PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IMJUDO 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg tremelimumabu.
Jedna injekční lahvička s 1,25 ml koncentrátu obsahuje 25 mg tremelimumabu.
Jedna injekční lahvička s 15 ml koncentrátu obsahuje 300 mg tremelimumabu.

Tremelimumab je lidská monoklonální protilátka imunoglobulin G2 IgG2a anti-CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytární antigen-4) produkovaná v myších myelomových buňkách technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok, bez viditelných částic nebo prakticky bez viditelných částic. Roztok má pH přibližně 5,5 a osmolalitu přibližně 285 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek IMJUDO je v kombinaci s durvalumabem indikován jako první linie léčby dospělých s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC).

Přípravek IMJUDO je v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny indikován k léčbě v první linii u dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez senzibilizujících mutací EGFR nebo pozitivních mutací ALK.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a sledovat lékař, který má zkušenosti s léčbou onkologických onemocnění.

Dávkování
Doporučená dávka přípravku IMJUDO je uvedena v tabulce 1. Přípravek IMJUDO se podává jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny.

Pokud se přípravek IMJUDO podává v kombinaci s jinými léčivými látkami, další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) těchto léčivých látek.

Tabulka 1: Doporučená dávka přípravku IMJUDO

Indikace	Doporučená dávka přípravku IMJUDO	Trvání léčby

Pokročilý nebo neresekovatelný HCC	Přípravek IMJUDO v dávce 300 mg[a] jako jedna dávka podaná v kombinaci s 1500 mg durvalumabu[a] 1. den 1. cyklu, následně monoterapie durvalumabem každé 4 týdny	Do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity
Metastazující NSCLC	<u>Během chemoterapie na bázi platiny</u>: 75 mg[b] v kombinaci s durvalumabem v dávce 1500 mg a chemoterapií na bázi platiny každé 3 týdny (21 dní) ve 4 cyklech (12 týdnů). <u>Po chemoterapii na bázi platiny</u>: Durvalumab v dávce 1500 mg každé 4 týdny a udržovací terapie pemetrexedem založená na histologii[c] každé 4 týdny. Pátá dávka přípravku IMJUDO 75 mg[d,e] má být podána v 16. týdnu souběžně s 6. dávkou durvalumabu.	Maximálně 5 dávek. Pacienti mohou dostat méně než pět dávek přípravku IMJUDO v kombinaci s durvalumabem v dávce 1500 mg a chemoterapií na bázi platiny, pokud dojde k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě.

[a] Přípravek IMJUDO: pacienti s HCC s tělesnou hmotností 40 kg nebo nižší musí dostat dávky odvozené od tělesné hmotnosti, což odpovídá přípravku IMJUDO v dávce 4 mg/kg, dokud není tělesná hmotnost vyšší než 40 kg.
Durvalumab: pacienti s tělesnou hmotností 30 kg nebo nižší musí dostávat dávky odvozené od tělesné hmotnosti, což odpovídá durvalumabu v dávce 20 mg/kg, dokud není tělesná hmotnost vyšší než 30 kg.

[b] Přípravek IMJUDO: pacienti s metastazujícím NSCLC s tělesnou hmotností 34 kg nebo nižší musí dostat dávky odvozené od tělesné hmotnosti, což odpovídá přípravku IMJUDO v dávce 1 mg/kg, dokud není tělesná hmotnost vyšší než 34 kg. Durvalumab: pacienti s tělesnou hmotností 30 kg nebo nižší musí dostávat dávky odvozené od tělesné hmotnosti, což odpovídá durvalumabu v dávce 20 mg/kg, dokud není tělesná hmotnost vyšší než 30 kg.

[c] Ke zvážení je udržovací dávka pemetrexedu u pacientů s neskvamózními tumory, kteří byli léčeni pemetrexedem a karboplatinou/cisplatinou během léčby chemoterapií na bázi platiny.

[d] V případě odložení dávky lze po 16. týdnu podat pátou dávku přípravku IMJUDO spolu s durvalumabem.

[e] Pokud pacienti dostávají méně než 4 cykly chemoterapie na bázi platiny, zbývající cykly přípravku IMJUDO (až celkem 5) mají být podány spolu s durvalumabem během fáze po chemoterapii na bázi platiny.

Zvýšení nebo snížení dávky se během léčby přípravkem IMJUDO v kombinaci s durvalumabem nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být nutné pozdržení dávky nebo přerušení léčby.

Doporučení pro léčbu imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou popsána v tabulce 2 (další doporučení pro jejich léčbu, monitorování a hodnocení jsou uvedena v bodě 4.4). Také viz SmPC pro durvalumab.

Tabulka 2. Úprava léčby přípravkem IMJUDO v kombinaci s durvalumabem

Nežádoucí účinek	Závažnost[a]	Úprava léčby
Imunitně podmíněná pneumonitida/intersticiální plicní onemocnění	Stupeň 2	Pozdržení dávky[b]
	Stupeň 3 nebo 4	Trvalé ukončení
Imunitně podmíněná hepatitida	ALT nebo AST > 3 - ≤ 5 x ULN nebo celkový bilirubin > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Pozdržení dávky[b]
	ALT nebo AST > 5 - ≤ 10 x ULN	Pozdržení durvalumabu a trvalé ukončení léčby přípravkem IMJUDO (kde je to vhodné)
	Souběžné ALT nebo AST > 3 x ULN a celkový bilirubin > 2 x ULN[c]	Trvalé ukončení
	ALT nebo AST > 10 x ULN nebo celkový bilirubin > 3 x ULN	
Imunitně podmíněná hepatitida u HCC (nebo sekundární nádorové postižení jater s abnormálními výchozími hodnotami)[d]	ALT nebo AST > 2,5 - ≤ 5 x BLV a ≤ 20 x ULN	Pozdržení dávky[b]
	ALT nebo AST > 5 - 7 x BLV a ≤ 20 x ULN nebo souběžné ALT nebo AST 2,5 - 5 x BLV a ≤ 20 x ULN a celkový bilirubin > 1,5 - < 2 x ULN[c]	Pozdržení durvalumabu a trvalé ukončení léčby přípravkem IMJUDO (kde je to vhodné)
	ALT nebo AST > 7 x BLV nebo > 20 x ULN podle toho, co nastane dříve, nebo bilirubin > 3 x ULN	Trvalé ukončení
Imunitně podmíněná kolitida nebo průjem	Stupeň 2	Pozdržení dávky[b]

Nežádoucí účinek	Závažnost[a]	Úprava léčby
	Stupeň 3 nebo 4	Trvalé ukončení[e]
Perforace střeva	JAKÝKOLI stupeň	Trvalé ukončení
Imunitně podmíněná hypertyreóza, tyroiditida	Stupeň 2 - 4	Pozdržení dávky do klinické stabilizace
Imunitně podmíněná hypotyreóza	Stupeň 2 - 4	Beze změny
Imunitně podmíněná insuficience nadledvin nebo hypofyzitida/hypopituitarismus	Stupeň 2 - 4	Pozdržení dávky do klinické stabilizace
Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu	Stupeň 2 - 4	Beze změny
Imunitně podmíněná nefritida	Stupeň 2 s kreatininem v séru > 1,5 - 3 x (ULN nebo výchozí hodnota)	Pozdržení dávky[b]
	Stupeň 3 s kreatininem v séru > 3 x výchozí hodnota nebo > 3 - 6 x ULN; Stupeň 4 s kreatininem v séru > 6 x ULN	Trvalé ukončení
Imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu)	Stupeň 2 po dobu > 1 týden nebo stupeň 3	Pozdržení dávky[b]
	Stupeň 4	Trvalé ukončení
Imunitně podmíněná myokarditida	Stupeň 2 - 4	Trvalé ukončení
Imunitně podmíněná myozitida/polymyozitida/rhabdomyolýza	Stupeň 2 nebo 3	Pozdržení dávky[b,f]
	Stupeň 4	Trvalé ukončení

Nežádoucí účinek	Závažnost[a]	Úprava léčby
Reakce související s podáním infuze	Stupeň 1 nebo 2	Přerušení nebo zpomalení rychlosti infuze
	Stupeň 3 nebo 4	Trvalé ukončení
Imunitně podmíněná myasthenia gravis	Stupeň 2 - 4	Trvalé ukončení
Imunitně podmíněná transverzální myelitida	Jakýkoliv stupeň	Trvalé ukončení
Imunitně podmíněná meningitida	Stupeň 2	Pozdržení dávky[b]
	Stupeň 3 - 4	Trvalé ukončení
Imunitně podmíněná encefalitida	Stupeň 3 - 4	Trvalé ukončení
Imunitně podmíněný Guillainův-Barrého syndrom	Stupeň 2 - 4	Trvalé ukončení
Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky[g]	Stupeň 2 nebo 3	Pozdržení dávky[b]
	Stupeň 4	Trvalé ukončení
Neimunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň 2 a 3	Pozdržení dávky, dokud nenastane ≤ stupeň 1 nebo návrat k výchozím hodnotám
	Stupeň 4	Trvalé ukončení[h]

[a] Terminologická kritéria hodnocení nežádoucích účinků (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) verze 4.03; ALT: alaninaminotransferáza; AST: aspartátaminotransferáza; ULN: horní hranice normálu.

[b] Po pozdržení dávky lze přípravek IMJUDO a/nebo durvalumab obnovit během 12 týdnů, pokud došlo k zlepšení nežádoucích účinků na ≤ 1. stupeň a dávka kortikoidů byla snížena na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně. Přípravek IMJUDO a durvalumab mají být trvale ukončeny z důvodu opakujících se nežádoucích účinků 3. stupně, podle potřeby.

[c] U pacientů s alternativní příčinou postupujte podle doporučení pro zvýšení AST nebo ALT bez současného zvýšení bilirubinu.
[d] Pokud jsou výchozí hodnoty AST a ALT nižší nebo rovné ULN u pacientů s postižením jater, pozdržte nebo trvale ukončete podávání durvalumabu na základě doporučení pro léčbu hepatitidy bez postižení jater.
[e] V případě stupně 3 trvale přerušte léčbu přípravkem IMJUDO; léčba durvalumabem může být obnovena, jakmile příhoda odezní.
[f] Trvale ukončete léčbu přípravkem IMJUDO a durvalumabem, pokud nedojde k odeznění nežádoucích účinků na ≤ 1. stupeň během 30 dní nebo pokud se objeví známky respirační nedostatečnosti.
[g] Zahrnuje imunitní trombocytopenii, pankreatitidu, neinfekční cystitidu, imunitně podmíněnou artritidu, uveitidu a revmatickou polymyalgii.
[h] S výjimkou laboratorních abnormalit 4. stupně, u kterých má být rozhodnutí ukončit léčbu založeno na doprovodných klinických známkách/příznacích a klinickém posouzení.

Zvláštní populace

Starší populace
U starších pacientů (⩾ 65 let) není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). Údaje o pacientech ve věku 75 let nebo starších s metastazujícím NSCLC jsou omezené (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není doporučena úprava dávkování přípravku IMJUDO. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezené, aby bylo možno vyvodit závěry o této populaci (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování přípravku IMJUDO. Přípravek IMJUDO nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater studován (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku IMJUDO u dětí a dospívajících do 18 let nebyla s ohledem na HCC a NSCLC stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. Mimo schválené indikace byl přípravek IMJUDO v kombinaci s durvalumabem studován u dětí ve věku 1 až 17 let s neuroblastomem, solidním nádorem a sarkomem, ale výsledky studie neumožnily dospět k závěru, že přínosy takového použití přípravku převažují nad riziky. Aktuálně dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Přípravek IMJUDO je určen k intravenóznímu podání, podává se jako intravenózní infuze po naředění po dobu 1 hodiny (viz bod 6.6).

Pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Přípravek IMJUDO v kombinaci s durvalumabem

Pokud se přípravek IMJUDO pro NSCLC, ES-SCLC a BTC podává v kombinaci s durvalumabem, podávejte přípravek IMJUDO jako samostatnou intravenózní infuzi před podáním durvalumabu ve stejný den. Informace o podávání durvalumabu naleznete v příslušném SmPC.

Přípravek IMJUDO v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny

Pokud se přípravek IMJUDO pro NSCLC podává v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny, podává se v den určený k podání dávky nejprve přípravek IMJUDO, poté durvalumab a poté chemoterapie na bázi platiny.

Pokud se přípravek IMJUDO podává jako pátá dávka v kombinaci s durvalumabem a udržovací léčbou pemetrexedem v 16. týdnu, podá se v den určený k podání dávky nejprve přípravek IMJUDO, poté durvalumab a poté udržovací léčba pemetrexedem.

Přípravek IMJUDO, durvalumab a chemoterapie na bázi platiny se podávají jako samostatné intravenózní infuze. Přípravek IMJUDO a durvalumab se podávají po dobu 1 hodiny. Informace o podávání chemoterapie na bázi platiny naleznete v příslušných SmPC. Informace o podávání pemetrexedu naleznete v příslušném SmPC. Pro každou infuzi mají být použity samostatné infuzní vaky a filtry.

