdistelmänä durvalumabin kanssa. Näitä haittavaikutuksia koskevat hoitosuositukset on kuvattu kohdassa 4.4.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Immuunivälitteinen pneumoniitti

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

Immuunivälitteinen maksatulehdus

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

Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus

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

Tremelimumabia yhdistelmänä durvalumabin kanssa saaneilla potilailla on ilmoitettu melko harvinaisina haittavaikutuksina suolen puhkeamia ja paksusuolen puhkeamia.

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

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

Immuunivälitteinen hypertyreoosi
Durvalumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä tremelimumabia koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa immuunivälitteistä hypertyreoosia oli todettu 62 potilaalla (2,7 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 5 potilaalla (0,2 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 33 päivää (vaihteluväli: 4–176 päivää). 18 potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 18 potilaasta 11 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

tai vastaavaa hoitoa). 53 potilasta tarvitsi muuta hoitoa (tiamatsolia, karbimatsolia, propyylitiourasiilia, perkloraattia, kalsiuminestäjää tai beetasalpaajaa). Yksi potilas lopetti hoidon hypertyreoosin vuoksi. Immuunivälitteinen hypertyreoosi parani 47 potilaalla.

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

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

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

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

Immuunivälitteinen munuaistulehdus

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

Immuunivälitteinen ihottuma

Durvalumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä tremelimumabia koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa immuunivälitteistä ihottumaa tai dermatiittia (pemfigoidi mukaan lukien) oli todettu 112 potilaalla (4,9 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 17 potilaalla (0,7 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 35 päivää (vaihteluväli: 1–778 päivää). Kaikki

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 112 potilaasta 57 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Hoito lopetettiin 10 potilaalla. Immuunivälitteinen ihottuma parani 65 potilaalla.

Infuusioon liittyvät reaktiot

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

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

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

Immunogeenisuus

Kaikkien proteiinilääkkeiden tavoin myös tremelimumabiin liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus. Tiedot tremelimumabin immunogeenisuudesta perustuvat yhdistettyihin tietoihin 1 337 potilaasta, jotka saivat tremelimumabia annoksella 75 mg tai 1 mg/kg ja joilta voitiin määrittää lääkevasta-aineet (ADA). Hoidon aikana kehittyneitä lääkevasta-aineita todettiin testeissä 143 potilaalla (10,7 %). Tremelimumabia neutraloivia vasta-aineita todettiin 8,9 %:lla (119 / 1 337) potilaista. Lääkevasta-aineiden kehittyminen ei vaikuttanut tremelimumabin farmakokinetiikkaan, eikä sillä ollut havaittavia vaikutuksia turvallisuuteen.

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

Iäkkäät

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Antamalla yhdistelmänä tremelimumabia, joka on CTLA-4:n estäjä, ja durvalumabia, joka on PD-L1:n estäjä, saavutetaan parempi vaste kasvaimia vastaan metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Hiiren syngeenisissä kasvainmalleissa PD-L1:n ja CTLA-4:n kaksoissalpaus tehosti vaikutusta kasvaimia vastaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä – POSEIDON-tutkimus

POSEIDON-tutkimus oli suunniteltu durvalumabin tehon arviointiin, kun durvalumabia annettiin Tremelimumab AstraZeneca -valmisteen kanssa tai ilman sitä, yhdistelmänä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa. POSEIDON oli satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, johon osallistuneet 1 013 potilasta sairastivat metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosyöpää eikä heillä ollut herkistävää epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) mutaatiota eikä anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) poikkeavuuksia kasvaimen genomissa. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli histologisesti tai sytologisesti dokumentoitu metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Potilaat eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa tai muuta systeemistä hoitoa metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän vuoksi. Ennen satunnaistamista kasvainten PD-L1-status varmistettiin Ventana PD-L1 (SP263) -analyysillä. Potilaiden WHO/ECOG (World Health Organization/Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskykypistemäärä oli 0 tai 1 heidän aloittaessaan tutkimuksessa.