Během 1. cyklu má po přípravku IMJUDO následovat podání durvalumabu, které je třeba zahájit přibližně 1 hodinu (maximálně 2 hodiny) po ukončení infuze přípravku IMJUDO. Infuze chemoterapie na bázi platiny má začít přibližně 1 hodinu (maximálně 2 hodiny) po ukončení infuze durvalumabu. Pokud se během 1. cyklu nevyskytnou žádné klinicky významné potíže, mohou být podle uvážení lékaře následující cykly durvalumabu podány bezprostředně po přípravku IMJUDO a doba mezi koncem infuze durvalumabu a začátkem chemoterapie může být zkrácena na 30 minut.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U suspektních imunitně podmíněných nežádoucích účinků má být provedeno adekvátní vyšetření, aby se potvrdila etiologie nebo vyloučila alternativní etiologie. Na základě závažnosti nežádoucího účinku má být léčba přípravkem IMJUDO v kombinaci s tremelimumabem přerušena nebo trvale ukončen. Má být zahájena léčba kortikosteroidy nebo endokrinní terapie. U příhod vyžadujících léčbu kortikosteroidy a po zlepšení na ⩽ stupeň 1 má být zahájeno postupné snižování dávky kortikosteroidů a je třeba v něm pokračovat po dobu alespoň 1 měsíce. Je třeba zvážit zvýšení dávky kortikosteroidů a/nebo použití dalších systémových imunosupresiv, pokud dojde ke zhoršení nebo nedojde k žádnému zlepšení.

<u>Sledovatelnost</u>

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

<u>Imunitně podmíněná pneumonitida</u>

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění, definované jako vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pneumonitidy. Podezření na pneumonitidu má být potvrzeno radiograficky, mají být vyloučeny jiné infekční a s nemocí související příčiny a léčba má být vedena podle doporučení v bodě 4.2. U příhod stupně 2 má být zahájeno podávání prednisonu v počáteční dávce 1-2 mg/kg/den nebo ekvivalentu, poté má následovat postupné snižování dávky. U příhod stupně 3 nebo 4 má být zahájena léčba počáteční dávkou 2-4 mg/kg/den metylprednisolonu nebo ekvivalentu, poté má následovat postupné snižování dávky.

<u>Imunitně podmíněná hepatitida</u>

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná hepatitida, definovaná jako vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). Před zahájením léčby a před každým dalším podání infuze sledujte hladinu alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Je třeba zvážit další sledování na základě klinického hodnocení. Imunitně podmíněná hepatitida má být léčena podle doporučení v bodě 4.2. Kortikosteroidy mají být podávány v počáteční dávce 1-2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu s následným postupným snižováním dávky pro všechny stupně.

Imunitně podmíněná kolitida

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná kolitida nebo průjem, definovaná jako vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). U pacientů používajících tremelimumab v kombinaci s durvalumabem byla hlášena perforace střeva a perforace tlustého střeva. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy/průjmu a střevní perforace a léčit je podle doporučení v bodě 4.2. Kortikosteroidy mají být podávány v počáteční dávce 1-2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu s následným postupným snižováním dávky pro stupně 2-4. Pokud máte podezření na perforaci střeva JAKÉHOKOLI stupně, ihned se poraďte s chirurgem.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyroiditida

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyroiditida. Hypotyreóza může následovat po hypertyreóze (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány abnormální funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně v jejím průběhu a dle potřeby na základě klinického zhodnocení. Imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyroiditida mají být léčeny podle doporučení v bodě 4.2. U imunitně podmíněné hypotyreózy zahajte substituci hormonů štítné žlázy, jak je klinicky indikováno pro stupně 2-4. U imunitně podmíněné hypertyreózy/tyroiditidy lze u stupně 2-4 zavést symptomatickou léčbu.

Imunitně podmíněná insuficience nadledvin

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná nedostatečnost nadledvin (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky nedostatečnosti nadledvin. Pacienti se symptomatickou nedostatečností nadledvin mají být léčeni podle doporučení v bodě 4.2. Kortikosteroidy mají být podávány v počáteční dávce 1-2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu s následným postupným snižováním dávky a hormonální substitucí, jak je klinicky indikováno pro stupně 2-4.

Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytl imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu, který se může nejprve projevit jako diabetická ketoacidóza, která může být fatální, pokud není zjištěna včas (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky onemocnění diabetes mellitus 1. typu. U symptomatického onemocnění diabetes mellitus 1. typu mají být pacienti léčeni podle doporučení v bodě 4.2. Léčba inzulinem má být zahájena, jak je klinicky indikováno pro stupně 2-4.

Imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná hypofyzitida nebo hypopituitarismus (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky hypofyzitidy nebo hypopituitarismu. U symptomatické hypofyzitidy nebo hypopituitarismu mají být pacienti léčeni podle doporučení v bodě 4.2. Kortikosteroidy mají být podávány v počáteční dávce 1-2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu s následným postupným snižováním dávky a hormonální substitucí, jak je klinicky indikováno pro stupně 2-4.

Imunitně podmíněná nefritida

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná nefritida, definovaná jako vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). U pacientů je třeba před léčbou a pravidelně během ní sledovat abnormální funkce ledvin a léčit je podle doporučení v bodě 4.2. Kortikosteroidy mají být podávány v počáteční dávce 1-2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu s následným postupným snižováním dávky pro stupně 2-4.

Imunitně podmíněná vyrážka

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu), definovaná jako vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). U pacientů léčených inhibitory PD-1 a CTLA-4 byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy a léčit je podle doporučení v bodě 4.2. Kortikosteroidy mají být podávány v počáteční dávce 1-2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu s následným postupným snižováním dávky pro stupeň 2 > 1 týden nebo pro stupeň 3 a 4.

Imunitně podmíněná myokarditida

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná myokarditida, která může být fatální (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné myokarditidy a léčit je podle doporučení v bodě 4.2. Kortikosteroidy mají být podávány v počáteční dávce 2-4 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu s následným postupným snižováním dávky pro stupně 2-4. Pokud nedojde ke zlepšení do 2 až 3 dnů i přes podávání kortikosteroidů, je třeba ihned zahájit další imunosupresivní léčbu. Po vyřešení (stupeň 0) má být zahájeno postupné snižování dávky a je třeba v něm pokračovat alespoň 1 měsíc.

Imunitně podmíněná pankreatitida

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná pankreatitida (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné pankreatitidy a léčit je podle doporučení v bodě 4.2.

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Vzhledem k mechanismu účinku tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem se mohou objevit další možné imunitně podmíněné nežádoucí účinky. U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií byly pozorovány následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky: myasthenia gravis, transverzální myelitida, myozitida, polymyozitida, rhabdomyolýza, meningitida, encefalitida, Guillainův-Barrého syndrom, imunitní trombocytopenie, neinfekční cystitida, imunitně podmíněná artritida, uveitida a revmatická polymyalgie (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky a léčit je podle doporučení v bodě 4.2. Kortikosteroidy mají být podávány v počáteční dávce 1-2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu s následným postupným snižováním dávky pro stupně 2-4.

Reakce související s podáním infuze

U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním infuze. U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem byly hlášeny závažné nežádoucí účinky související s podáním infuze (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky související s podáním infuze je třeba léčit podle doporučení v bodě 4.2. Pro stupně závažnosti 1 nebo 2 lze zvážit premedikaci pro profylaxi následné reakce související s podáním infuze. Pro stupně 3 nebo 4 reakcí souvisejících s podáním infuze postupujte podle lokálních standardů, vhodných doporučení pro klinickou praxi a/nebo podle doporučení odborné společnosti.

Opatření týkající se konkrétních onemocnění

Metastazující NSCLC

U starších pacientů (≥ 75 let) léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny jsou k dispozici omezené údaje (viz body 4.8 a 5.1). Doporučuje se pečlivě zvážit potenciální přínos/riziko tohoto režimu na individuálním základě.

Pacienti vyloučení z klinických studií

Pokročilý nebo neresekovatelný HCC

Do klinických studií nebyli zařazeni pacienti s následujícími stavy: Child-Pugh skóre B nebo C, trombóza hlavní portální žíly, transplantace jater, nekontrolovaná hypertenze, mozkové metastázy v anamnéze nebo v současnosti, komprese míchy, souběžná infekce virovou hepatitidou B a hepatitidou C, stávající nebo předchozí dokumentované gastrointestinální (GI) krvácení během 12 měsíců, ascites vyžadující nefarmakologickou intervenci během 6 měsíců, jaterní encefalopatie během 12 měsíců před zahájením léčby, stávající nebo předchozí dokumentované autoimunitní nebo zánětlivé onemocnění. Pokud nejsou údaje dostupné, je třeba tremelimumab v těchto populacích používat s opatrností a po pečlivém zvážení potenciálního přínosu/rizika u každého pacienta.

Metastazující NSCLC

Následující pacienti nebyli zařazeni do klinických studií: stávající nebo dříve dokumentované autoimunitní onemocnění; stávající a/nebo neléčené mozkové metastázy; anamnéza imunodeficience; podání systémové imunosuprese během 14 dní před zahájením léčby tremelimumabem nebo durvalumabem, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (< 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku); nekontrolované interkurentní onemocnění; aktivní tuberkulóza nebo hepatitida B nebo C nebo infekce HIV nebo pacienti, kterým byla podána živá oslabená vakcína během 30 dní před nebo po zahájení léčby tremelimumabem nebo durvalumabem. Vzhledem k nedostatku údajů má být tremelimumab u těchto populací používán s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního přínosu/rizika na individuálním základě.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv před zahájením léčby tremelimumabem, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti tremelimumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby tremelimumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

U tremelimumabu nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické (PK) studie lékových interakcí. Protože primární eliminační cesty tremelimumabu jsou katabolismus proteinů v retikuloendoteliálním systému nebo přeměny v cílových buňkách, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Farmakokinetické lékové interakce mezi tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny byly hodnoceny ve studii POSEIDON a neprokázaly žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi tremelimumabem, durvalumabem, nab-paclitaxelem, gemcitabinem, pemetrexedem, karboplatinou nebo cisplatinou v souběžné léčbě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce
Ženy ve fertilním věku mají během léčby tremelimumabem a po dobu nejméně 3 měsíců po poslední dávce tremelimumabu používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství
Nejsou k dispozici žádné údaje o použití tremelimumabu u těhotných žen. Na základě mechanismu účinku a placentárního přenosu lidského IgG2 má tremelimumab potenciál ovlivnit udržení těhotenství a může způsobit poškození plodu, je-li podáván těhotné ženě. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek IMJUDO se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci během léčby a po dobu nejméně 3 měsíců po poslední dávce.

Kojení
Neexistují žádné informace týkající se přítomnosti tremelimumabu v lidském mateřském mléce, absorpce a účinků na kojené dítě nebo účinků na produkci mléka. Je známo, že lidský IgG2 je vylučován do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Kojení má být přerušeno během léčby přípravkem IMJUDO a alespoň 3 měsíce po poslední dávce.

Fertilita
Neexistují žádné údaje o potenciálních účincích tremelimumabu na fertilitu u člověka nebo zvířat. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání však byla pozorována infiltrace mononukleárními buňkami do prostaty a dělohy (viz bod 5.3). Klinický význam těchto nálezů pro fertilitu není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tremelimumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Přípravek IMJUDO v kombinaci s durvalumabem

Bezpečnost 300 mg tremelimumabu jako jednorázové dávky podávané v kombinaci s durvalumabem je založena na souhrnných údajích 462 pacientů s HCC (HCC skupina) ve studii HIMALAYA a další studie u pacientů s HCC, Studie 22. Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky byly vyrážka (32,5 %), svědění (25,5 %), průjem (25,3 %), bolest břicha (19,7 %), zvýšení AST (18,0 %), pyrexie (13,9 %), hypotyreóza (13,0 %), kašel/produktivní kašel (10,8 %) a periferní edém (10,4 %) (viz tabulka 3).

Nejčastějšími (> 3 %) vážnými nežádoucími účinky (≥ stupně 3) byly zvýšení aspartátaminotransferázy/ zvýšení alaninaminotransferázy (8,9 %), zvýšení lipázy (7,1 %), zvýšení amylázy (4,3 %) a průjem (3,9 %).

Nejčastějšími (> 2 %) závažnými nežádoucími účinky byly kolitida (2,6 %), průjem (2,4 %) a pneumonie (2,2 %).

Léčba byla ve studii ukončena kvůli nežádoucím účinkům u 6,5 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byla hepatitida (1,5 %) a zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (1,3 %).

Přípravek IMJUDO v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií

Bezpečnost tremelimumabu podávaného v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií je založena na údajích od 330 pacientů s metastazujícím NSCLC. Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky byly anemie (49,7 %), nauzea (41,5 %), neutropenie (41,2 %), únava (36,1 %), snížená chuť k jídlu (28,2 %), vyrážka (25,8 %), trombocytopenie (24,5 %), průjem (21,5 %), leukopenie (19,4 %), zácpa

(19,1 %), zvracení (18,2 %), zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (17,6 %), pyrexie (16,1 %), infekce horních cest dýchacích (15,5 %), pneumonie (14,8 %) hypotyreóza (13,3 %), artralgie (12,4 %), kašel/produktivní kašel (12,1 %) a pruritus (10,9 %).