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

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

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 seuraavasti:

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

Potilaat saivat jotakin seuraavista platinapohjaisista solunsalpaajahoidoista:

- Ei-levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä
  - Pemetreksedi 500 mg/m^2 sekä karboplatiini AUC 5–6 tai sisplatiini 75 mg/m^2 kolmen viikon välein. Pemetreksediylläpitohoitoa voitiin antaa, ellei tutkijalääkäri katsonut sen olevan vasta-aiheista.
- Levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä
  - Gemsitabiini 1 000 tai 1 250 mg/m^2 päivinä 1 ja 8 sekä sisplatiini 75 mg/m^2 tai karboplatiini AUC 5–6 päivänä 1 kolmen viikon välein.
- Ei-levyepiteeliperäinen tai levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä
  - Nab-paklitakseli 100 mg/m^2 päivinä 1, 8 ja 15 sekä karboplatiini AUC 5–6 päivänä 1 kolmen viikon välein.

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

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

Tutkimuksen kaksi ensisijaista päätetapahtumaa olivat etenemättömyysaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS), kun verrattiin durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmää (hoitohaara 2) pelkkään platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon (hoitohaara 3). Tutkimuksen keskeiset toissijaiset päätetapahtumat olivat etenemättömyysaika ja kokonaiselossaoloaika Tremelimumab AstraZeneca -valmisteen, durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmällä (hoitohaara 1) sekä pelkällä platinapohjaisella solunsalpaajahoidolla (hoitohaara 3). Toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivisten vasteiden osuus (ORR) ja vasteen kesto (DoR). Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioi etenemättömyysajan, objektiivisten vasteiden osuuden ja vasteen keston RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti.

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

(49,6 %), histologinen alatyyppi levyepiteeliperäinen (36,9 %), ei-levyepiteeliperäinen (62,9 %), aivometastaaseja (10,5 %), PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa ≥ 50 % (28,8 %), PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa < 50 % (71,1 %).

Tutkimuksessa osoitettiin kokonaiselossaoloajan olevan tilastollisesti merkitsevästi pidempi Tremelimumab AstraZeneca -valmisteen, durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla (hoitohaara 1) verrattuna pelkkää platinapohjaista solunsalpaajahoitoa saaneisiin (hoitohaara 3). Tremelimumab AstraZeneca -valmisteen, durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla potilailla havaittiin etenemättömyysajan olevan tilastollisesti merkitsevästi pidempi verrattuna pelkkää platinapohjaista solunsalpaajahoitoa saaneisiin. Tulokset on esitetty yhteenvetona alla.

Taulukko 4. POSEIDON-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

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

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

[b] Riskitiheyssuhteet saadaan käyttämällä PD-L1-statuksen, histologian ja taudin levinneisyysasteen mukaan stratifioitua Coxin pH-mallia.

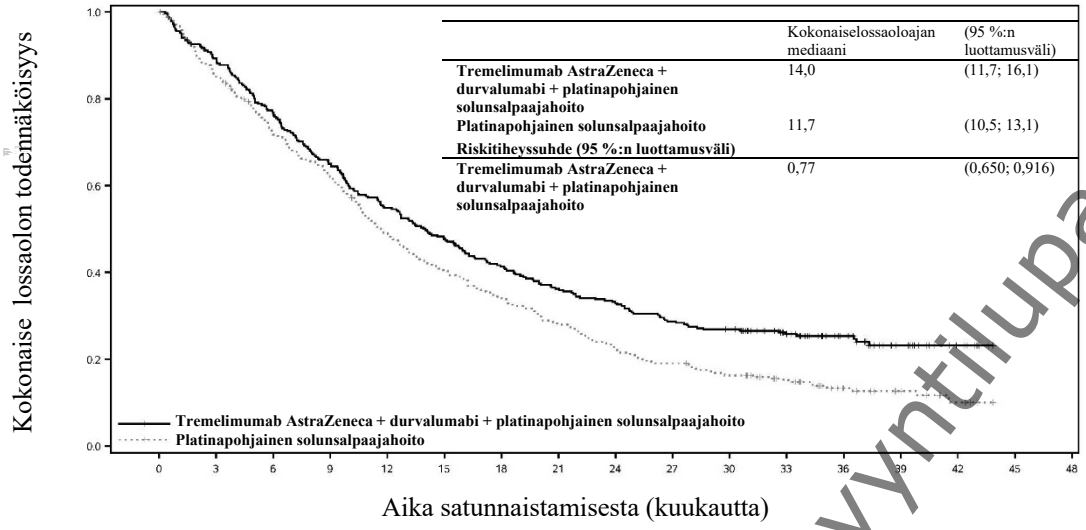
[c] Kaksitahoinen p-arvo, joka perustuu PD-L1-statuksen, histologian ja taudin levinneisyysasteen mukaan stratifioituun log rank -testiin.