Nejčastější (> 3 %) závažné nežádoucí účinky (NCI CTCAE stupeň ≥ 3) byly neutropenie (23,9 %), anémie (20,6 %), pneumonie (9,4 %), trombocytopenie (8,2 %), leukopenie (5,5 %), únava (5,2 %), zvýšení lipázy (3,9 %) a zvýšení amylázy (3,6 %).

Nejčastější (> 2 %) závažné nežádoucí účinky byly pneumonie (11,5 %), anémie (5,5 %), trombocytopenie (3 %), kolitida (2,4 %), průjem (2,4 %), pyrexie (2,4 %) a febrilní neutropenie (2,1 %).

Léčba tremelimumabem byla ukončena kvůli nežádoucím účinkům u 4,5 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly pneumonie (1,2 %) a kolitida (0,9 %).

Léčba tremelimumabem byla přerušena kvůli nežádoucím účinkům u 40,6 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení podávání byly neutropenie (13,6 %), trombocytopenie (5,8 %), leukopenie (4,5 %), průjem (3,0 %), pneumonie (2,7 %), zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (2,4 %), únava (2,4 %), zvýšená lipáza (2,4 %), kolitida (2,1 %), hepatitida (2,1 %) a vyrážka (2,1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků
Tabulka 3 uvádí výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených tremelimumabem 300 mg v kombinaci s durvalumabem v souhrnném souboru 462 pacientů s HCC a přípravkem IMJUDO v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny ve studii POSEIDON, ve které 330 pacientů dostávalo tremelimumab. Ve studii POSEIDON byli pacienti vystaveni tremelimumabu během mediánu 20 týdnů.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající frekvencí. Odpovídající kategorie frekvencí pro každý nežádoucí účinek jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000); velmi vzácné (< 1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky u pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem

	Tremelimumab 75 mg v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny			**Tremelimumab 300 mg v kombinaci s durvalumabem**		
	Jakýkoliv stupeň (%)		**Stupeň 3-4 (%)**	**Jakýkoliv stupeň (%)**		**Stupeň 3-4 (%)**
Infekce a infestace						
Infekce horních cest dýchacích[a]	Velmi časté	15,5	0,6	Časté	8,4	0
Pneumonie[b]	Velmi časté	14,8	7,3	Časté	4,3	1,3
Chřipka	Časté	3,3	0	Časté	2,2	0
Orální kandidóza	Časté	2,4	0,3	Méně časté	0,6	0
Infekce zubů a měkkých tkání ústní dutiny[c]	Méně časté	0,6	0,3	Časté	1,3	0
Poruchy krve a lymfatického systému						
Anemie[d]	Velmi časté	49,7	20,6			
Neutropenie[d,e]	Velmi časté	41,2	23,9			
Trombocytopenie[d,f]	Velmi časté	24,5	8,2			
Leukopenie[d,g]	Velmi časté	19,4	5,5			
Febrilní neutropenie[d]	Časté	3,0	2,1			

	Tremelimumab 75 mg v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny			Tremelimumab 300 mg v kombinaci s durvalumabem		
	Jakýkoliv stupeň (%)		**Stupeň 3-4 (%)**	**Jakýkoliv stupeň (%)**		**Stupeň 3-4 (%)**
Pancytopenie[d]	Časté	1,8	0,6			
Imunitní thrombocytopenie	Méně časté	0,3	0	Méně časté[h]	0,3	0
Endocrine disorders						
Hypotyreóza[i]	Velmi časté	13,3	0	Velmi časté	13,0	0
Hypertyreóza[j]	Časté	6,7	0	Časté	9,5	0,2
Adrenální insuficience	Časté	2,1	0,6	Časté	1,3	0,2
Hypopituitarismus/ Hypofyzitida	Časté	1,5	0,3	Méně časté	0,9	0
Tyreoiditida[k]	Časté	1,2	0	Časté	1,7	0
Diabetes insipidus	Méně časté	0,3	0,3	Vzácné[l]	<0,1	0
Diabetes mellitus 1. typu	Méně časté	0,3	0,3	Méně časté [l]	0,3	<0,1
Poruchy oka						
Uveitida	Méně časté	0,3	0	Vzácné[l]	<0,1	0
Poruchy metabolismu a výživy						
Snížená chuť k jídlu[d]	Velmi časté	28,2	1,5			
Poruchy nervového systému						
Periferní neuropatie[d,m]	Časté	6,4	0			
Encefalitida[n]	Méně časté	0,6	0,6	Vzácné[l]	<0,1	0
Myasthenia gravis	Vzácné[o]	<0,1	<0,1	Méně časté	0,4	0
Guillainův-Barrého syndrom	Vzácné[p]	<0,1	0	Vzácné[p]	<0,1	0
Meningitida	Vzácné[o]	0,1	0	Méně časté	0,2	0,2
Transverzální myelitida	Není známo	-	-	Není známo	-	-
Srdeční poruchy						
Myokarditida[r]	Méně časté	0,3	0	Méně časté	0,4	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy						
Kašel/produktivní kašel	Velmi časté	12,1	0	Velmi časté	10,8	0,2
Pneumonitida[s]	Časté	4,2	1,2	Časté	2,4	0,2
Dysfonie	Časté	2,4	0	Méně časté	0,9	0
Intersticiální plicní onemocnění	Méně časté	0,6	0	Méně časté	0,2	0
Gastrointestinální poruchy						
Nauzea[d]	Velmi časté	41,5	1,8			
Průjem	Velmi časté	21,5	1,5	Velmi časté	25,3	3,9
Zácpa[d]	Velmi časté	19,1	0			
Zvracení[d]	Velmi časté	18,2	1,2			
Stomatitida[d,t]	Časté	9,7	0			
Zvýšení amylázy	Časté[o]	8,5	3,6	Časté	8,9	4,3
Bolest břicha[u]	Časté	7,3	0	Velmi časté	19,7	2,2
Zvýšení lipázy	Časté[o]	6,4	3,9	Časté	10,0	7,1
Kolitida[v]	Časté	5,5	2,1	Časté	3,5	2,6
Pankreatitida[w]	Časté	2,1	0,3	Časté	1,3	0,6
Perforace střev	Vzácné[p]	<0,1	<0,1	Vzácné[p]	<0,1	<0,1
Perforace tlustého střeva	Méně časté [p]	0,1	<0,1	Méně časté [p]	0,1	<0,1
Celiakie	Vzácné[p]	0,03	0,03	Vzácné[p]	0,03	0,03
Poruchy jater a žlučových cest						
Zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy[x]	Velmi časté	17,6	2,1	Velmi časté	18,0	8,9
Hepatitida[y]	Časté	3,9	0,9	Časté	5,0	1,7
Poruchy kůže a podkožní tkáně						
Alopecie[d]	Velmi časté	10,0	0			

	Tremelimumab 75 mg v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny			**Tremelimumab 300 mg v kombinaci s durvalumabem**		
	Jakýkoliv stupeň (%)		**Stupeň 3-4 (%)**	**Jakýkoliv stupeň (%)**		**Stupeň 3-4 (%)**
Vyrážka[z]	Velmi časté	25,8	1,5	Velmi časté	32,5	3,0
Pruritus	Velmi časté	10,9	0	Velmi časté	25,5	0
Dermatitida[aa]	Méně časté	0,6	0	Časté	1,3	0
Noční pocení	Méně časté	0,6	0	Časté	1,3	0
Pemfigoid	Méně časté	0,3	0,3	Méně časté	0,2	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně						
Artralgie	Velmi časté	12,4	0,3			
Myalgie	Časté	4,2	0	Časté	3,5	0,2
Myositida[bb]	Méně časté	0,3	0,3	Méně časté	0,6	0,2
Polymyositida[bb]	Méně časté	0,3	0,3	Méně časté	0,2	0,2
Imunitně podmíněná artritida	Méně časté[o]	0,2	0	Méně časté	0,6	0
Revmatická polymyalgie	Není známo [cc]	-	-	Méně časté	0,6	0,2
Poruchy ledvin a močových cest						
Zvýšení kreatininu v krvi	Časté	6,4	0,3	Časté	4,5	0,4
Dysurie	Časté	1,5	0	Časté	1,5	0
Nefritida[dd]	Méně časté	0,6	0	Méně časté	0,6	0,4
Neinfekční cystitida	Méně časté	0,3	0	Vzácné[l]	<0,1	0
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace						
Únava[d]	Velmi časté	36,1	5,2			
Pyrexie	Velmi časté	16,1	0	Velmi časté	13,9	0,2
Periferní edém[ee]	Časté	8,5	0	Velmi časté	10,4	0,4
Poranění, otravy a procedurální komplikace						
Reakce spojená sinfuzí[ff]	Časté	3,9	0,3	Časté	1,3	0

[a] Zahrnuje laryngitidu, nazofaryngitidu, faryngitidu, rinitidu, sinusitidu, tonzilitidu, tracheobronchitidu a infekci horních cest dýchacích.
[b] Zahrnuje pneumonii vyvolanou Pneumocystis jirovecií, pneumonii a bakteriální pneumonii.
[c] Zahrnuje periodontitidu, zubní pulpitidu, zubní absces a zubní infekci.
[d] Nežádoucí účinek se týká pouze nežádoucích účinků spojených s chemoterapií ve studii POSEIDON.
[e] Zahrnuje neutropenii a snížený počet neutrofilů.
[f] Zahrnuje snížení počtu krevních destiček a trombocytopenii.
[g] Zahrnuje leukopenii a snížený počet bílých krvinek.
[h] Nežádoucí účinek nebyl pozorován v souboru pacientů s HCC. Frekvence hlášení vychází ze studie POSEIDON.
[i] Zahrnuje zvýšenou hladinu hormonu stimulujícího štítnou žlázu v krvi, hypotyreózu a imunitně podmíněnou hypotyreózu.
[j] Zahrnuje snížení hladiny hormonu stimulujícího štítnou žlázu v krvi a hypertyreózu.
[k] Zahrnuje autoimunitní tyreoiditidu, imunitně podmíněnou tyreoiditidu, tyreoiditidu a subakutní tyreoiditidu.
[l] Nežádoucí účinek nebyl pozorován v souboru pacientů s HCC. Frekvence hlášení je založena na souhrnném souboru dat pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem.
[m] Zahrnuje periferní neuropatii, parestezii a periferní senzorickou neuropatii.
[n] Zahrnuje encefalitidu a autoimunitní encefalitidu.
[o] Nežádoucí účinek nebyl pozorován ve studii POSEIDON. Frekvence hlášení je založena na souboru dat pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem.
[p] Nežádoucí účinek nebyl pozorován ve studii POSEIDON a v souboru pacientů s HCC. Frekvence hlášení je založena na souboru dat pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem.
[q] Hlášeno ve studiích mimo studii POSEIDON a v soubor dat HCC.
[r] Zahrnuje autoimunitní myokarditidu.
[s] Zahrnuje imunitně podmíněnou pneumonitidu a pneumonitidu.
[t] Zahrnuje zánět sliznice a stomatitidu.
[u] Zahrnuje bolest břicha, bolest v dolní části břicha, bolest v horní části břicha a bolest v boku.
[v] Zahrnuje kolitidu, enteritidu a enterokolitidu.
[w] Zahrnuje autoimunitní pankreatitidu, pankreatitidu a akutní pankreatitidu.
[x] Zahrnuje zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení jaterních enzymů a zvýšení aminotransferáz.
[y] Zahrnuje autoimunitní hepatitidu, hepatitidu, hepatocelulární poškození, hepatotoxicitu, akutní hepatitidu a imunitně podmíněnou hepatitidu.
[zy] Zahrnuje ekzém, erytém, vyrážku, makulární vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulární vyrážku, svědivou vyrážku a pustulózní vyrážku.
[aa] Zahrnuje dermatitidu a imunitně podmíněnou dermatitidu.
[bb] Zahrnuje rhabdomyolýzu, myozitidu a polymyozitidu
[cc] Nežádoucí účinky nebyly pozorovány u pacientů ve studii POSEIDON, ale byly hlášeny u pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem v klinických studiích mimo soubor dat studie POSEIDON.
[dd] Zahrnuje autoimunitní nefritidu a imunitně podmíněnou nefritidu.
[ee] Zahrnuje periferní edém a periferní otok.
[ff] Zahrnuje reakce související s infuzí a kopřivku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Podávání tremelimumabu je spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po ukončení léčby tremelimumabem. Údaje pro následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky jsou založeny na údajích z devíti studií napříč různými typy nádorů od 2280 pacientů, kteří dostávali tremelimumab v dávce 75 mg každé 4 týdny nebo 1 mg/kg každé 4 týdny v kombinaci s durvalumabem v dávce 1500 mg každé 4 týdny, 20 mg/kg každé 4 týdny nebo 10 mg/kg každé 2 týdny. Tento kombinovaný soubor údajů o bezpečnosti nezahrnuje studii POSEIDON (a pacienty léčené tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny). Podrobnosti o významných nežádoucích účincích tremelimumabu podávaného v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny jsou uvedeny, pokud byly zaznamenány klinicky relevantní rozdíly ve srovnání s tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem.

Níže uvedené údaje také odrážejí informace o významných nežádoucích účincích pro tremelimumab 300 mg v kombinaci s durvalumabem v souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462).