[d] Vahvistettu objektiivinen vaste.

[e] Post hoc -analyysi.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

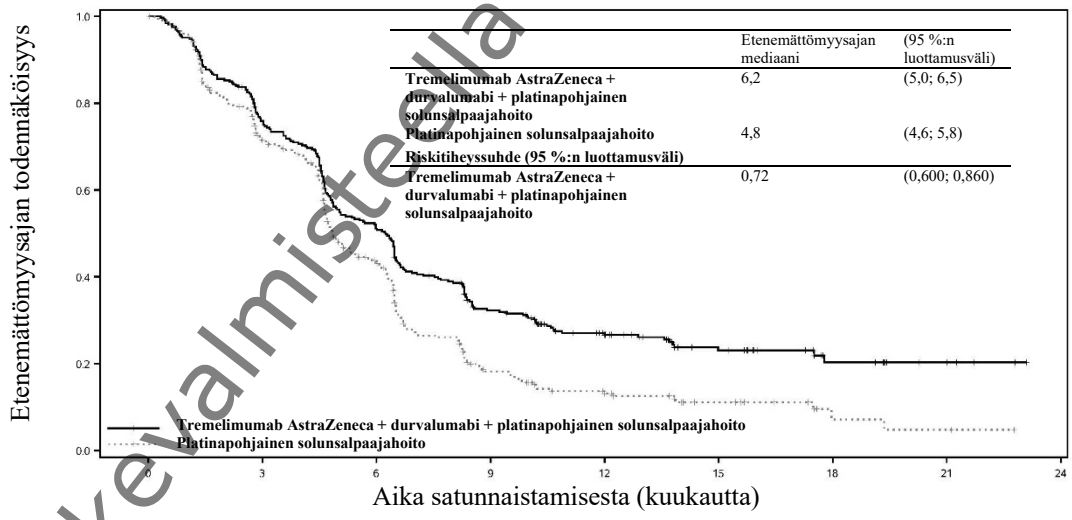
Kuva 1. Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä



Niiden potilaiden määrä, joita riski koskee

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

Kuva 2. Etenemättömyysaikaa koskeva Kaplan–Meier-käyrä



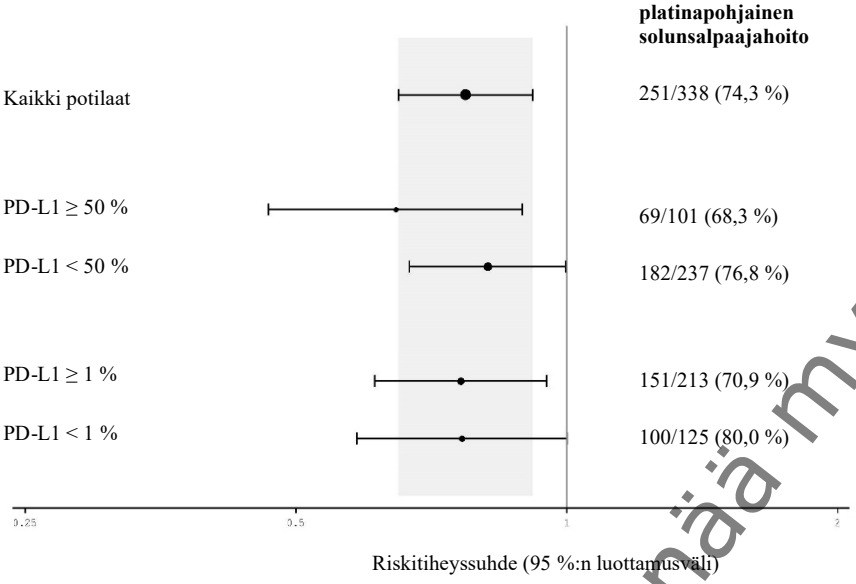
Niiden potilaiden määrä, joita riski koskee