Pokyny pro zvládání těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

Imunitně podmíněná pneumonitida

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná pneumonitida vyskytla u 86 (3,8 %) pacientů, včetně 3. stupně u 30 (1,3 %) pacientů, 4. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta a 5. stupně (fatální případy) u 7 (0,3 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 57 dní (rozmezí: 8–912 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 79 z 86 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Sedm pacientů dostávalo také další imunosupresiva. Léčba byla ukončena u 39 pacientů. K vyřešení došlo u 51 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná pneumonitida vyskytla u 6 (1,3 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (0,2 %) pacienta a 5. stupně (fatální) u 1 (0,2 %) pacienta. Medián doby do nástupu byl 29 dní (rozmezí: 5 – 774 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 5 ze 6 pacientů dostávalo léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Jeden pacient dostal také další imunosupresiva. Léčba byla ukončena u 2 pacientů. K vyřešení došlo u 3 pacientů.

Imunitně podmíněná hepatitida

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná hepatitida vyskytla u 80 (3,5 %) pacientů, včetně 3. stupně u 48 (2,1 %) pacientů, 4. stupně u 8 (0,4 %) pacientů a 5. stupně (fatální případy) u 2 (< 0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 36 dní (rozmezí: 1–533 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 68 z 80 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Osm pacientů dostalo také další imunosupresiva. Léčba byla ukončena u 27 pacientů. K vyřešení došlo u 47 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná hepatitida vyskytla u 34 (7,4 %) pacientů, včetně 3. stupně u 20 (4,3 %) pacientů, 4. stupně u 1 (0,2 %) pacientů a 5. stupně (fatální) u 3 (0,6 %) pacientů. Medián doby do nástupu byl 29 dní (rozmezí: 13 – 313 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 32 z 34 pacientů dostávali léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Devět pacientů dostávalo také další imunosupresiva. Léčba byla ukončena u 10 pacientů. K vyřešení došlo u 13 pacientů.

Imunitně podmíněná kolitida

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná kolitida nebo průjem vyskytly u 167 (7,3 %) pacientů, včetně 3. stupně u 76 (3,3 %) pacientů a 4. stupně u 3 (0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 57 dní (rozmezí: 3–906 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 151 ze 167 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Dvacet dva pacientů dostávalo také další imunosupresiva. Léčba byla ukončena u 54 pacientů. K vyřešení došlo u 141 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná kolitida nebo průjem vyskytly u 31 (6,7 %) pacientů, včetně 3. stupně u 17 (3,7 %) pacientů. Medián doby do nástupu byl 23 dní (rozmezí: 2 – 479 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 28 z 31 pacientů dostávalo léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Čtyři pacienti dostávali také další imunosupresiva. Léčba byla ukončena u 5 pacientů. K vyřešení došlo u 29 pacientů.

Ve studiích mimo souhrnný soubor pacientů s HCC byla u pacientů užívajících tremelimumab v kombinaci s durvalumabem (vzácně) pozorována střevní perforace.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Imunitně podmíněná hypotyreóza

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná hypotyreóza vyskytla u 209 (9,2 %) pacientů, včetně 3. stupně u 6 (0,3 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 85 dní (rozmezí: 1–624 dní). Třináct pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 8 pacientů ze 13 bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Léčba byla ukončena u 3 pacientů. K vyřešení došlo u 52 pacientů. Imunitně podmíněné hypotyreóze předcházela imunitně podmíněná hypertyreóza u 25 pacientů nebo imunitně podmíněná tyreoiditida u 2 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná hypotyreóza vyskytla u 46 (10,0 %) pacientů. Medián doby do nástupu byl 85 dní (rozmezí: 26 – 763 dní). Jeden pacient dostával léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Všichni pacienti vyžadovali jinou terapii včetně hormonální substituční terapie. K vyřešení došlo u 6 pacientů. U 4 pacientů imunitně podmíněné hypotyreóze předcházela imunitně podmíněná hypertyreóza.

Imunitně podmíněná hypertyreóza

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná hypertyreóza vyskytla u 62 (2,7 %) pacientů, včetně 3. stupně u 5 (0,2 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 33 dní (rozmezí: 4–176 dní). Osmnáct pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 11 pacientů z 18 bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Padesát tři pacientů vyžadovalo další léčbu (thiamazol, karbimazol, propylthiouracil, chloristan, blokátor kalciových kanálů nebo betablokátor), jeden pacient ukončil léčbu z důvodu hypertyreózy. K vyřešení došlo u 47 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná hypertyreóza vyskytla u 21 (4,5 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (0,2 %) pacienta. Medián doby do nástupu byl 30 dní (rozmezí: 13 – 60 dní). Čtyři pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a všichni čtyři pacienti dostávali léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Dvacet pacientů vyžadovalo jinou léčbu (thiamazol, karbimazol, propylthiouracil, perchloran, blokátor kalciových kanálů nebo betablokátor). Jeden pacient ukončil léčbu z důvodu hypertyreózy. K vyřešení došlo u 17 pacientů.

Imunitně podmíněná tyreoiditida

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná tyreoiditida vyskytla u 15 (0,7 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 57 dní (rozmezí: 22–141 dní). Pět pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 2 pacienti z 5 byli léčeni vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Třináct pacientů vyžadovalo další léčbu včetně hormonální substituční terapie, thiamazolu, karbimazolu, propylthiouracilu, chloristanu, blokátoru kalciových kanálů nebo betablokátoru. Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu imunitně podmíněné tyreoiditidy. K vyřešení došlo u 5 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná tyroiditida vyskytla u 6 (1,3%) pacientů. Medián doby do nástupu byl 56 dní (rozmezí: 7 – 84 dní). Dva pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 1 ze 2 pacientů dostával léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Všichni pacienti vyžadovali jinou léčbu včetně hormonální substituční terapie. K vyřešení došlo u 2 pacientů.

Imunitně podmíněná adrenální insuficience

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná adrenální insuficience vyskytla u 33 (1,4 %) pacientů, včetně 3. stupně u 16 pacientů (0,7 %) a 4. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 105 dní (rozmezí: 20–428 dní). 32 pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 10 z 32 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). U jednoho pacienta byla léčba ukončena. K vyřešení došlo u 11 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná adrenální insuficience vyskytla u 6 (1,3 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (0,2 %) pacienta. Medián doby do nástupu byl 64 dní (rozmezí: 43 – 504 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 1 ze 6 pacientů dostával léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). K vyřešení došlo u 2 pacientů.

Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (2280) se imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu vyskytl u 6 (0,3 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta a 4. stupně u 2 (< 0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 58 dní (rozmezí: 7-220 dní). Všichni pacienti potřebovali inzulín. Léčba byla ukončena u 1 pacienta. K vyřešení došlo u 1 pacienta.

Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu byl pozorován u pacientů užívajících tremelimumab v kombinaci s durvalumabem (méně časté) ve studiích mimo souhrnný soubor pacientů s HCC.

Imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus vyskytly u 16 (0,7 %) pacientů, včetně 3. stupně u 8 (0,4 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 123 dní (rozmezí: 63-388 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 8 ze 16 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Čtyři pacienti vyžadovali také endokrinní terapii. Léčba byla ukončena u 2 pacientů. K vyřešení došlo u 7 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus vyskytly u 5 (1,1 %) pacientů. Medián doby do nástupu příhod byl 149 dní (rozmezí: 27 – 242 dní). Čtyři pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 1 ze 4 pacientů dostával léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Tři pacienti vyžadovali také endokrinní terapii. K vyřešení došlo u 2 pacientů.

Imunitně podmíněná nefritida

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná nefritida vyskytla u 9 (0,4 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 79 dní (rozmezí: 39-183 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 7 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Léčba byla ukončena u 3 pacientů. K vyřešení došlo u 5 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná nefritida vyskytla u 4 (0,9 %) pacientů, včetně 3. stupně u 2 (0,4 %) pacientů. Medián doby do nástupu byl 53 dní (rozmezí: 26 – 242 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 3 ze 4 pacientů dostávali léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Léčba byla ukončena u 2 pacientů. K vyřešení došlo u 3 pacientů.

Imunitně podmíněná vyrážka

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyskytla u 112 (4,9 %) pacientů, včetně 3. stupně u 17 (0,7 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 35 dní (rozmezí: 1-778 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 57 ze 112 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Léčba byla ukončena u 10 pacientů. K vyřešení došlo u 65 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyskytla u 26 (5,6 %) pacientů, včetně 3. stupně u 9 (1,9 %) pacientů a 4. stupně u 1 (0,2 %) pacienta. Medián doby do nástupu byl 25 dní (rozmezí: 2 – 933 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 14 z 26 pacientů dostávalo léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Jeden pacient dostával další imunosupresiva. Léčba byla ukončena u 3 pacientů. K vyřešení došlo u 19 pacientů.

Reakce související s infuzí

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se reakce související s infuz vyskytly u 45 (2,0 %) pacientů, včetně 3. stupně u 2 (< 0,1 %) pacientů. Nevyskytly se žádné příhody 4. nebo 5. stupně.

Laboratorní odchylky

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny ve studii POSEIDON (n=330) byl podíl pacientů, u kterých došlo k posunu od výchozí hodnoty laboratorních výsledků na stupeň 3 nebo 4 následující: 6,2 % pro zvýšení alaninaminotransferázy, 5,2 % pro zvýšení aspartátaminotransferázy, 4,0 % pro zvýšení kreatininu v krvi, 9,4 % pro zvýšení amylázy a 13,6 % pro zvýšení lipázy. Podíl pacientů, u kterých došlo k posunu TSH od výchozí hodnoty, která byla ≤ ULN, na jakýkoliv stupeň > ULN, byl 24,8 % a posun TSH od výchozí hodnoty, která byla ≥ LLN na jakýkoliv stupeň< LLN, byl 32,9 %.

Skupinové účinky inhibitorů imunitního kontrolního bodu

Během léčby jinými inhibitory imunitního kontrolního bodu byly hlášeny případy následujících nežádoucích účinků, které se mohou vyskytnout rovněž během léčby tremelimumabem: exokrinní pankreatická insuficience.

Imunogenita
Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje potenciál pro imunogenitu. Imunogenita tremelimumabu je založena na souhrnných údajích u 2075 pacientů, kteří byli léčeni tremelimumabem v dávce 75 mg nebo 1 mg/kg a byli vyšetřeni na přítomnost protilátek proti léčivu (ADA, *anti-drug antibodies*). Pozitivně testováno na ADA vzniklých v souvislosti s léčbou bylo 252 pacientů (12,1 %). Neutralizační protilátky proti tremelimumabu byly detekovány u 10,0 % (208/2075) pacientů. Přítomnost ADA neovlivnila farmakokinetiku tremelimumabu a nebyl pozorován žádný zjevný vliv na bezpečnost.

Ve studii HIMALAYA bylo ze 182 pacientů léčených 300 mg tremelimumabu v jedné dávce v kombinaci s durvalumabem a hodnotitelných na přítomnost ADA proti tremelimumabu 20 (11,0 %) pacientů pozitivních na ADA vzniklých v souvislosti s léčbou. Neutralizační protilátky proti tremelimumabu byly detekovány u 4,4 % (8/182) pacientů. Přítomnost ADA neměla zjevný vliv na farmakokinetiku nebo bezpečnost.

Ve studii POSEIDON bylo ze 278 pacientů léčených tremelimumabem v dávce 75 mg v kombinaci s durvalumabem v dávce 1500 mg každé 3 týdny a chemoterapií na bázi platiny a hodnotitelných na přítomnost ADA 38 (13,7 %) pacientů pozitivních na ADA vzniklých v souvislosti s léčbou.

Neutralizační protilátky proti tremelimumabu byly detekovány u 11,2 % (31/278) pacientů. Přítomnost ADA neměla zjevný vliv na farmakokinetiku nebo bezpečnost.

Starší pacienti
Údaje u pacientů s HCC ve věku 75 let nebo starších jsou omezené.

Ve studii POSEIDON byly u pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny hlášeny určité rozdíly v bezpečnosti mezi staršími (≥ 65 let) a mladšími pacienty. Údaje o bezpečnosti u pacientů ve věku od 75 let jsou omezeny na celkem 74 pacientů.
U 35 pacientů ve věku od 75 let , kteří byli léčeni tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny, byla vyšší frekvence závažných nežádoucích účinků a četnost ukončení studijní léčby z důvodu nežádoucích účinků (45,7 % resp. 28,6 %) ve srovnání s 39 pacienty ve věku od 75 let , kteří dostávali pouze chemoterapii na bázi platiny (35,9 % resp. 20,5 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné informace o předávkování tremelimumabem. V případě předávkování je třeba u pacientů pečlivě sledovat známky nebo příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, ATC kód: L01FX20

Mechanismus účinku
Cytotoxický T-lymfocytární antigen (CTLA-4) je primárně exprimován na povrchu T lymfocytů. Interakce CTLA-4 s jeho ligandy, CD80 a CD86, omezuje aktivaci efektorových T-buněk prostřednictvím řady potenciálních mechanismů, ale především omezením kostimulační signalizace prostřednictvím CD28.