Kuukausi	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumabi + platinapohjainen solunsalpaajahoito	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinapohjainen solunsalpaajahoito	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Kuvassa 3 on esitetty yhteenvedot tuloksista, jotka koskevat tehoa kokonaiselossaoloajan suhteen kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen mukaan ennalta määritellyissä alaryhmäanalyyseissä.

Lääkevalmistella ei enää myyntilupaa

Kuva 3. Kokonaiselinajan Forest plot -kuvaaja PD-L1:n ilmentymisen mukaan Tremelimumab AstraZeneca -valmisteen, durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla verrattuna platinapohjaista solunsalpaajahoitoa saaneisiin



	Tapahtumien/potilaiden määrä (%)		
	Tremelimumab AstraZeneca + durvalumabi + platinapohjainen solunsalpaajahoito	**Platinapohjainen solunsalpaajahoito**	**Riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli)**
Kaikki potilaat	251/338 (74,3 %)	285/337 (84,6 %)	0,77 (0,65; 0,92)
PD-L1 ≥ 50 %	69/101 (68,3 %)	80/97 (82,5 %)	0,65 (0,47; 0,89)
PD-L1 < 50 %	182/237 (76,8 %)	205/240 (85,4 %)	0,82 (0,67; 1,00)
PD-L1 ≥ 1 %	151/213 (70,9 %)	170/207 (82,1 %)	0,76 (0,61; 0,95)
PD-L1 < 1 %	100/125 (80,0 %)	115/130 (88,5 %)	0,77 (0,58; 1,00)

<u>Iäkkäät potilaat</u>

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

<u>Pediatriset potilaat</u>

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Tremelimumab AstraZeneca -valmisteen käytöstä pahanlaatuisten kasvainten (lukuun ottamatta keskushermoston kasvaimia sekä hematopoieettisen kudoksen ja imukudoksen kasvaimia) hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Tremelimumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin sekä monoterapiana että yhdistelmänä durvalumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa.

Tremelimumabin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla annoksilla, jotka olivat 75–750 mg (tai 10 mg/kg) ja jotka annettiin laskimoon 4 tai 12 viikon välein monoterapiana. Farmakokineettinen altistus suureni suhteessa annokseen (lineaarinen farmakokinetiikka) ≥ 75 mg:n annoksilla. Vakaa tila saavutettiin keskimäärin 12 viikon kohdalla. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana 1 605 potilasta, jotka saivat tremelimumabia monoterapiana tai yhdistelmänä durvalumabin kanssa joko solunsalpaajahoidon kanssa tai ilman solunsalpaajahoitoa ja joilla annostus oli ≥ 75 mg (tai

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1 mg/kg) 3 tai 4 viikon välein. Analyysin perusteella vakaan tilan jakautumistilavuuden (V_{ss}) geometrinen keskiarvo oli 6,33 l. Yhdistelmänä durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa käytetyn tremelimumabin puhdistuma (CL) pieneni ajan myötä niin, että vakaan tilan puhdistuman (CL_{ss}) geometrinen keskiarvo oli 0,309 l/vrk. CL_{ss}:n pienenemisen ei katsottu olevan kliinisesti merkityksellistä. Terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo oli noin 14,2 vuorokautta. Tremelimumabin pääasialliset eliminaatioreitit ovat proteiinin hajotus retikuloendoteliaalijärjestelmän kautta ja kohdevälitteinen jakautuminen.