Tremelimumab je selektivní, plně lidská protilátka IgG2, která blokuje interakci CTLA-4 s CD80 a CD86, čímž zvyšuje aktivaci a proliferaci T-buněk, což má za následek zvýšenou diverzitu T-buněk a zvýšenou protinádorovou aktivitu.

Kombinace tremelimumabu, inhibitoru CTLA-4, a durvalumabu, inhibitoru PD-L1, vede ke zlepšení protinádorových odpovědí u metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic a hepatocelulárního karcinomu.

Klinická účinnost

HCC – Studie HIMALAYA

Účinnost přípravku IMJUDO 300 mg v jedné dávce v kombinaci s durvalumabem byla hodnocena ve studii HIMALAYA, randomizované, otevřené, multicentrické studii u pacientů s potvrzeným neresekovatelným HCC, kteří dříve nedostávali systémovou léčbu HCC. Studie zahrnovala pacienty ve stádiu C nebo B podle klasifikace *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) (pacienti nevhodní k lokoregionální terapii) a Child-Pugh třídy A.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s mozkovými metastázami nebo mozkovými metastázami v anamnéze, současnou infekcí virovou hepatitidou B a hepatitidou C; aktivním nebo dříve dokumentovaným gastrointestinálním (GI) krvácením během 12 měsíců; ascitem vyžadujícím nefarmakologickou intervenci během 6 měsíců; jaterní encefalopatií během 12 měsíců před zahájením léčby; aktivními nebo dříve dokumentovanými autoimunitními nebo zánětlivými poruchami.

Byli zahrnuti pacienti s jícnovými varixy s výjimkou pacientů s aktivním nebo předchozím dokumentovaným GI krvácením během 12 měsíců před vstupem do studie.

Randomizace byla stratifikována podle makrovaskulární invaze (MVI) (ano vs. ne), etiologie onemocnění jater (potvrzený virus hepatitidy B vs. potvrzený virus hepatitidy C vs. ostatní) a výkonnostního stav ECOG (0 vs. 1). Studie HIMALAYA randomizovala 1171 pacientů v poměru 1:1:1, kteří dostávali:

- durvalumab v dávce 1500 mg každé 4 týdny
- Přípravek IMJUDO v dávce 300 mg jako jednorázová dávka + durvalumab v dávce 1500 mg, následované durvalumabem v dávce 1500 mg každé 4 týdny
- sorafenib v dávce 400 mg dvakrát denně

Hodnocení nádorů byla prováděna každých 8 týdnů po dobu prvních 12 měsíců a poté každých 12 týdnů. Hodnocení přežití bylo prováděno každý měsíc po dobu prvních 3 měsíců po ukončení léčby a poté každé 2 měsíce.

Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití (*Overall Survival*, OS) srovnávající přípravek IMJUDO 300 mg v jedné dávce v kombinaci s durvalumabem oproti sorafenibu. Sekundární cílové parametry zahrnovaly přežití bez progrese (*Progression-Free Survival*, PFS), zkoušejícím lékařem hodnocenou míru objektivní odpovědi (*Objective Response Rate*, ORR) a trvání odpovědi (*Duration of Response*, DoR) podle RECIST v1.1.

Demografie a výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi rameny studie dobře vyvážené. Výchozí demografické údaje celkové studované populace byly následující: muži (83,7 %), věk < 65 let (50,4 %), běloši (44,6 %), Asiaté (50,7 %), černoši nebo Afroameričané (1,7 %), jiná rasa (2,3 %), ECOG PS 0 (62,6 %); Child-Pugh skóre třídy A (99,5 %), makrovaskulární invaze (25,2 %), extrahepatální šíření (53,4 %), výchozí hodnota AFP < 400 ng/ml (63,7 %) a ≥ 400 ng/ml (34,5 %), virová etiologie; hepatitida B (30,6 %), hepatitida C (27,2 %), neinfikovaní (42,2 %), PD-L1 TAP (*Tumour area positivity*) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) pomocí testu Ventana PD-L1 (SP263).

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4 a na obrázku 1.

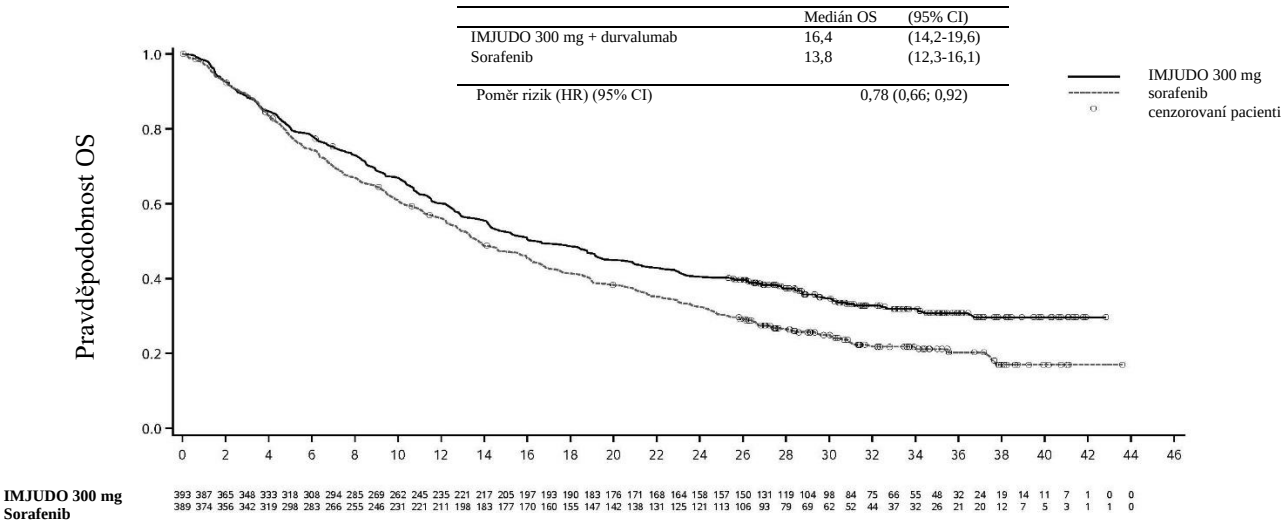
Tabulka 4. Výsledky účinnosti studie HIMALAYA pro přípravek IMJUDO 300 mg v kombinaci s durvalumabem oproti sorafenibu

	Přípravek IMJUDO 300 mg + durvalumab (n= 393)	**Sorafenib (n= 389)**
Délka sledování		
Medián sledování (měsíce)[a]	33,2	32,2
OS		
Počet úmrtí (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Medián OS (měsíce) (95% CI)	**16,4 (14,2; 19,6)**	**13,8 (12,3; 16,1)**
HR (95% CI)	**0,78 (0,66; 0,92)**	
p-hodnota[b]	0,0035	
OS v 36 měsících (%) (95% CI)	30,7 (25,8; 35,7)	20,2 (15,8; 25,1)
PFS		

	Přípravek IMJUDO 300 mg + durvalumab (n= 393)	Sorafenib (n= 389)
Počet příhod (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	**3,78 (3,68; 5,32)**	**4,07 (3,75; 5,49)**
HR (95% CI)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
ORR n (%)[c]	79 (20,1)	20 (5,1)
Kompletní odpověď n (%)	12 (3,1)	0
Částečná odpověď n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
Medián DoR (měsíce)	22,3	18,4

[a] Vypočteno pomocí obrácené Kaplanovy-Meierovy techniky (s obráceným indikátorem cenzoru).
[b]Na základě Lan-DeMets alfa výdajové funkce s hranicí typu O'Brien Fleming a skutečným počtem pozorovaných událostí byla hranice pro deklaraci statistické významnosti pro přípravek IMJUDO 300 mg + durvalumab vs. sorafenib 0,0398 (Lan◦and◦DeMets 1983).
[c] Potvrzená kompletní odpověď.
CI=interval spolehlivosti

Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka OS



NSCLC – studie POSEIDON

Studie POSEIDON byla provedena k vyhodnocení účinnosti durvalumabu s nebo bez přípravku IMJUDO v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny. Studie POSEIDON byla randomizovaná, otevřená, multicentrická studie s 1013 pacienty s metastazujícím NSCLC bez senzibilizující mutace receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) nebo bez nádorové přestavby genu anaplastické lymfomové kinázy (ALK). Do studie byli zařazeni pacienti s histologicky nebo cytologicky potvrzeným metastazujícím NSCLC. Pacienti nedostávali předchozí chemoterapii ani žádnou jinou systémovou léčbu metastazujícího NSCLC. Před randomizací byla u pacientů potvrzena exprese PD-L1 nádoru za použití testu Ventana PD-L1 (SP263). Pacienti měli při zařazení do studie výkonnostní stav Světové zdravotnické organizace (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 nebo 1.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivním nebo dříve prokázaným autoimunitním onemocněním, s aktivními a/nebo neléčenými mozkovými metastázami, s anamnézou imunodeficience, s podáním

systémové imunosuprese během 14 dní před zahájením léčby přípravkem IMJUDO nebo durvalumabem, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů, s aktivní tuberkulózou nebo hepatitidou B nebo C nebo infekcí HIV, nebo pacienti, kteří dostali živou atenuovanou vakcínu během 30 dní před nebo po zahájení léčby přípravkem IMJUDO a/nebo durvalumabem (viz bod 4.4).

Randomizace byla stratifikována podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách (TC) (TC ≥ 50 % vs. TC < 50 %), stadia onemocnění (stadium IVA vs. stadium IVB, podle 8. vydání American Joint Committee on Cancer) a histologie (neskvamózní vs. skvamózní).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 k léčbě:

- Rameno 1: Přípravek IMJUDO v dávce 75 mg s durvalumabem v dávce 1500 mg a chemoterapií na bázi platiny každé 3 týdny ve 4 cyklech, následně durvalumab v dávce 1500 mg každé 4 týdny jako monoterapie. Pátá dávka přípravku IMJUDO 75 mg byla podána v 16. týdnu souběžně s šestou dávkou durvalumabu.
- Rameno 2: Durvalumab v dávce 1500 mg a chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny ve 4 cyklech, následně durvalumab v dávce 1500 mg každé 4 týdny jako monoterapie.
- Rameno 3: Chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny po dobu 4 cyklů. Pacienti mohli dostat 2 další cykly (celkem 6 cyklů po randomizaci), pokud to bylo klinicky indikováno, a to na základě posouzení zkoušejícího.

Pacienti dostávali jeden z následujících režimů chemoterapie na bázi platiny:

- Neskvamózní NSCLC
  - Pemetrexed v dávce 500 mg/m^2 s karboplatinou AUC 5-6 nebo cisplatinou v dávce 75 mg/m^2 každé 3 týdny. Nebylo-li kontraindikováno zkoušejícím, mohla být podávána udržovací léčba pemetrexedem.
- Skvamózní NSCLC
  - Gemcitabin v dávce 1000 nebo 1250 mg/m^2 1. a 8. den s cisplatinou v dávce 75 mg/m^2 nebo karboplatinou AUC 5-6 v 1. den každé 3 týdny.
- Neskvamózní nebo skvamózní NSCLC
  - Nab-paclitaxel v dávce 100 mg/m^2 ve dnech 1, 8 a 15 s karboplatinou AUC 5-6 v 1. den každé 3 týdny.

Přípravek IMJUDO byl podáván maximálně v 5 dávkách, pokud nedošlo k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě. Durvalumab a udržovací léčba pemetrexedem založená na histologii (pokud byla relevantní) pokračovala až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Hodnocení nádoru bylo prováděno v týdnu 6 a v týdnu 12 od data randomizace a poté každých 8 týdnů až do potvrzené objektivní progrese onemocnění. Hodnocení přežití bylo prováděno každé 2 měsíce po ukončení léčby.

Duálními primárními cílovými parametry studie bylo přežití bez progrese (PFS) a celkové přežití (OS) pro durvalumab + chemoterapii na bázi platiny (Rameno 2) oproti chemoterapii na bázi platiny samotné (Rameno 3). Klíčovými sekundárními cílovými parametry studie byly PFS a OS pro přípravek IMJUDO + durvalumab + chemoterapii na bázi platiny (Rameno 1) a samotnou chemoterapii na bázi platiny (Rameno 3). Sekundární cílové parametry zahrnovaly výskyt objektivní odpovědi (ORR) a dobu trvání odpovědi (DoR). PFS, ORR a DoR byly hodnoceny pomocí zaslepené nezávislé centrální revize (BICR) podle RECIST v1.1.

Demografické charakteristiky a výchozí parametry onemocnění byly mezi rameny studie dobře vyvážené. Základní demografické údaje celkové studované populace byly následující: muži (76,0 %), věk ≥ 65 let (47,1 %), věk ≥ 75 let (11,3 %), medián věku 64 let (rozmezí: 27 až 87 let), běloši (55,9 %), Asiaté (34,6 %), černoši nebo Afroameričané (2,0 %), ostatní (7,6 %), nehispánský nebo latinskoamerický původ (84,2 %), kuřák nebo bývalý kuřák (78,0 %), WHO/ECOG PS 0 (33,4 %), WHO/ECOG PS 1 (66,5 %). Charakteristiky onemocnění byly následující: stadium IVA (50,0 %), stadium IVB (49,6 %), histologická podskupina dlaždicobuněčných nádorů (36,9 %), neskvamózních (62,9 %), s mozkovými metastázami (10,5 %), exprese PD-L1 TC ≥ 50 % (28,8 %), exprese PD-L1 TC < 50 % (71,1 %).