Erityisryhmät

Ikä, sukupuoli ja etninen tausta

Ikä (22–97 vuotta), kehon paino (34–149 kg), sukupuoli, positiivinen lääkevasta-ainestatus (ADA-status), albumiiniarvot, LD-arvot, kreatiniiniarvot, kasvaintyyppi, etninen tausta tai ECOG/WHO-suorituskykyluokka eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi tremelimumabin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologia koe-eläimillä

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

Mononukleaaristen solujen infiltraation ilmaantuvuuden ja vaikeusasteen annosriippuvaista suurenemista todettiin sylkirauhasessa, haimassa (rauhasrakkulasoluissa), kilpirauhasessa, lisäkilpirauhasessa, lisämunuaisissa, sydämessä, ruokatorvessa, kielessä, maksan periportaalialueella, luustolihaksissa, eturauhasessa, kohdussa, aivolisäkkeessä, silmissä (sidekalvolla, silmänulkoisissa lihaksissa) sekä aivokammioiden suonipunoksessa. Infiltraatioon liittyi joissakin tapauksissa mononukleaarinen tulehdus. Tässä tutkimuksessa ei löydetty NOAEL-arvoa (suurin annos, joka ei aiheuta haittavaikutuksia), sillä pienintäkin annosta (5 mg/kg/viikko) saaneet eläimet tarvitsivat

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

tukihoitoa. Tästä annoksesta laskettu altistukseen perustuva turvallisuusmarginaali on 3 kertaa kliinisesti merkittävä altistus (ottaen huomioon lajien väliset erot tehossa).

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Tremelimumabin karsinogeenisuutta ja genotoksisuutta ei ole arvioitu.

Lisääntymistoksisuus

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioineissa tutkimuksissa todettiin mononukleaaristen solujen infiltraatiota eturauhasessa ja kohdussa. Koska tremelimumabilla ei ole tehty hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita, näiden löydösten kliinistä merkitystä hedelmällisyyden kannalta ei tiedetä. Lisääntymistutkimuksissa tremelimumabin antamiseen tiineille jaavanmakakeille organogeneesivaiheen aikana ei liittynyt emoon kohdistuvaa toksisuutta eikä se vaikuttanut alkio- ja sikiökuolemiin, sikiöiden painoihin, ulkoisiin, viskeraalisiin tai luuston poikkeavuuksiin eikä tiettyjen sikiön elinten painoihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Trehaloosidihydraatti
Dinatriumedetaattidihydraatti
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta

Laimennettu liuos

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

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

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

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Lääkevalmisteella ei enää myyntiluvaa

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1,25 ml konsentraattia tyypin 1 lasista valmistetussa 2 ml:n injektiopullossa, jossa on elastomeeritulppa ja violetti irtinapsautettava alumiinisinetti, sisältää 25 mg tremelimumabia. Pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

15 ml konsentraattia tyypin 1 lasista valmistetussa 20 ml:n injektiopullossa, jossa on elastomeeritulppa ja tummansininen irtinapsautettava alumiinisinetti, sisältää 300 mg tremelimumabia. Pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuoksen valmistus

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

- Tarkista silmämääräisesti, ettei lääkevalmisteessa näy hiukkasia eikä värimuutoksia. Tremelimumab AstraZeneca on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos. Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy värimuutoksia tai hiukkasia. Älä ravista injektiopulloa.
- Vedä Tremelimumab AstraZeneca -injektiopullo(i)sta tarvittava tilavuus ruiskuun ja siirrä se infuusiopussiin, jossa on natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektioliuosta (50 mg/ml, 5 %). Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä varovasti. Laimennetun liuoksen lopullinen pitoisuus on 0,1–10 mg/ml. Älä anna liuoksen jäätyä äläkä ravista liuosta.
- Valmistetun liuoksen steriiliys on varmistettava huolellisesti.
- Injektiopullosta saa ottaa lääkevalmistetta vain kerran.
- Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön lääke.

Antaminen

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

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

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

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.
Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

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

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

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

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

- Potilaskortti

Potilaskortin keskeiset viestit ovat

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
tremelimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

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

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml steriili konsentraatti
tremelimumab
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

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

6. MUUTA

AstraZeneca

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
tremelimumabi

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Tremelimumab AstraZeneca on ja mihin sitä käytetään

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

Tremelimumab AstraZeneca -valmistetta käytetään tietyntyyppisen keuhkosyövän (pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän) hoitoon aikuisilla. Sitä käytetään yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden (durvalumabin ja solunsalpaajahoidon) kanssa.

Koska Tremelimumab AstraZeneca annetaan yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa, on tärkeää, että luet myös näiden muiden lääkkeiden pakkausselosteet. Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, jos sinulla on kysyttävää siitä, miten Tremelimumab AstraZeneca vaikuttaa tai miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tremelimumab AstraZeneca -valmistetta

Sinulle ei saa antaa Tremelimumab AstraZeneca -valmistetta
- jos olet allerginen tremelimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Keskustele lääkärin kanssa, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Tremelimumab AstraZeneca -valmistetta, jos

- sinulla on autoimmuunisairaus (sairaus, jossa immuunijärjestelmä hyökkää elimistön omia soluja vastaan)

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

- sinulle on tehty elinsiirto
- sinulla on keuhko- tai hengitysvaivoja
- sinulla on maksavaivoja.

Jos jokin edellä mainituista saattaa koskea sinua, **keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa** ennen kuin sinulle annetaan Tremelimumab AstraZeneca -valmistetta.

Tremelimumab AstraZeneca -valmisteen antamiseen saattaa liittyä joitakin **vakavia haittavaikutuksia.**

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

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

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos havaitset jonkin edellä mainituista oireista.

Lapset ja nuoret
Tremelimumab AstraZeneca -valmistetta ei saa käyttää lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

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

Lääkevalmisteella ei eräämyyntilupaa

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö
Tremelimumab AstraZeneca ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos sinulla kuitenkin ilmenee keskittymis- ja reagointikykyyn vaikuttavia haittavaikutuksia, noudata varovaisuutta ajaessasi ja käyttäessäsi koneita.

Tremelimumab AstraZeneca -valmisteen sisältämä natriummäärä on pieni
Tremelimumab AstraZeneca sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tremelimumab AstraZeneca annetaan

Tremelimumab AstraZeneca annetaan sairaalassa tai klinikalla kokeneen lääkärin valvonnassa. Se annetaan yhdistelmänä durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa.

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

Lääkäri antaa Tremelimumab AstraZeneca -valmisteen laskimoon noin 1 tunnin kestävänä tiputuksena (infuusiona).

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

Kun Tremelimumab AstraZeneca annetaan yhdistelmänä durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa, Tremelimumab AstraZeneca annetaan ensin, sen jälkeen durvalumabi ja sitten solunsalpaajahoito.

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

Jos sinulla on kysyttävää hoidosta, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, joita on ilmoitettu Tremelimumab AstraZeneca -valmistetta yhdistelmänä durvalumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa:

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Hyvin yleiset (yli 1 henkilöllä kymmenestä)

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

Yleiset (enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- flunssankaltainen sairaus
- sienitulehdus suussa
- valkosolujen niukkuus ja kuumeen merkit
- punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden niukkuus (pansytopenia)
- kilpirauhasen liikatoiminta, joka voi aiheuttaa nopeaa sydämen sykettä tai painonlaskua
- lisämunuaisten tuottamien hormonien määrän pieneneminen, joka voi aiheuttaa väsymystä
- aivolisäkkeen vajaatoiminta, aivolisäkkeen tulehdus
- kilpirauhasen tulehdus (tyreoidiitti)
- keuhkotulehdus (pneumoniitti)
- käheä ääni (dysfonia)
- suu- tai huulitulehdus
- poikkeavat haiman toimintakokeiden tulokset
- mahakipu
- suolistotulehdus (paksusuolitulehdus)
- haimatulehdus (pankreatiitti)
- maksatulehdus, joka voi aiheuttaa pahoinvointia tai näläntunteen heikkenemistä (hepatiitti)
- lihaskipu (myalgia)
- poikkeavat munuaisten toimintakokeiden tulokset (kohonnut veren kreatiniiniarvo)
- kipu virtsatessa (dysuria)
- jalkojen turvotus (perifeerinen turvotus)
- lääkeinfuusioon liittyvä reaktio, joka voi aiheuttaa kuumeen tai lehahtavaa punoitusta