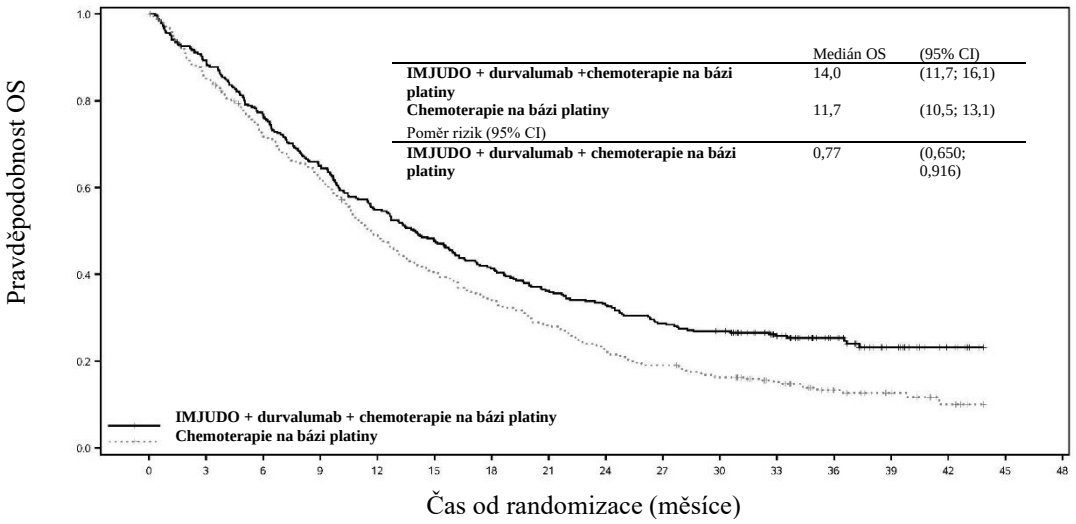
Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u přípravku IMJUDO + durvalumab + chemoterapie na bázi platiny (Rameno 1) vs. chemoterapie na bázi platiny (Rameno 3). Přípravek IMJUDO + durvalumab + chemoterapie na bázi platiny prokázaly statisticky významné zlepšení PFS oproti chemoterapii na bázi platiny samotné. Výsledky jsou shrnuty níže.

Tabulka 5. Výsledky účinnosti pro studii POSEIDON

	Rameno 1: IMJUDO + durvalumab + chemoterapie na bázi platiny (n=338)	**Rameno 3: chemoterapie na bázi platiny (n=337)**
OS[a]		
Počet úmrtí (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medián OS (měsíce) (95% CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95% CI)[b]	0,77 (0,650; 0,916)	
hodnota p[c]	0,00304	
PFS[a]		
Počet událostí (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95% CI)[b]	0,72 (0,600; 0,860)	
hodnota p[c]	0,00031	
ORR n (%)[d,e]	130 (38,8)	81 (24,4)
Úplná odpověď n (%)	2 (0,6)	0
Částečná odpověď n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Medián DoR (měsíce) (95% CI)[d,e]	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

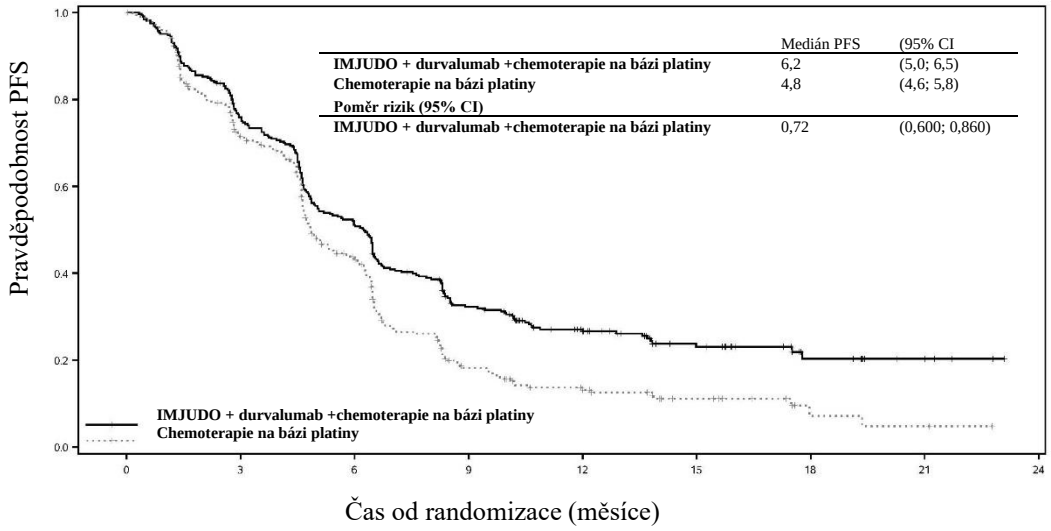
[a] Analýza PFS k datu 24. července 2019 (medián sledování 10,15 měsíce). Analýza OS k datu 12. března 2021 (medián sledování 34,86 měsíce). Hraniční hodnoty pro deklarování účinnosti (Rameno 1 vs. Rameno 3: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2stranné) byly stanoveny podle Lanovy-DeMetsovy sekvenční analýzy s O'Brienovým Flemingovým typem hraniční hodnoty. PFS bylo hodnoceno BICR podle RECIST v1.1.
[b] HR jsou odvozeny pomocí stratifikovaného Coxova pH modelu stratifikovaného podle PD-L1, histologie a stadia onemocnění.
[c] 2stranná hodnota p založená na log-rank testu stratifikovaném podle PD-L1, histologie a stadia onemocnění.
[d] Potvrzená objektivní odpověď.
[e] Post-hoc analýza.
NR = nedosaženo, CI=interval spolehlivosti

Obrázek 2. Kaplanova-Meierova křivka OS



Počet pacientů v riziku																
Měsíc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO + durvalumab + chemoterapie na bázi platiny	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chemoterapie na bázi platiny	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

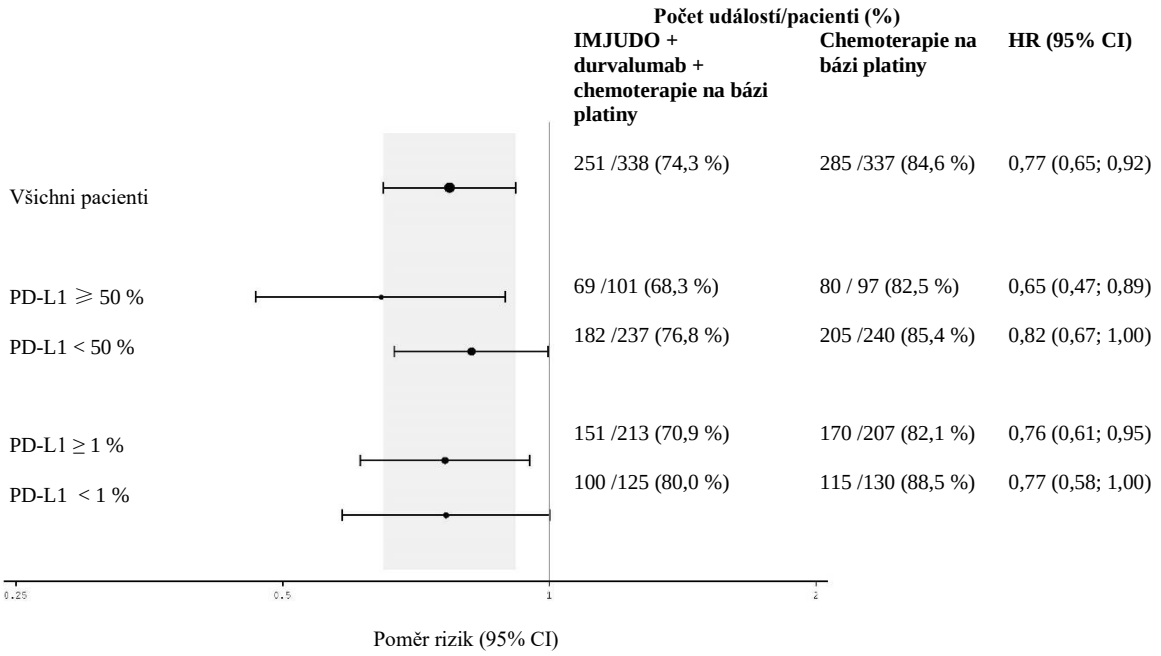
Obrázek 3. Kaplanova-Meierova křivka PFS



Počet pacientů v riziku									
Měsíc	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + chemoterapie na bázi platiny	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chemoterapie na bázi platiny	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Obrázek 4 shrnuje výsledky účinnosti v podobě OS pomocí nádorové exprese PD-L1 v předem specifikovaných analýzách podskupin.

Obrázek 4. Lesní graf (forest plot) OS podle exprese PD-L1 pro přípravek IMJUDO + durvalumab + chemoterapii na bázi platiny vs. chemoterapii na bázi platiny



Starší populace

Ve studii POSEIDON bylo zařazeno celkem 75 pacientů ve věku ≥ 75 let s přípravkem IMJUDO v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny (n=35) a pouze s chemoterapií na bázi platiny (n=40). V této podskupině studie bylo pozorováno pro OS u přípravku IMJUDO v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny vs. chemoterapie na bázi platiny HR 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71). Vzhledem k výzkumné povaze této analýzy podskupin nelze vyvodit žádné definitivní závěry, ale při zvažování tohoto režimu u starších pacientů se doporučuje opatrnost.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku IMJUDO v kombinaci s durvalumabem u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Studie D419EC00001 byla multicentrická, otevřená, zjišťující dávku a expanzi dávky a hodnotila bezpečnost, předběžnou účinnost a farmakokinetiku přípravku IMJUDO v kombinaci s durvalumabem s následnou monoterapií durvalumabem u pediatrických pacientů s pokročilými maligními solidními nádory (kromě primárních nádorů centrálního nervového systému), kteří měli progresi onemocnění a pro které neexistuje standardní léčba. Do studie bylo zařazeno 50 pediatrických pacientů ve věkovém rozmezí od 1 do 17 let s kategoriemi primárních nádorů: neuroblastom, solidní nádor a sarkom. Pacienti dostávali přípravek IMJUDO v dávce 1 mg/kg v kombinaci s durvalumabem v dávce 20 mg/kg nebo s durvalumabem v dávce 30 mg/kg každé 4 týdny po dobu 4 cyklů, po nichž následovalo podávání durvalumabu v monoterapii každé 4 týdny. Ve fázi zjišťování dávky předcházel kombinované léčbě přípravkem IMJUDO a durvalumabem jeden cyklus durvalumabu; 8 pacientů v této fázi však ukončilo léčbu před podáním přípravku IMJUDO. Z 50 pacientů zařazených do studie 42 pacientů dostávalo přípravek IMJUDO v kombinaci s durvalumabem a 8 pacientů dostalo pouze durvalumab. Ve fázi expanze dávky bylo v hodnotitelném souboru pro analýzu odpovědi hlášeno ORR 5,0 % (1/20 pacientů). Nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály ve vztahu ke známým bezpečnostním profilům přípravku IMJUDO a durvalumabu u dospělých pacientů. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) tremelimumabu byla pro tremelimumab hodnocena v monoterapii a v kombinaci s durvalumabem a v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny.

Farmakokinetika tremelimumabu byla hodnocena u pacientů v dávkovém rozmezí od 75 mg do 750 mg nebo 10 mg/kg podávaných intravenózně jednou za 4 nebo 12 týdnů jako monoterapie, nebo jako jednorázová dávka 300 mg. Expozice PK se zvyšovala úměrně s dávkou (lineární PK) při dávkování ≥ 75 mg. Ustáleného stavu bylo dosaženo přibližně po 12 týdnech. Na základě populační analýzy farmakokinetiky, která zahrnovala pacienty (n=1605), kteří dostávali tremelimumab

v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky v rozmezí dávek ≥ 75 mg (nebo 1 mg/kg) každé 3 nebo 4 týdny, byla odhadovaná clearance (Cl) tremelimumabu a distribuční objem (Vd) 0,309 l/den a 6,33 l. Terminální poločas byl přibližně 14,2 dne. Primárními eliminačními cestami tremelimumabu jsou proteinový katabolismus přes retikuloendoteliální systém nebo cílově zprostředkovaná dispozice.

Zvláštní populace

Věk (18 – 87 let), tělesná hmotnost (34 – 149 kg), pohlaví, pozitivní stav protilátek proti léčivu (ADA), hladiny albuminu, hladiny LDH, hladiny kreatininu, typ nádoru, rasa nebo stav ECOG/WHO nemá klinicky významný efekt na PK tremelimumabu.

/Porucha funkce ledvin

Lehká (clearance kreatininu (Cl_{kr}) 60 až 89 ml/min) a středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu (Cl_{kr}) 30 až 59 ml/min) neměly žádný klinicky významný vliv na PK tremelimumabu. Vliv těžké poruchy funkce ledvin (Cl_{kr} 15 až 29 ml/min) na PK tremelimumabu není znám; potenciální nutnost úpravy dávky nelze určit. Nicméně protože monoklonální protilátky IgG nejsou primárně eliminovány ledvinami, neočekává se, že změna renálních funkcí ovlivní expozici tremelimumabu.

Porucha funkce jater

Lehká porucha funkce jater (bilirubin ≤ ULN a AST > ULN nebo bilirubin > 1,0 až 1,5 × ULN a jakákoli AST) a středně těžká porucha funkce jater (bilirubin > 1,5 až 3 x ULN a jakákoli AST) neměly žádný klinicky významný vliv na PK tremelimumabu. Vliv těžké poruchy funkce jater (bilirubin > 3,0 x ULN a jakákoli AST) na PK tremelimumabu není znám; potenciální nutnost úpravy dávky nelze určit. Nicméně protože monoklonální protilátky IgG nejsou primárně eliminovány játry, neočekává se, že změna funkce jater ovlivní expozici tremelimumabu.

Pediatrická populace

PK tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem byla hodnocena ve studii D419EC00001 s 50 pediatrickými pacienty ve věkovém rozmezí od 1 do 17 let. Pacienti dostávali tremelimumab v dávce 1 mg/kg v kombinaci s durvalumabem v dávce 20 mg/kg nebo v kombinaci s durvalumabem v dávce 30 mg/kg každé 4 týdny po dobu 4 cyklů, následně durvalumab v monoterapii každé 4 týdny. Na základě populační PK analýzy byla systémová expozice tremelimumabu u pediatrických pacientů ≥ 35 kg užívajících tremelimumab v dávce 1 mg/kg každé 4 týdny podobná expozici u dospělých pacientů užívajících tremelimumab v dávce 1 mg/kg každé 4 týdny, zatímco u pediatrických pacientů < 35 kg byla expozice nižší než u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie zvířat

V chronické 6měsíční studii u opic rodu makak byla léčba tremelimumabem v závislosti na dávce spojena s výskytem přetrvávajícího průjmu a kožní vyrážky, strupů a otevřených ran, které byly omezeny dávkou. Tyto klinické příznaky byly také spojeny se sníženou chutí k jídlu a tělesnou hmotností a zduřením periferních lymfatických uzlin. Histopatologické nálezy korelující s pozorovanými klinickými příznaky zahrnovaly reverzibilní chronický zánět ve slepém a tlustém střevě a infiltraci mononukleárními buňkami v kůži a lymfatických tkáních.

Bylo pozorováno na dávce závislé zvýšení výskytu a závažnost infiltrace mononukleárními buňkami se zánětem mononukleárních buněk nebo bez zánětu ve slinné žláze, pankreatu (acinární), štítné žláze, příštítných tělíscích, nadledvinách, srdci, jícnu, jazyku, periportální oblasti jater, kosterním svalstvu, prostatě, děloze, hypofýze, oku (spojivka, okohybné svaly) a choroidálním plexu mozku. V této studii se zvířaty léčenými nejnižší dávkou 5 mg/kg týdně nebyla nalezena žádná NOAEL, avšak střední dávka 15 mg/kg týdně byla považována za nejvyšší nezávažně toxickou dávku. Tato dávka poskytla

bezpečnostní hranici na základě expozice 1,77 – 5,33 vůči klinicky relevantní expozici na základě klinického dávkovacího režimu 300 mg v jednorázové dávce nebo 75 mg každé tři týdny.

Kancerogenita a mutagenita

Kancerogenní a genotoxický potenciál tremelimumabu nebyl hodnocen.

Reprodukční toxicita

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách byla pozorována infiltrace mononukleárních buněk v prostatě a děloze. Vzhledem k tomu, že studie fertility na zvířatech nebyly s tremelimumabem provedeny, význam těchto zjištění pro fertilitu není znám. V reprodukčních studiích nebylo podávání tremelimumabu březím opicím rodu makak během období organogeneze spojeno s toxicitou pro matku nebo účinky na ztrátu březosti, na hmotnost plodů nebo na vnější, viscerální, kosterní abnormality nebo hmotnost vybraných orgánů plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalosy
Dihydrát dinatrium-edetátu
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční stříkačka
4 roky při teplotě 2 °C - 8 °C.

Naředěný roztok
Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dní při teplotě 2 °C až 8 °C a 48 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy roztoku.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), pokud ředění roztoku neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nepřítomnost mikrobiálního růstu v připraveném infuzním roztoku byla prokázána po dobu až 28 dní při teplotě 2 °C až 8 °C a až 48 hodin při pokojové teplotě (až 25 °C) od okamžiku přípravy roztoku.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

K dispozici jsou dvě velikosti balení přípravku IMJUDO:

- 1,25 ml koncentrátu (celkové množství 25 mg tremelimumabu) v injekční lahvičce ze skla třídy I se zátkou z elastomeru a fialovým odtrhovacím hliníkovým uzávěrem. Velikost balení 1 injekční lahvička.

- 15 ml koncentrátu (celkové množství 300 mg tremelimumabu) v injekční lahvičce ze skla třídy I se zátkou z elastomeru a tmavě modrým odtrhovacím hliníkovým uzávěrem. Velikost balení 1 injekční lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava roztoku
Přípravek IMJUDO se dodává jako jednodávková injekční lahvička a neobsahuje žádné konzervační látky, je nutné dodržovat aseptický postup přípravy.

- Vizuálně zkontrolujte léčivý přípravek, zda neobsahuje částice a nezměnil barvu. Přípravek IMJUDO je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok. Pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice, injekční lahvičku zlikvidujte. S injekční lahvičkou netřepejte.

- Z injekční lahvičky (lahviček) odeberte požadovaný objem přípravku IMJUDO a přeneste ho do vaku pro intravenózní podání, který obsahuje injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Zředěný roztok promíchejte jemným převracením. Konečná koncentrace naředěného roztoku má být v rozmezí 0,1 mg/ml a 10 mg/ml. Roztok chraňte před mrazem a neprotřepávejte.

- Je třeba dbát na zajištění sterility připraveného roztoku.

- Po odebrání léčivého přípravku již zbylou část léčiva z injekční lahvičky nepoužívejte.

- Zlikvidujte veškerý nepoužitý léčivý přípravek, který zůstal v injekční lahvičce.

Podání
- Infuzní roztok podávejte intravenózně po dobu 60 minut přes intravenózní linku se sterilním in-line filtrem o porozitě 0,2 nebo 0,22 mikrometru a nízkou vazebností pro bílkoviny.

- Nepodávejte souběžně další léčivé přípravky stejnou infuzní linkou.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1713/001 25 mg injekční lahvička
EU/1/22/1713/002 300 mg injekční lahvička

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. února 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku IMJUDO na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci dohodne s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, distribučních modalit a jakýchkoli dalších aspektů programu. Další opatření k minimalizaci rizik je zaměřeno na zvýšení povědomí a poskytování informací o příznacích imunitně podmíněných nežádoucích reakcí.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek IMJUDO uváděn na trh, měli všichni lékaři, u kterých se očekává, že budou přípravek IMJUDO používat, přístup k následujícím materiálům, které předají svým pacientům:

Karta pacienta

Klíčové informace na kartě pacienta zahrnují:
- Upozornění, že se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí reakce (laicky řečeno) a že mohou být závažné.
- Popis příznaků imunitně podmíněných nežádoucích reakcí.
- Připomenutí týkající se okamžitého kontaktování poskytovatele zdravotní péče a prodiskutování příznaků a symptomů.
- Prostor pro kontaktní údaje předepisujícího lékaře.
- Připomenutí, aby měl pacient kartu neustále při sobě.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IMJUDO 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
tremelimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg tremelimumabu.
Jedna injekční lahvička s 1,25 ml koncentrátu obsahuje 25 mg tremelimumabu.
Jedna injekční lahvička s 15 ml koncentrátu obsahuje 300 mg tremelimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalosy, dihydrát dinatrium-edetátu, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1713/001 injekční lahvička 25 mg
EU/1/22/1713/002 injekční lahvička 300 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

IMJUDO 20 mg/ml sterilní koncentrát
tremelimumab
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

6. JINÉ

AstraZeneca

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

IMJUDO 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
tremelimumab

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek IMJUDO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMJUDO používat
3. Jak se přípravek IMJUDO používá
4. Možné nežádoucí účinky
5 Jak přípravek IMJUDO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek IMJUDO a k čemu se používá

Přípravek IMJUDO je přípravek k léčbě nádorových onemocnění. Obsahuje léčivou látku tremelimumab, což je typ léku nazývaný *monoklonální protilátka*. Tento lék je navržen tak, aby rozpoznal specifickou cílovou látku v těle. Přípravek IMJUDO působí tak, že pomáhá imunitnímu systému bojovat s nádorovým onemocněním.

Přípravek IMJUDO se v kombinaci s durvalumabem používá k léčbě nádorového onemocnění jater, nazývaného pokročilý nebo neresekovatelný hepatocelulární karcinom (anglická zkratka je HCC). Používá se, když hepatocelulární karcinom:
- nelze odstranit chirurgicky (neresekovatelný) a
- mohl se rozšířit do jater nebo do jiných částí těla.

Přípravek IMJUDO se používá k léčbě dospělých pacientů s nádodrovým onemocněním plic nazývaným pokročilý nemalobuněčný karcinom plic. Bude se používat v kombinaci s dalšími přípravky k léčbě nádorových onemocnění (durvalumabem a chemoterapií).

Protože přípravek IMJUDO bude podáván v kombinaci s jinými přípravky k léčbě nádorových onemocnění. Je důležité, abyste si přečetl(a) také příbalovou informaci těchto dalších přípravků. Máte-li jakékoli dotazy týkající se těchto přípravků, poraďte se se svým lékařem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMJUDO používat

Nepoužívejte přípravek IMJUDO
- jestliže jste alergický(á) na tremelimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku IMJUDO se poraďte se svým lékařem, jestliže:

- máte autoimunitní onemocnění (onemocnění, při kterém imunitní systém těla napadá vlastní buňky);
- jste podstoupil(a) transplantaci některého orgánu;
- máte plicní nebo dýchací potíže.
- máte problémy s játry.

Pokud by se Vás cokoli z výše uvedeného mohlo týkat, **poraďte se se svým lékařem** dříve, než začnete přípravek IMJUDO používat.

Jestliže používáte přípravek IMJUDO, mohou se u Vás vyskytnout některé **závažné nežádoucí účinky**.

Lékař Vám může podat další léky, aby se předešlo závažnějším komplikacím a napomohlo zmírnění příznaků. Lékař Vám může odložit další dávku přípravku IMJUDO nebo může ukončit léčbu přípravkem IMJUDO. Jestliže se u Vás objevil některý z níže uvedených nežádoucích účinků, **ihned kontaktujte svého lékaře**:

- začínající nebo zhoršující se kašel, dušnost nebo bolest na hrudi (může jít o příznaky zánětu **plic)**;
- pocit na zvracení nebo zvracení, pocit menšího hladu, bolest na pravé straně břicha, žloutnutí kůže nebo očního bělma, ospalost, tmavá moč nebo krvácení nebo snadnější vznik modřin než obvykle (může jít o příznaky zánětu **jater)**;
- průjem nebo častější stolice než obvykle, černá, dehtovitá, mazlavá stolice nebo stolice s příměsí krve nebo hlenu, silná bolest nebo citlivost břicha (může jít o příznaky zánětu **střeva** nebo protržení střeva);
- zrychlená srdeční akce, extrémní únava, zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti, závratě nebo mdloby, vypadávání vlasů, pocit chladu, zácpa, nepolevující nebo neobvyklá bolest hlavy (může jít o příznaky zánětu **žláz,** zejména štítné žlázy, nadledvin, podvěsku mozkového nebo slinivky břišní);
- pocit většího hladu nebo žízně než obvykle, častější močení než obvykle, vysoká hladina cukru v krvi, rychlé a hluboké dýchání, zmatenost, nasládlý zápach dechu, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo jiný zápach moči nebo potu (může jít o příznaky **cukrovky**);
- snížení množství moči (může jít o příznak zánětu **ledvin**);
- vyrážka, svědění, puchýře na kůži nebo vředy v ústech nebo na vlhkých místech (může jít o příznaky zánětu **kůže**);
- bolest na hrudi, dušnost nebo nepravidelná srdeční akce (může jít o příznaky zánětu **srdečního svalu**);
- bolest svalů nebo ztuhlost nebo slabost, nebo rychlá únava svalů (může jít o příznaky zánětu svalů nebo jiné **svalové** problémy);
- zimnice nebo třes, svědění nebo vyrážka, návaly horka, dušnost nebo sípání, závratě nebo horečka (může jít o příznaky **reakce související s podáním infuze**);
- křečové stavy (epileptické záchvaty), ztuhlost šíje, bolest hlavy, horečka, zimnice, zvracení, přecitlivělost očí na světlo, zmatenost a ospalost (může jít o příznaky zánětu **mozku** nebo zánět mozkových blan a **míšních** obalů/plen);
- **zánět míchy** (transverzální myelitida): příznaky mohou zahrnovat bolest, necitlivost, brnění nebo slabost paží nebo nohou; problémy s močovým měchýřem nebo střevy včetně potřeby častěji močit, inkontinence moči, potíže s močením a zácpu;
- bolest, slabost a ochrnutí horních nebo dolních končetin (může jít o příznaky zánětu **nervů**, Guillainův-Barrého syndrom);
- bolest kloubů, otoky a/nebo ztuhlost (může jít o známky zánětu **kloubů**, imunitně podmíněné artritidy)
- zarudnutí oka, bolest oka, citlivost na světlo a/nebo změny vidění (může jít o známky a příznaky zánětu oka, uveitidy)

- krvácení (z nosu nebo z dásní) a/nebo tvorba modřin (může jít o příznaky **nízkého počtu krevních destiček**).

Máte-li některý z výše uvedených příznaků, **kontaktujte ihned svého lékaře**.

Děti a dospívající
Přípravek IMJUDO nemá být podáván dětem a dospívajícím do 18 let věku, protože u těchto pacientů nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek IMJUDO
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných léčivých přípravků a léčivých přípravků vydávaných bez lékařského předpisu.

Těhotenství a plodnost
Užívání tohoto přípravku **se nedoporučuje v těhotenství**. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem. Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte používat účinnou antikoncepci během léčby přípravkem IMJUDO a po dobu nejméně 3 měsíců od podání poslední dávky.

Kojení
Informujte svého lékaře, jestliže kojíte. Není známo, zda přípravek IMJUDO přechází do lidského mateřského mléka. Během používání přípravku IMJUDO a po dobu nejméně 3 měsíců od podání poslední dávky Vám může být doporučeno nekojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Neočekává se, že přípravek IMJUDO bude mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud se však vyskytnou nežádoucí účinky ovlivňující Vaši schopnost koncentrace a reakce, buďte opatrní při řízení a obsluze strojů.

Nízký obsah sodíku v přípravku IMJUDO
Přípravek IMJUDO obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek IMJUDO obsahuje polysorbát
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,3 mg polysorbátu 80 v jedné 1,25 ml injekční lahvičce nebo 3 mg polysorbátu 80 v jedné 15 ml injekční lahvičce, což odpovídá 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoliv alergie.

3. Jak se přípravek IMJUDO používá

Přípravek IMJUDO Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice pod dohledem zkušeného lékaře.Lékař Vám podá přípravek IMJUDO do žíly infuzí trvající přibližně hodinu.

U nádorového onemocnění jater se přípravek IMJUDO podává v kombinaci s durvalumabem.

Doporučená dávka
- Jestliže je Vaše tělesná hmotnost 40 kg nebo vyšší, doporučená dávka přípravku IMJUDO je 300 mg jako jednorázová dávka.
- Jestliže je Vaše tělesná hmotnost nižší než 40 kg, doporučená dávka přípravku IMJUDO bude 4 mg na jeden kilogram Vaší tělesné hmotnosti.

U nádorového onemocnění plic se přípravek IMJUDO podává v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií.

Doporučená dávka

- Jestliže je Vaše tělesná hmotnost 34 kg a vyšší, doporučená dávka je 75 mg každé 3 týdny.
- Jestliže je Vaše tělesná hmotnost nižší než 34 kg, doporučená dávka bude 1 mg na jeden kg Vaší tělesné hmotnosti každé 3 týdny.

Obvykle dostanete celkem 5 dávek přípravku IMJUDO. První 4 dávky se podávají v 1., 4., 7. a 10. týdnu. Pátá dávka se pak obvykle podá o 6 týdnů později, v 16. týdnu. Váš lékař přesně rozhodne, kolik cyklů léčby potřebujete.

Pokud je přípravek IMJUDO podáván v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií, bude Vám nejprve podán přípravek IMJUDO, poté durvalumab a poté chemoterapie.

Pokud jste vynechal(a) návštěvu
Je velmi důležité, abyste nevynechal(a) dávku tohoto léčivého přípravku. Pokud návštěvu vynecháte, **ihned zavolejte svému lékaři**, abyste si domluvil(a) náhradní návštěvu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se léčby, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Když budete používat přípravek IMJUDO, mohou se objevit některé závažné nežádoucí účinky, **viz bod 2**.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, které byly hlášeny v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem IMJUDO v kombinaci s durvalumabem, **ihned se poraďte se svým lékařem**.

V klinických studiích u pacientů léčených přípravkem IMJUDO v kombinaci s durvalumabem byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
- snížená činnost štítné žlázy, která může způsobit únavu nebo nárůst tělesné hmotnosti
- kašel
- průjem
- bolest břicha
- abnormální jaterní testy (zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení alaninaminotransferázy)
- kožní vyrážka
- svědění
- horečka
- otoky nohou (periferní edém)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)
- infekce horních cest dýchacích
- infekce plic (pneumonie)
- onemocnění podobné chřipce
- infekce zubů a měkkých tkání úst
- nadměrná činnost štítné žlázy, která může způsobit zrychlenou činnost srdce nebo ztrátu tělesné hmotnosti
- zánět štítné žlázy (tyroiditida)
- snížená sekrece hormonů produkovaných nadledvinami, která může způsobit únavu
- zánět plic (pneumonitida)
- abnormální testy funkce slinivky břišní
- zánět střev (kolitida)

- zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- zánět jater (hepatitida)
- zánět kůže
- noční pocení
- bolest svalů (myalgie)
- abnormální testy funkce ledvin (zvýšení kreatininu v krvi)
- bolestivé močení (dysurie)
- reakce na podání infuze léčivého přípravku, která může způsobit horečku nebo návaly horka

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)
- plísňová infekce v ústech
- nízký počet krevních destiček se známkami nadměrného krvácení a tvorby modřin (imunitní trombocytopenie)
- nedostatečná činnost podvěsku mozkového; zánět podvěsku mozkového
- diabetes mellitus (cukrovka) 1. typu
- stav, kdy ochabují svaly a dochází k jejich rychlé únavě (myasthenia gravis)
- zánět mozkomíšních blan (meningitida)
- zánět srdce (myokarditida)
- chrapot (dysfonie)
- zjizvení plicní tkáně
- puchýře na kůži
- zánět svalů (myositida)
- zánět svalů a cév
- zánět ledvin (nefritida), který může snížit množství moči
- zánět kloubů (imunitně podmíněná artritida)
- zánět svalů způsobující bolest nebo ztuhlost svalů (revmatická polymyalgie)

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)
- diabetes insipidus
- zánět oka (uveitida)
- zánět mozku (encefalitida)
- zánět nervů (Guillainův-Barrého syndrom)
- protržení střeva (střevní perforace)
- celiakie (charakterizovaná příznaky, jako je bolest břicha, průjem a nadýmání po konzumaci potravin obsahujících lepek)
- zánět močového měchýře (cystitida). Známky a příznaky mohou zahrnovat časté a/nebo bolestivé močení, nutkání močit, krev v moči, bolest nebo tlak v podbřišku.

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny s neznámou frekvencí (z dostupných údajů nelze určit)
- zánět části míchy (transverzální myelitida)
- nedostatek nebo snížené množství trávicích enzymů produkovaných slinivkou břišní (exokrinní pankreatická insuficience)

Následujících nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem IMJUDO v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
- infekce horních cest dýchacích
- plicní infekce (pneumonie)
- nízký počet červených krvinek
- nízký počet bílých krvinek
- nízký počet krevních destiček
- snížená činnost štítné žlázy projevující se únavou nebo nárůstem tělesné hmotnosti
- snížená chuť k jídlu

- kašel
- pocit na zvracení
- průjem
- zvracení
- zácpa
- abnormální jaterní testy (zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení alaninaminotransferázy)
- ztráta vlasů
- kožní vyrážka
- svědění
- bolest kloubů (artralgie)
- pocit únavy nebo slabosti
- horečka

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)
- onemocnění podobné chřipce
- plísňová infekce v ústech
- nízký počet bílých krvinek s příznaky horečky
- nízký počet červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (pancytopenie)
- nadměrná činnost štítné žlázy, která může způsobit zrychlenou činnost srdce nebo ztrátu tělesné hmotnosti
- snížené hladiny hormonů produkovaných nadledvinami, které mohou způsobit únavu
- nedostatečná činnost podvěsku mozkového, zánět podvěsku mozkového
- zánět štítné žlázy
- zánět nervů způsobující necitlivost, slabost, mravenčení nebo palčivou bolest paží a nohou (periferní neuropatie)
- zánět plic
- chrapot
- zánět úst nebo rtů
- abnormální testy funkce slinivky břišní
- bolest břicha
- zánět tlustého střeva
- zánět slinivky břišní
- zánět jater, který může způsobit pocit na zvracení nebo pocit menšího hladu (hepatitida)
- bolest svalů
- abnormální testy funkce ledvin (zvýšený kreatinin v krvi)
- bolestivé močení
- otoky nohou
- reakce na infuzi léčivého přípravku, která může způsobit horečku nebo návaly horka

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)
- infekce zubů a měkkých tkání úst
- nízký počet krevních destiček se známkami nadměrného krvácení a tvorby modřin (imunitní trombocytopenie)
- diabetes insipidus (žíznivka)
- diabetes mellitus 1. typu (cukrovka)
- zánět mozku
- zánět srdečního svalu
- zjizvení plicní tkáně
- puchýře na kůži
- noční pocení
- zánět kůže
- zánět svalů
- zánět svalů a cév
- zánět ledvin, který může snížit množství moči

- zánět močového měchýře. Známky a příznaky mohou zahrnovat časté a/nebo bolestivé močení, nutkání močit, krev v moči, bolest nebo tlak v podbřišku.
- zánět oka (uveitida)
- zánět kloubů (imunitně podmíněná artritida)

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí)
- stav, kdy svaly ochabují a dochází k jejich rychlé únavě (myasthenia gravis)
- zánět nervů (Guillainův-Barrého syndrom)
- zánět mozkomíšních blan
- protržení střeva (střevní perforace)
- celiakie (charakterizovaná příznaky, jako je bolest břicha, průjem a nadýmání po konzumaci potravin obsahujících lepek)

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny s neznámou frekvencí (nelze z dostupných údajů určit)
- zánět části míchy (transverzální myelitida)
- nedostatek nebo snížené množství trávicích enzymů produkovaných slinivkou břišní (exokrinní pankreatická insuficience)
- zánět svalů způsobující bolest nebo ztuhlost svalů (revmatická polymyalgie)
-

Ihned se poraďte se svým lékařem, pokud se u Vás vyskytne jakýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, **sdělte to svému lékaři**. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IMJUDO uchovávat

Přípravek IMJUDO Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice a zdravotnický pracovník bude zodpovědný za jeho uchovávání.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, jestliže je zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice.

Neuchovávejte žádný nepoužitý infuzní roztok k opětovnému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek IMJUDO obsahuje

Léčivou látkou je tremelimumab.

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg tremelimumabu.

Jedna injekční lahvička obsahuje buď 300 mg tremelimumabu v 15 ml koncentrátu nebo 25 mg tremelimumabu v 1,25 ml koncentrátu.

Dalšími složkami jsou: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalosy, dihydrát dinatrium-edetátu (viz bod 2 „Nízký obsah sodíku v přípravku IMJUDO“), polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek IMJUDO vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek IMJUDO koncentrát pro infuzní roztok je sterilní, bez konzervačních přísad, čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic.

Přípravek je k dispozici v balení obsahujícím buď 1 skleněnou injekční lahvičku o obsahu 1,25 ml koncentrátu nebo 1 skleněnou injekční lahvičku o obsahu 15 ml koncentrátu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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 85 808 9900

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

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

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu

---

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava a podávání infuze:

- Parenterální léčivé přípravky musí být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost částic a změnu barvy. Koncentrát je čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic. Zlikvidujte injekční lahvičku, pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice.
- Netřepejte s injekční lahvičkou.

- Z injekční lahvičky (lahviček) odeberte požadovaný objem koncentrátu a přeneste ho do infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Konečná koncentrace naředěného roztoku má být v rozmezí od 0,1 do 10 mg/ml. Zředěný roztok promíchejte jemným převracením.
- Léčivý přípravek je třeba použít okamžitě po naředění. Naředěný roztok se nesmí zmrazit. Pokud není použit okamžitě, celková doba od propíchnutí zátky injekční lahvičky do zahájení podání nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C). Pokud jsou infuzní vaky uchovávány v chladničce, je třeba je před použitím ponechat temperovat na pokojovou teplotu. Infuzní roztok podávejte intravenózně po dobu 60 minut za použití sterilního filtru s nízkou vazebností pro bílkoviny a porozitě 0,2 nebo 0,22 mikrometru, který je součástí infuzní linky.
- Nepodávejte souběžně další léčivé přípravky stejnou infuzní linkou.
- Přípravek IMJUDO je určen pro jednorázové podání. Zlikvidujte veškerý nepoužitý přípravek v injekční lahvičce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

PŘÍLOHA IV

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy (PSUR) tremelimumabu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje o onemocnění revmatickou polymyalgií považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a revmatickou polymyalgií za přinejmenším možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku léčivých přípravků obsahujících tremelimumab mají být odpovídajícím způsobem doplněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC, výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se tremelimumabu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících tremelimumab zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.