Melko harvinaiset (enintään 1 henkilöllä sadasta)

- hampaisiin tai suun pehmytkudoksiin liittyvät infektiot
- verihiutaleiden niukkuus, jonka merkkejä ovat tavallista runsaampi verenvuoto ja mustelmat (immuunitrombosytopenia)
- diabetes insipidus (häiriötila, joka aiheutta voimakkaan janon ja suuria virtsamääriä)
- tyypin 1 diabetes
- aivotulehdus
- sydänlihastulehdus

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

- keuhkokudoksen arpeutuminen
- rakkuloiden muodostuminen iholle
- yöhikoilu
- ihotulehdus
- lihastulehdus (myosiitti)
- lihas- ja verisuonitulehdus
- munuaistulehdus (nefriitti), joka voi vähentää virtsan määrää
- virtsarakkotulehdus (kystiitti). Merkkejä ja oireita voivat olla virtsaamisen tihentyminen ja/tai kivuliaisuus, äkillinen virtsaamisen tarve, verivirtsaisuus, kipu tai paine alavatsassa.

Muita ilmoitettuja haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
- sairaus, joka aiheuttaa lihasheikkoutta ja jossa lihakset väsyvät nopeasti (myasthenia gravis)
- hermotulehdus (Guillain–Barrén oireyhtymä)
- selkäydintä ja aivoja ympäröivien kalvojen tulehdus (aivokalvontulehdus)
- suolen puhkeama (perforaatio)

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista.

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

5. Tremelimumab AstraZeneca -valmisteen säilyttäminen

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tremelimumab AstraZeneca sisältää
Vaikuttava aine on tremelimumabi.

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 20 mg tremelimumabia.

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Tremelimumab AstraZeneca infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti) on steriili, säilöntäaineeton, kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Saatavilla olevissa pakkauksissa on joko yksi lasinen injektiopullo, jossa on 1,25 ml konsentraattia, tai yksi lasinen injektiopullo, jossa on 15 ml konsentraattia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Infuusionesteen valmistelu ja antaminen

- Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Konsentraatti on kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy värimuutoksia tai hiukkasia.
- Älä ravista injektiopulloa.
- Vedä injektiopullo(i)sta tarvittava tilavuus liuosta ruiskuun ja siirrä se infuusiopussiin, jossa on natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektioliuosta (50 mg/ml, 5 %), valmistaaksesi laimennetun liuoksen, jonka lopullinen pitoisuus on 0,1–10 mg/ml. Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä varovasti.
- Käytä lääkevalmiste välittömästi laimentamisen jälkeen. Laimennettu liuos ei saa jäätyä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, kokonaisaika injektiopullon tulpan puhkaisemisesta valmisteen antamisen aloittamiseen saa olla enintään 24 tuntia 2–8 ºC:ssa tai 12 tuntia

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

huoneenlämmössä (korkeintaan 25 ºC:ssa). Jos infuusiopusseja säilytetään jääkaapissa, niiden täytyy antaa lämmetä huoneenlämpöön ennen käyttöä. Anna infuusioliuos laskimoon 1 tunnin aikana käyttäen steriiliä, niukasti proteiineja sitovaa 0,2 tai 0,22 mikronin kiinteää (in-line) suodatinta.

- Älä anna muita lääkevalmisteita saman infuusiolinjan kautta.
- Tremelimumab AstraZeneca on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön lääke.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa