

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMJUDO 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 20 mg τρεμελιμουμάμπης.

Ένα φιαλίδιο με 1,25 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg τρεμελιμουμάμπης.

Ένα φιαλίδιο με 15 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 300 mg τρεμελιμουμάμπης.

Η τρεμελιμουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο αντι-κυτταροτοξικό αντιγόνο 4 των T-λεμφοκυττάρων (CTLA-4) μονοκλωνικό αντίσωμα της ανοσοσφαιρίνης G2 IgG2a που παράγεται σε κύτταρα μυελώματος ποντικού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, ελεύθερο από ή πρακτικά ελεύθερο από ορατά σωματίδια. Το διάλυμα έχει pH περίπου 5,5 και ωσμωτικότητα περίπου 285 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων με προχωρημένο ή ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ).

Το IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) χωρίς ευαισθητοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR ή θετικές μεταλλάξεις της ALK.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του IMJUDO παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Το IMJUDO χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 1 ώρας.

Όταν το IMJUDO χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες, να ανατρέχετε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) των θεραπευτικών παραγόντων για περισσότερες πληροφορίες.

Πίνακας 1. Συνιστώμενη δόση του IMJUDO

Ένδειξη	Συνιστώμενη δοσολογία του IMJUDO	Διάρκεια της Θεραπείας
Προχωρημένο ή ανεγχείρητο ΗΚΚ	IMJUDO 300 mg ^α ως εφάπαξ δόση χορηγούμενη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg ^α στον Κύκλο 1/Ημέρα 1, ακολουθούμενα από μονοθεραπεία με δουρβαλουμάμπη κάθε 4 εβδομάδες.	Μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.
Μεταστατικός ΜΜΚΠ	<u>Κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας με πλατίνα:</u> 75 mg^β σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες) για 4 κύκλους (12 εβδομάδες). <u>Μετά τη χημειοθεραπεία με πλατίνα:</u> Δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες και, με βάση την ιστολογία, θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη^γ κάθε 4 εβδομάδες. Μια πέμπτη δόση IMJUDO 75 mg^{δ,ε} πρέπει να χορηγηθεί την εβδομάδα 16 μαζί με τη δόση 6 της δουρβαλουμάμπης.	Έως 5 δόσεις το μέγιστο. Οι ασθενείς μπορούν να λάβουν λιγότερες από πέντε δόσεις IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, εάν υπάρχει πρόοδος της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

^α Για το IMJUDO, ασθενείς με ΗΚΚ με σωματικό βάρος 40 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία βάσει βάρους, ισοδύναμη με IMJUDO 4 mg/kg έως ότου το βάρος γίνει μεγαλύτερο από 40 kg. Για τη δουρβαλουμάμπη, ασθενείς με σωματικό βάρος 30 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία βάσει βάρους, ισοδύναμη με δουρβαλουμάμπη 20 mg/kg έως ότου το βάρος γίνει μεγαλύτερο από 30 kg.

^β Για το IMJUDO, ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ και σωματικό βάρος 34 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία βάσει βάρους, ισοδύναμη με IMJUDO 1 mg/kg έως ότου το βάρος βελτιωθεί σε μεγαλύτερο από 34 kg. Για τη δουρβαλουμάμπη, ασθενείς με σωματικό βάρος 30 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία βάσει βάρους, ισοδύναμη με δουρβαλουμάμπη 20 mg/kg έως ότου το βάρος βελτιωθεί σε μεγαλύτερο από 30 kg.

^γ Να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξέδη για τους ασθενείς με μη πλακώδεις όγκους, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξέδη και καρβοπλατίνη/σιςπλατίνη κατά τη διάρκεια του σταδίου της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα.

^δ Σε περίπτωση καθυστέρησης(εων) της δόσης, μπορεί να χορηγηθεί μια πέμπτη δόση IMJUDO μετά την Εβδομάδα 16, μαζί με τη δουρβαλουμάμπη.

^ε Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν λιγότερους από 4 κύκλους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, οι υπόλοιποι κύκλοι του IMJUDO (έως συνολικά 5) μαζί με δουρβαλουμάμπη πρέπει να δίνονται κατά τη φάση μετά τη χημειοθεραπεία με πλατίνα.

Δεν συνιστάται αύξηση ή μείωση της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το IMJUDO σε συνδυασμό με τη δουρβαλουμάμπη. Η αναστολή ή η διακοπή χορήγησης της θεραπείας μπορεί να απαιτηθούν με βάση την ατομική ασφάλεια και ανεκτικότητα.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στον Πίνακα 2 (ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 για επιπλέον συστάσεις διαχείρισης, πληροφορίες παρακολούθησης και αξιολόγησης). Να ανατρέξετε επίσης στην ΠΧΠ για τη δουρβαλουμάμπη.

Πίνακας 2. Τροποποιήσεις της θεραπείας για το IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρότητα ^a	Τροποποίηση της θεραπείας
Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια	Βαθμού 2	Αναστολή της δόσης ^β
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα	ALT ή AST > 3 - ≤ 5 x ULN ή ολική χολερυθρίνη > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Αναστολή της δόσης ^β
	ALT ή AST > 5 - ≤ 10 x ULN	Αναστολή της δουρβαλουμάμπης και οριστική διακοπή του IMJUDO (όπου ενδείκνυται)
	Ταυτόχρονη ALT ή AST > 3 x ULN και ολική χολερυθρίνη > 2 x ULN ^γ	Οριστική διακοπή
	ALT ή AST > 10 x ULN ή ολική χολερυθρίνη > 3 x ULN	
Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα σε HKK (ή συμμετοχή δευτερεύοντος όγκου του ήπατος με μη φυσιολογικές τιμές κατά την αρχική εκτίμηση) ^δ	ALT ή AST > 2,5 - ≤ 5 x BLV και ≤ 20 x ULN	Αναστολή της δόσης ^β
	ALT ή AST > 5 - 7 x BLV και ≤ 20 x ULN ή ταυτόχρονη ALT ή AST 2,5 - 5 x BLV και ≤ 20 x ULN και ολική χολερυθρίνη > 1,5 - < 2 x ULN ^γ	Αναστολή της δουρβαλουμάμπης και οριστική διακοπή του IMJUDO (όπου ενδείκνυται)
	ALT ή AST > 7 x BLV ή > 20 x ULN όποιο συμβεί πρώτο ή χολερυθρίνη > 3 x ULN	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα ή διάρροια	Βαθμού 2	Αναστολή της δόσης ^β

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρότητα ^α	Τροποποίηση της θεραπείας
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή ^ε
Διάτρηση του εντέρου	ΟΠΟΙΟΥΔΗΠΟΤΕ βαθμού	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενος υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα	Βαθμού 2-4	Αναστολή της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση
Ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός	Βαθμού 2-4	Χωρίς μεταβολές
Ανοσομεσολαβούμενη ανεπάρκεια των επινεφριδίων, υποφυσίτιδα/ υποϋποφυσισμός	Βαθμού 2-4	Αναστολή της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση
Ανοσομεσολαβούμενος Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης	Βαθμού 2-4	Χωρίς μεταβολές
Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα	Βαθμού 2 με κρεατινίνη ορού > 1,5-3 x (ULN ή αρχική εκτίμηση)	Αναστολή της δόσης ^β
	Βαθμού 3 με κρεατινίνη ορού > 3 x αρχική εκτίμηση ή > 3-6 x ULN, Βαθμού 4 με κρεατινίνη ορού > 6 x ULN	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς)	Βαθμού 2 για > 1 εβδομάδα ή Βαθμού 3	Αναστολή της δόσης ^β
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα	Βαθμού 2-4	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη μυοσίτιδα/πολυμυοσίτιδα/ραβδομυόλυση	Βαθμού 2 ή 3	Αναστολή της δόσης ^{β,στ}
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή
Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	Βαθμού 1 ή 2	Διακοπή ή επιβράδυνση του ρυθμού της έγχυσης
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρότητα ^α	Τροποποίηση της θεραπείας
Ανοσομεσολαβούμενη μυασθένεια gravis	Βαθμού 2-4	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη εγκάρσια μυελίτιδα	Οποιοδήποτε βαθμού	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη μηνιγγίτιδα	Βαθμού 2	Αναστολή της δόσης ^β
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη εγκεφαλίτιδα	Βαθμού 2-4	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενο σύνδρομο Guillain-Barré	Βαθμού 2-4	Οριστική διακοπή
Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ^ζ	Βαθμού 2 ή 3	Αναστολή της δόσης ^β
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή
Μη ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 2 και 3	Αναστολή της δόσης μέχρι ≤ Βαθμού 1 ή μεταβολή στην αρχική εκτίμηση
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή ^η

^α Κοινά Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών, έκδοση 4.03. ALT: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ULN: ανώτερο φυσιολογικό όριο, BLV: τιμή κατά την αρχική εκτίμηση.

^β Μετά την αναστολή της δόσης, μπορεί να γίνει επανέναρξη του IMJUDO και/ή της δουρβαλουμάμπης εντός 12 εβδομάδων εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν βελτιωθεί σε ≤ Βαθμού 1 και η δόση των κορτικοστεροειδών έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Το IMJUDO και η δουρβαλουμάμπη πρέπει να διακόπτονται οριστικά για επαναλαμβανόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3, όπως εφαρμόζεται.

^γ Για ασθενείς με εναλλακτική αιτία να ακολουθείτε τις συστάσεις για αυξήσεις AST ή ALT χωρίς ταυτόχρονες αυξήσεις της χολερυθρίνης.

^δ Εάν η AST και η ALT είναι μικρότερες από ή ίσες με το ULN κατά την αρχική εκτίμηση σε ασθενείς με συμμετοχή του ήπατος, να γίνεται αναστολή ή οριστική διακοπή της δουρβαλουμάμπης με βάση τις συστάσεις για ηπατίτιδα χωρίς συμμετοχή του ήπατος.

^ε Οριστική διακοπή του IMJUDO για Βαθμό 3. Ωστόσο, μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με δουρβαλουμάμπη μόλις υποχωρήσει το συμβάν.

^{στ} Οριστική διακοπή του IMJUDO και της δουρβαλουμάμπης εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν υποχωρήσει σε ≤ Βαθμό 1 εντός 30 ημερών ή εάν υπάρχουν σημεία αναπνευστικής ανεπάρκειας.

^ζ Περιλαμβάνει αυτοάνοση θρομβοπενία, παγκρεατίτιδα, μη λοιμώδη κυστίτιδα, ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα, και ραγοειδίτιδα.

^η Με εξαίρεση τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα Βαθμού 4, για τα οποία η απόφαση διακοπής της θεραπείας πρέπει να βασίζεται στα συνοδά κλινικά σημεία/συμπτώματα και την κλινική κρίση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω με μεταστατικό ΜΜΚΠ είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του IMJUDO σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του IMJUDO για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το IMJUDO δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMJUDO σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί όσον αφορά τα ΗΚΚ και ΜΜΚΠ. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Εκτός από τις εγκεκριμένες ενδείξεις του, το IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας 1 έως 17 ετών με νευροβλάστωμα, συμπαγή όγκο και σάρκωμα. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν επέτρεψαν να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι τα οφέλη μιας τέτοιας χρήσης υπερτερούν των κινδύνων. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Το IMJUDO προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση, χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση, σε διάστημα 1 ώρας (βλ. παράγραφο 6.6).

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη

Για προχωρημένο ή ανεγχείρητο ΗΚΚ (uHCC), όταν το IMJUDO χορηγείται σε συνδυασμό με τη δουρβαλουμάμπη, να χορηγείτε το IMJUDO ως ξεχωριστή ενδοφλέβια έγχυση πριν από τη δουρβαλουμάμπη την ίδια ημέρα. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση της δουρβαλουμάμπης.

IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα

Για ΜΜΚΠ, όταν το IMJUDO χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, το IMJUDO χορηγείται πρώτο, ακολουθούμενο από τη δουρβαλουμάμπη και στη συνέχεια χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα την ημέρα χορήγησης της δόσης.

Όταν το IMJUDO χορηγείται ως μια πέμπτη δόση σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη την εβδομάδα 16, το IMJUDO χορηγείται πρώτο, ακολουθούμενο από τη δουρβαλουμάμπη και στη συνέχεια θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη την ημέρα χορήγησης της δόσης.

Το IMJUDO, η δουρβαλουμάμπη και η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα χορηγούνται ως ξεχωριστές ενδοφλέβιες εγχύσεις. Το IMJUDO και η δουρβαλουμάμπη χορηγούνται το καθένα σε διάστημα 1 ώρας. Για τη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, να ανατρέχετε στην ΠΧΠ για πληροφορίες σχετικές με τη χορήγηση. Για τη θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη, να ανατρέχετε

στην ΠΧΠ για πληροφορίες σχετικές με τη χορήγηση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται ξεχωριστοί σάκοι έγχυσης και φίλτρα για κάθε έγχυση.

Κατά τη διάρκεια του κύκλου 1, το IMJUDO πρέπει να ακολουθείται από τη δουρβαλουμάμπη ξεκινώντας περίπου 1 ώρα (μέγιστο 2 ώρες) μετά το τέλος της έγχυσης του IMJUDO. Η έγχυση της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα πρέπει να ξεκινά περίπου 1 ώρα (μέγιστο 2 ώρες) μετά το τέλος της έγχυσης της δουρβαλουμάμπης. Εάν δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές ανησυχίες κατά τη διάρκεια του κύκλου 1, τότε κατά την κρίση του ιατρού, οι επόμενοι κύκλοι δουρβαλουμάμπης μπορούν να χορηγηθούν αμέσως μετά το IMJUDO και η χρονική περίοδος μεταξύ του τέλους της έγχυσης της δουρβαλουμάμπης και της έναρξης της χημειοθεραπείας μπορεί να μειωθεί σε 30 λεπτά.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας να ανατρέχετε στην παράγραφο 4.2, Πίνακας 2. Για πιθανολογούμενες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να διενεργείται επαρκής αξιολόγηση, ώστε να επιβεβαιώνεται η αιτιολογία ή να αποκλείονται εναλλακτικές αιτιολογίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, πρέπει να γίνεται παύση του IMJUDO σε συνδυασμό με την δουρβαλουμάμπη και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή. Ύστερα από βελτίωση σε $\leq$ Βαθμό 1, θα πρέπει να ξεκινά βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών και να συνεχίζεται για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης των κορτικοστεροειδών και/ή της χρήσης επιπρόσθετων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών, εάν παρατηρείται επιδείνωση ή δεν παρατηρείται βελτίωση.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Η πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα πρέπει να επιβεβαιώνεται με ακτινολογική απεικόνιση και πρέπει να αποκλείονται λοιποί λοιμογόνοι παράγοντες και σχετιζόμενες με τη νόσο αιτιολογίες και να αντιμετωπίζεται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Για συμβάντα Βαθμού 2, γίνεται έναρξη με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση. Για συμβάντα Βαθμού 3 ή 4, γίνεται έναρξη με αρχική δόση μεθυλπρεδνιζολόνης 2-4 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση.

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Να παρακολουθείτε τα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της ολικής χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επόμενη έγχυση. Να εξετάζεται το ενδεχόμενο επιπρόσθετης παρακολούθησης με βάση την κλινική εκτίμηση. Η ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα πρέπει να

αντιμετωπίζεται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση για όλους τους βαθμούς.

Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα ή διάρροια, η οποία ορίζεται ότι απαιτεί τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Διάτρηση του εντέρου και διάτρηση του παχέος εντέρου αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας/διάρροιας και διάτρησης του εντέρου και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση για Βαθμούς 2-4. Συμβουλευτείτε αμέσως έναν χειρουργό, εάν υπάρχει υποψία διάτρησης του εντέρου ΟΠΟΙΟΥΔΗΠΟΤΕ βαθμού.

Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινοπάθειες

Ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδίτιδα ανέκυσαν σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία και ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να έπεται του υπερθυρεοειδισμού (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές δοκιμασίες της θυρεοειδικής λειτουργίας πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική εκτίμηση. Ο ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδίτιδα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Για τον ανοσομεσολαβούμενο υποθυρεοειδισμό, ξεκινήστε θεραπεία υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών όπως ενδείκνυται κλινικά για Βαθμούς 2-4. Για τον ανοσομεσολαβούμενο υπερθυρεοειδισμό/θυρεοειδίτιδα, μπορεί να εφαρμοστεί συμπτωματική διαχείριση για Βαθμούς 2-4.

Ανοσομεσολαβούμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Ανοσομεσολαβούμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Για τη συμπτωματική επινεφριδιακή ανεπάρκεια οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση και υποκατάσταση ορμονών όπως ενδείκνυται κλινικά για Βαθμούς 2-4.

Ανοσομεσολαβούμενος τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης

Ανοσομεσολαβούμενος τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης, ο οποίος μπορεί αρχικά να εμφανίζεται ως διαβητική κετοξέωση που μπορεί να είναι θανατηφόρα εάν δεν ανιχνευθεί νωρίς, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα τύπου 1 σακχαρώδους διαβήτη. Για τον συμπτωματικό τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη, οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Θεραπεία με ινσουλίνη μπορεί να ξεκινήσει όπως ενδείκνυται κλινικά για Βαθμούς 2-4.

Ανοσομεσολαβούμενη υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός

Ανοσομεσολαβούμενη υποφυσίτιδα ή υποϋποφυσισμός ανέκυσαν σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ.

παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα υποφυστίτιδας ή υποϋποφυσισμού. Για τη συμπτωματική υποφυστίτιδα ή τον υποϋποφυσισμό οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση και υποκατάσταση ορμονών όπως ενδείκνυται κλινικά για Βαθμούς 2-4.

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα, η οποία ορίζεται ότι απαιτεί τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση για Βαθμούς 2-4.

Ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα

Ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς), τα οποία ορίζονται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψαν σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί συμβάντα συνδρόμου Stevens-Johnson ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PD-1 και CTLA-4 αναστολείς. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα εξανθήματος ή δερματίτιδας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση για Βαθμό 2 > 1 εβδομάδα ή Βαθμό 3 και 4.

Ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ανοσομεσολαβούμενης μυοκαρδίτιδας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 2-4 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση για Βαθμούς 2-4. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 2 έως 3 ημερών παρά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, θα πρέπει να ξεκινά άμεσα πρόσθετη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Μετά την υποχώρηση (Βαθμός 0), θα πρέπει να ξεκινήσει βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών και συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα.

Ανοσομεσολαβούμενη παγκρεατίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη παγκρεατίτιδα ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ανοσομεσολαβούμενης παγκρεατίτιδας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεδομένου του μηχανισμού δράσης της τρεμελιμουμάμπης σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη, ενδέχεται να ανακύψουν άλλες πιθανές ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ακόλουθες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία: μυασθένεια gravis, εγκάρσια μυελίτιδα, μυοσίτιδα, πολυμυοσίτιδα, ραβδομυόλυση, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, άνοση θρομβοπενία, μη λοιμώδης κυστίτιδα, ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα και ραγοειδίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται

για σημεία και συμπτώματα και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση για Βαθμούς 2-4.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Για σοβαρότητα Βαθμού 1 ή 2, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προκαταρκτικών φαρμακευτικών αγωγών για προφύλαξη από επακόλουθες αντιδράσεις έγχυσης. Για Βαθμό 3 ή 4, να γίνεται διαχείριση των σοβαρών σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων σύμφωνα με το πρότυπο του ιδρύματος, τις κατάλληλες κατευθυντήριες οδηγίες της κλινικής πρακτικής και/ή τις κατευθυντήριες οδηγίες από την κοινότητα.

Προφυλάξεις για συγκεκριμένες ασθένειες

Μεταστατικός ΜΜΚΠ

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα για ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 75 ετών) που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Συνιστάται προσεκτική εξέταση του πιθανού οφέλους/κινδύνου αυτού του σχήματος σε ατομική βάση.

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες

Προχωρημένο ή ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)

Ασθενείς με τα ακόλουθα εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες: Βαθμολογία Child-Pugh B ή C, θρόμβωση της κύριας πυλαίας φλέβας, μεταμόσχευση ήπατος, μη ελεγχόμενη υπέρταση, ιστορικό ή τρέχουσες εγκεφαλικές μεταστάσεις, συμπίεση νωτιαίου μυελού, συνυπάρχουσα λοίμωξη από ιογενή ηπατίτιδα B και ηπατίτιδα C, ενεργή ή προηγούμενη τεκμηριωμένη αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (GI) εντός 12 μηνών, ασκίτης που απαιτεί μη φαρμακολογική παρέμβαση εντός 6 μηνών, ηπατική εγκεφαλοπάθεια εντός 12 μηνών πριν από την έναρξη της θεραπείας, ενεργές ή προηγούμενες τεκμηριωμένες αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις διαταραχές. Ελλείψει δεδομένων, η τρεμελιμουμάμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς μετά από προσεκτική εξέταση του πιθανού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Μεταστατικός ΜΜΚΠ

Ασθενείς με τα ακόλουθα εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες: ενεργή ή προηγουμένως τεκμηριωμένη αυτοάνοση νόσος, ενεργές και/ή μη θεραπευμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις, ιστορικό ανοσοανεπάρκειας, χορήγηση συστηματικής ανοσοκαταστολής εντός 14 ημερών πριν από την έναρξη της τρεμελιμουμάμπης ή της δουρβαλουμάμπης, εκτός από τη φυσιολογική δόση των συστηματικών κορτικοστεροειδών (≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο), μη ελεγχόμενη ταυτόχρονη πάθηση, ενεργή φυματίωση ή ηπατίτιδα B ή C ή HIV λοίμωξη ή ασθενείς που έλαβαν εμβόλιο ζώντων εξασθενημένων ιών εντός 30 ημερών πριν ή μετά την έναρξη της τρεμελιμουμάμπης ή της δουρβαλουμάμπης. Ελλείψει δεδομένων, η τρεμελιμουμάμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς μετά από προσεκτική εξέταση του πιθανού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών πριν από την έναρξη της τρεμελιμουμάμπης, εκτός των φυσιολογικών δόσεων των συστηματικών κορτικοστεροειδών (≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου), δεν συνιστάται λόγω της ενδεχόμενης παρεμβολής τους στη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα της τρεμελιμουμάμπης. Ωστόσο, μετά την έναρξη της τρεμελιμουμάμπης μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά για τη θεραπεία ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες φαρμακοκινητικές (PK) μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με την τρεμελιμουμάμπη. Δεδομένου ότι οι πρωταρχικές οδοί αποβολής της τρεμελιμουμάμπης είναι ο καταβολισμός των πρωτεϊνών μέσω του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος ή διαμεσολαβούμενης από τον στόχο εναπόθεσης, δεν αναμένονται μεταβολικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου. Η PK αλληλεπίδραση φαρμάκων μεταξύ τρεμελιμουμάμπης σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα εκτιμήθηκε στη μελέτη POSEIDON και δεν καταδείχθηκαν κλινικά σημαντικές PK αλληλεπιδράσεις μεταξύ τρεμελιμουμάμπης, δουρβαλουμάμπης, nab-πακλιταξέλης, γεμισιταβίνης, πεμετρεξέδης, καρβοπλατίνης ή σισπλατίνης στη συγχρησιμοποιούμενη θεραπεία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση της τρεμελιμουμάμπης.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τρεμελιμουμάμπης σε έγκυο γυναίκα. Με βάση τον μηχανισμό δράσης της και τη μεταφορά της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG2 μέσω του πλακούντα, η τρεμελιμουμάμπη έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τη διατήρηση της εγκυμοσύνης και μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα όσον αφορά την αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το IMJUDO δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την παρουσία της τρεμελιμουμάμπης στο ανθρώπινο γάλα, την απορρόφηση και τις επιδράσεις στο βρέφος που θηλάζει ή τις επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος. Η ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη IgG2 είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο βρέφος που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMJUDO και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις της τρεμελιμουμάμπης στη γονιμότητα σε ανθρώπους ή ζώα. Ωστόσο, παρατηρήθηκε διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων στον προστάτη και τη μήτρα σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (βλ. παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων για τη γονιμότητα δεν είναι γνωστή.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τρεμελιμουμάμπη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη

Η ασφάλεια της τρεμελιμουμάμπης 300 mg ως εφάπαξ δόση σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα σε 462 ασθενείς με ΗΚΚ (ομάδα ΗΚΚ) από τη μελέτη HIMALAYA και μια άλλη μελέτη σε ασθενείς με ΗΚΚ, τη Μελέτη 22. Οι πιο συχνές (> 10%) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εξάνθημα (32,5%), κνησμός (25,5%), διάρροια (25,3%), κοιλιακό άλγος (19,7%), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αλανίνη της αμινοτρανσφεράσης αυξημένη (18,0%), πυρεξία (13,9%), υποθυρεοειδισμός (13,0%), βήχας/παραγωγικός βήχας (10,8%) και οίδημα περιφερικό (10,4%) (βλ. Πίνακα 3).

Οι πιο συχνές (> 3%) σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (NCI CTCAE Βαθμού ≥ 3) ήταν ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (8,9%), λιπάση αυξημένη (7,1%), αμυλάση αυξημένη (4,3%) και διάρροια (3,9%).

Οι πιο συχνές (> 2%) σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κολίτιδα (2,6%), διάρροια (2,4%) και πνευμονία (2,2%).

Η συχνότητα οριστικής διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι 6,5%. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν ηπατίτιδα (1,5%), και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (1,3%).

IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία

Η ασφάλεια της τρεμελιμουμάμπης που χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία βασίζεται σε δεδομένα σε 330 ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ. Οι πιο συχνές (> 10%) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναιμία (49,7%), ναυτία (41,5%), ουδετεροπενία (41,2%), κόπωση (36,1%), μειωμένη όρεξη (28,2%), εξάνθημα (25,8%), θρομβοπενία (24,5%), διάρροια (21,5%), λευκοπενία (19,4%), δυσκοιλιότητα (19,1%), έμετος (18,2%), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (17,6%), πυρεξία (16,1%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (15,5%), πνευμονία (14,8%), υποθυρεοειδισμός (13,3%), αρθραλγία (12,4%), βήχας/παραγωγικός βήχας (12,1%) και κνησμός (10,9%).

Οι πιο συχνές (> 3%) σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (NCI CTCAE Βαθμού ≥ 3) ήταν ουδετεροπενία (23,9%), αναιμία (20,6%), πνευμονία (9,4%), θρομβοπενία (8,2%), λευκοπενία (5,5%), κόπωση (5,2%), λιπάση αυξημένη (3,9%) και αμυλάση αυξημένη (3,6%).

Οι πιο συχνές (> 2%) σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πνευμονία (11,5%), αναιμία (5,5%), θρομβοπενία (3%), κολίτιδα (2,4%), διάρροια (2,4%), πυρεξία (2,4%) και εμπύρετη ουδετεροπενία (2,1%).

Η τρεμελιμουμάμπη διακόπηκε οριστικά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 4,5% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν πνευμονία (1,2%), και κολίτιδα (0,9%).

Η τρεμελιμουμάμπη διακόπηκε προσωρινά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 40,6% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή της δόσης ήταν ουδετεροπενία (13,6%), θρομβοπενία (5,8%), λευκοπενία (4,5%), διάρροια (3,0%), πνευμονία (2,7%), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (2,4%), κόπωση (2,4%), λιπάση αυξημένη (2,4%), κολίτιδα (2,1%), ηπατίτιδα (2,1%) και εξάνθημα (2,1%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 3, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά, απαριθμεί τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕΦ) σε ασθενείς υπό θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη 300 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη στην ομάδα HKK 462 ασθενών και IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα στη Μελέτη POSEIDON, στην οποία 330 ασθενείς έλαβαν τρεμελιμουμάμπη. Στη μελέτη POSEIDON οι ασθενείς εκτέθηκαν σε τρεμελιμουμάμπη για διάμεση περίοδο 20 εβδομάδων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) στο MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται κατά φθίνουσα συχνότητα. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου ορίζεται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς υπό θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη

	Τρεμελιμουμάμπη 75 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα			Τρεμελιμουμάμπη 300 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη		
	Οποιοδήποτε Βαθμού (%)	Βαθμού 3-4 (%)		Οποιοδήποτε Βαθμού (%)	Βαθμού 3-4 (%)	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις						
Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ^a ,	Πολύ Συχνές	15,5	0,6	Συχνές	8,4	0
Πνευμονία ^β	Πολύ Συχνές	14,8	7,3	Συχνές	4,3	1,3
Γρίπη	Συχνές	3,3	0	Συχνές	2,2	0
Καντιντίαση του στόματος	Συχνές	2,4	0,3	Όχι συχνές	0,6	0
Λοιμώξεις των οδόντων και μαλακών μορίων του στόματος ^γ	Όχι συχνές	0,6	0,3	Συχνές	1,3	0
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος						
Αναιμία ^δ	Πολύ Συχνές	49,7	20,6			
Ουδετεροπενία ^{δ,ε}	Πολύ Συχνές	41,2	23,9			
Θρομβοπενία ^{δ,ς}	Πολύ Συχνές	24,5	8,2			
Λευκοπενία ^{δ,ς}	Πολύ Συχνές	19,4	5,5			
Εμπύρετη ουδετεροπενία ^δ	Συχνές	3,0	2,1			
Πανκυτταροπενία ^δ	Συχνές	1,8	0,6			
Άνοση θρομβοπενία	Όχι συχνές	0,3	0	Όχι συχνές ^η	0,3	0
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος						
Υποθυρεοειδισμός ^θ	Πολύ Συχνές	13,3	0	Πολύ Συχνές	13,0	0
Υπερθυρεοειδισμός ^ι	Συχνές	6,7	0	Συχνές	9,5	0,2
Ανεπάρκεια των επινεφριδίων	Συχνές	2,1	0,6	Συχνές	1,3	0,2

	Τρεμελιμουμάμπη 75 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα			Τρεμελιμουμάμπη 300 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη		
	Οποιοδήποτε Βαθμού (%)		Βαθμού 3-4 (%)	Οποιοδήποτε Βαθμού (%)		Βαθμού 3-4 (%)
Υποϋποφυσισμός/Υποφυσίτιδα	Συχνές	1,5	0,3	Όχι συχνές	0,9	0
Θυρεοειδίτιδα ^{1α}	Συχνές	1,2	0	Συχνές	1,7	0
Άποιος διαβήτης	Όχι συχνές	0,3	0,3	Σπάνιες ^{1β}	<0,1	0
Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης	Όχι συχνές	0,3	0,3	Όχι συχνές ^{1β}	0,3	<0,1
Οφθαλμικές διαταραχές						
Ραγοειδίτιδα	Όχι συχνές	0,3	0	Σπάνιες ^{1β}	<0,1	0
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης						
Μειωμένη όρεξη ^δ	Πολύ Συχνές	28,2	1,5			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος						
Νευροπάθεια περιφερική ^{δ,1γ}	Συχνές	6,4	0			
Εγκεφαλίτιδα ^δ	Όχι συχνές	0,6	0,6	Σπάνιες ^{1β}	<0,1	0
Μυασθένεια gravis	Σπάνιες ^{1ε}	<0,1	<0,1	Όχι συχνές	0,4	0
Σύνδρομο Guillain-Barré	Σπάνιες ^{1στ}	<0,1	0	Σπάνιες ^{1στ}	<0,1	0
Μηνιγγίτιδα	Σπάνιες ^{1ε}	0,1	0	Όχι συχνές	0,2	0,2
Εγκάρσια μυελίτιδα ^{1ς}	Μη γνωστής συχνότητας	-	-	Μη γνωστής συχνότητας	-	-
Καρδιακές διαταραχές						
Μυοκαρδίτιδα ^{1η}	Όχι συχνές	0,3	0	Όχι συχνές	0,4	0
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου						
Βήχας/Παραγωγικός Βήχας	Πολύ Συχνές	12,1	0	Πολύ Συχνές	10,8	0,2
Πνευμονίτιδα ^{1θ}	Συχνές	4,2	1,2	Συχνές	2,4	0,2
Δυσπνοία	Συχνές	2,4	0	Όχι συχνές	0,9	0
Διάμεση πνευμονοπάθεια	Όχι συχνές	0,6	0	Όχι συχνές	0,2	0
Διαταραχές του γαστρεντερικού						
Ναυτία ^δ	Πολύ Συχνές	41,5	1,8			
Διάρροια	Πολύ Συχνές	21,5	1,5	Πολύ Συχνές	25,3	3,9
Δυσκοιλιότητα ^δ	Πολύ Συχνές	19,1	0			
Έμετος ^δ	Πολύ Συχνές	18,2	1,2			
Στοματίτιδα ^{δ,κ}	Συχνές	9,7	0			
Αμυλάση αυξημένη	Συχνές ^{1ε}	8,5	3,6	Συχνές	8,9	4,3
Κοιλιακό άλγος ^{κα}	Συχνές	7,3	0	Πολύ Συχνές	19,7	2,2
Λιπάση αυξημένη	Συχνές ^{1ε}	6,4	3,9	Συχνές	10,0	7,1
Κολίτιδα ^{κβ}	Συχνές	5,5	2,1	Συχνές	3,5	2,6
Παγκρεατίτιδα ^{κγ}	Συχνές	2,1	0,3	Συχνές	1,3	0,6
Διάρρηση του εντέρου	Σπάνιες ^{1στ}	<0,1	<0,1	Σπάνιες ^{1στ}	<0,1	<0,1
Διάρρηση του παχέος εντέρου	Όχι συχνές ^{1στ}	0,1	<0,1	Όχι συχνές ^{1στ}	0,1	<0,1
Κοιλιοκάκη	Σπάνιες ^{1στ}	0,03	0,03	Σπάνιες ^{1στ}	0,03	0,03
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων						
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/Αμινοτραν	Πολύ Συχνές	17,6	2,1	Πολύ Συχνές	18,0	8,9

	Τρεμελιμουμάμπη 75 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα			Τρεμελιμουμάμπη 300 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη		
	Οποιοδήποτε Βαθμού (%)		Βαθμού 3-4 (%)	Οποιοδήποτε Βαθμού (%)		Βαθμού 3-4 (%)
σφραγή της αλανίνης αυξημένη ^{κδ}						
Ηπατίτιδα ^{κε}	Συχνές	3,9	0,9	Συχνές	5,0	1,7
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού						
Αλωπεκία ^δ	Πολύ Συχνές	10,0	0			
Εξάνθημα ^{κστ}	Πολύ Συχνές	25,8	1,5	Πολύ Συχνές	32,5	3,0
Κνησμός	Πολύ Συχνές	10,9	0	Πολύ Συχνές	25,5	0
Δερματίτιδα ^{κζ}	Όχι συχνές	0,6	0	Συχνές	1,3	0
Νυκτερινοί ιδρώτες	Όχι συχνές	0,6	0	Συχνές	1,3	0
Πεμφιγοειδές	Όχι συχνές	0,3	0,3	Όχι συχνές	0,2	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού						
Αρθραλγία	Πολύ Συχνές	12,4	0,3			
Μυαλγία	Συχνές	4,2	0	Συχνές	3,5	0,2
Μυοσίτιδα ^{κη}	Όχι συχνές	0,3	0,3	Όχι συχνές	0,6	0,2
Πολυμυοσίτιδα ^{κη}	Όχι συχνές	0,3	0,3	Όχι συχνές	0,2	0,2
Ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα	Όχι συχνές ^{ιε}	0,2	0	Όχι συχνές	0,6	0
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών						
Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Συχνές	6,4	0,3	Συχνές	4,5	0,4
Δυσουρία	Συχνές	1,5	0	Συχνές	1,5	0
Νεφρίτιδα ^{κθ}	Όχι συχνές	0,6	0	Όχι συχνές	0,6	0,4
Μη λοιμώδης κυστίτιδα	Όχι συχνές	0,3	0	Σπάνιες ^{ιβ}	<0,1	0
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης						
Κόπωση ^δ	Πολύ Συχνές	36,1	5,2			
Πυρεξία	Πολύ Συχνές	16,1	0	Πολύ Συχνές	13,9	0,2
Περιφερικό οίδημα ^λ	Συχνές	8,5	0	Πολύ Συχνές	10,4	0,4
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών						
Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^{λα}	Συχνές	3,9	0,3	Συχνές	1,3	0

^α Περιλαμβάνει λαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, αμυγδαλίτιδα, τραχειοβρογχίτιδα και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

^β Περιλαμβάνει πνευμονία από *pneumocystis jirovecii*, πνευμονία και πνευμονία βακτηριακή.

^γ Περιλαμβάνει περιοδοντίτιδα, οδοντική πολφίτιδα, οδοντικό απόστημα και οδοντική λοίμωξη.

^δ Η ανεπιθύμητη ενέργεια ισχύει μόνο στις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου της χημειοθεραπείας στη μελέτη POSEIDON.

^ε Περιλαμβάνει ουδετεροπενία και αριθμό ουδετερόφιλων μειωμένο.

^{στ} Περιλαμβάνει αριθμό αιμοπεταλίων μειωμένο και θρομβοπενία.

^ζ Περιλαμβάνει λευκοπενία και αριθμό λευκοκυττάρων μειωμένο.

^η Αναφέρθηκε σε μελέτες εκτός της ομάδας HKK. Η συχνότητα βασίζεται στη μελέτη POSEIDON.

^θ Περιλαμβάνει θυρεοειδοτρόπο ορμόνη αίματος αυξημένη, υποθυρεοειδισμό και ανοσομεσολαβούμενο υποθυρεοειδισμό.

^ι Περιλαμβάνει θυρεοειδοτρόπο ορμόνη αίματος μειωμένη και υπερθυρεοειδισμό.

^{ια} Περιλαμβάνει αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, ανοσομεσολαβούμενη θυρεοειδίτιδα, θυρεοειδίτιδα και θυρεοειδίτιδα υποξεία.

^{ιβ} Αναφέρθηκε σε μελέτες εκτός της ομάδας HKK. Η συχνότητα βασίζεται στο σύνολο των δεδομένων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη.

^{ιγ} Περιλαμβάνει περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία και περιφερική αισθητική νευροπάθεια.

- ^{ιδ} Περιλαμβάνει εγκεφαλίτιδα και εγκεφαλίτιδα αυτοάνοση.
- ^{ιε} Αναφέρθηκε σε μελέτες εκτός της μελέτης POSEIDON. Η συχνότητα βασίζεται στο σύνολο των δεδομένων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη.
- ^{ιστ} Αναφέρθηκε σε μελέτες εκτός της μελέτης POSEIDON και της ομάδας HKK. Η συχνότητα βασίζεται στο σύνολο των δεδομένων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη.
- ^{ιζ} Αναφέρθηκε σε μελέτες εκτός της μελέτης POSEIDON και της ομάδας HKK.
- ^{ιη} Περιλαμβάνει αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα.
- ^{ιθ} Περιλαμβάνει ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα και πνευμονίτιδα.
- ^κ Περιλαμβάνει φλεγμονή βλεννογόνου και στοματίτιδα.
- ^{κα} Περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και άλγος πλάγιας κοιλιακής χώρας.
- ^{κβ} Περιλαμβάνει κολίτιδα, εντερίτιδα και εντεροκολίτιδα.
- ^{κγ} Περιλαμβάνει αυτοάνοση παγκρεατίτιδα και παγκρεατίτιδα και παγκρεατίτιδα οξεία.
- ^{κδ} Περιλαμβάνει αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα και τρανσαμινάσες αυξημένες.
- ^{κε} Περιλαμβάνει αυτοάνοση ηπατίτιδα, ηπατίτιδα, ηπατοκυτταρική βλάβη, ηπατοτοξικότητα, ηπατίτιδα οξεία και ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα.
- ^{κστ} Περιλαμβάνει έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμώδες και εξάνθημα φλυκταινώδες.
- ^{κζ} Περιλαμβάνει δερματίτιδα και ανοσομεσολαβούμενη δερματίτιδα.
- ^{κη} Περιλαμβάνει ραβδομύλωση, μυοσίτιδα και πολυμυοσίτιδα.
- ^{κθ} Περιλαμβάνει αυτοάνοση νεφρίτιδα και ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα.
- ^λ Περιλαμβάνει οίδημα περιφερικό και περιφερική διόγκωση.
- ^{λα} Περιλαμβάνει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση και κνίδωση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η τρεμελιμουμάμπη έχει συνδεθεί με ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ενεργειών, υποχώρησαν μετά την έναρξη της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή την απόσυρση της τρεμελιμουμάμπης. Τα δεδομένα από τις ακόλουθες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε 2.280 ασθενείς από εννέα μελέτες σε πολλούς τύπους όγκων, οι οποίοι έλαβαν τρεμελιμουμάμπη 75 mg κάθε 4 εβδομάδες ή 1 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες, 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες ή 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες. Αυτό το συνδυασμένο σύνολο δεδομένων ασφαλείας δεν περιλαμβάνει τη Μελέτη POSEIDON (και ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα). Οι λεπτομέρειες για τις σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες για την τρεμελιμουμάμπη, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, παρουσιάζονται εάν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές σε σύγκριση με την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με τη δουρβαλουμάμπη.

Επίσης τα παρακάτω δεδομένα αντικατοπτρίζουν πληροφορίες για σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες για την τρεμελιμουμάμπη 300 mg σε συνδυασμό με τη δουρβαλουμάμπη στην ομάδα HKK (n=462).

Οι οδηγίες διαχείρισης για αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα ανέκυψε σε 86 (3,8%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 30 (1,3%) ασθενείς, Βαθμού 4 σε 1 (< 0,1%) ασθενή και Βαθμού 5 (θανατηφόρα) σε 7 (0,3%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 57 ημέρες (εύρος: 8 - 912 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 79 από τους 86 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Επτά ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 39 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 51 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα ανέκυψε σε 6 (1,3%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (0,2%) ασθενή και Βαθμού 5 (θανατηφόρα) σε 1 (0,2%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 29 ημέρες (εύρος: 5-774 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 5 από τους 6 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Ένας ασθενής έλαβε επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 2 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 3 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα ανέκυψε σε 80 (3,5%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 48 (2,1%) ασθενείς, Βαθμού 4 σε 8 (0,4%) ασθενείς και Βαθμού 5 (θανατηφόρα) σε 2 (< 0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 36 ημέρες (εύρος: 1 - 533 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 68 από τους 80 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Οκτώ ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 27 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 47 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα ανέκυψε σε 34 (7,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 20 (4,3%) ασθενείς, Βαθμού 4 σε 1 (0,2%) ασθενή και Βαθμού 5 (θανατηφόρα) σε 3 (< 0,6%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 29 ημέρες (εύρος: 13-313 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 32 από τους 34 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Εννιά ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 10 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 13 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα ή διάρροια ανέκυψε σε 167 (7,3%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 76 (3,3%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 3 (0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 57 ημέρες (εύρος: 3 - 906 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 151 από τους 167 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Είκοσι δύο ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 54 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 141 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα ή διάρροια ανέκυψε σε 31 (6,7%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 17 (3,7%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 23 ημέρες (εύρος: 2-479 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 28 από τους 31 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Τέσσερις ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 5 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 29 ασθενείς.

Διάτρηση του εντέρου αναφέρθηκε όχι συχνά σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (σπάνια) σε μελέτες εκτός της ομάδας ΗΚΚ.

Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινοπάθειες

Ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 209 (9,2%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 6 (0,3%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 85 ημέρες (εύρος: 1 - 624 ημέρες). Δεκατρείς ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 8 από τους 13 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών

(τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε 3 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 52 ασθενείς. Ο ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός προηγήθηκε του ανοσομεσολαβούμενου υπερθυρεοειδισμού σε 25 ασθενείς ή της ανοσομεσολαβούμενης θυρεοειδίτιδας σε 2 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 46 (10,0%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 85 ημέρες (εύρος: 26-763 ημέρες). Ένας ασθενής έλαβε θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Όλοι οι ασθενείς χρειάστηκαν άλλη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Υποχώρηση επήλθε σε 6 ασθενείς. Ο ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός προηγήθηκε του ανοσομεσολαβούμενου υπερθυρεοειδισμού σε 4 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενος υπερθυρεοειδισμός

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενος υπερθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 62 (2,7%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 5 (0,2%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 33 ημέρες (εύρος: 4 - 176 ημέρες). Δεκαοκτώ ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 11 από τους 18 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Πενήντα τρεις ασθενείς χρειάστηκαν άλλη θεραπεία (θειαμαζόλη, καρβιμαζόλη, προπυλοθειουρακίλη, υπερχλωρικό, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου ή β-αποκλειστές). Ένας ασθενής διέκοψε τη θεραπεία λόγω υπερθυρεοειδισμού. Υποχώρηση επήλθε σε 47 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) ανοσομεσολαβούμενος υπερθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 21 (4,5%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (0,2%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 30 ημέρες (εύρος: 13-60 ημέρες). Τέσσερις ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και όλοι οι τέσσερις ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Είκοσι ασθενείς χρειάστηκαν άλλη θεραπεία (θειαμαζόλη, καρβιμαζόλη, προπυλοθειουρακίλη, υπερχλωρικό, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου ή β-αποκλειστές). Ένας ασθενής διέκοψε τη θεραπεία λόγω υπερθυρεοειδισμού. Υποχώρηση επήλθε σε 17 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενη θυρεοειδίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενη θυρεοειδίτιδα ανέκυψε σε 15 (0,7%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 57 ημέρες (εύρος: 22 - 141 ημέρες). Πέντε ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 2 από τους 5 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Δεκατρείς ασθενείς χρειάστηκαν άλλη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, θειαμαζόλης, καρβιμαζόλης, προπυλοθειουρακίλης, υπερχλωρικού, αποκλειστών διαύλων ασβεστίου ή β-αποκλειστών. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω ανοσομεσολαβούμενης θυρεοειδίτιδας. Υποχώρηση επήλθε σε 5 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) ανοσομεσολαβούμενη θυρεοειδίτιδα ανέκυψε σε 6 (1,3%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 56 ημέρες (εύρος: 7-84 ημέρες). Δύο ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 1 από τους 2 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Όλοι οι ασθενείς χρειάστηκαν άλλη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Υποχώρηση επήλθε σε 2 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια ανέκυψε σε 33 (1,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 16 (0,7%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 105 ημέρες (εύρος: 20 - 428 ημέρες). Τριάντα δύο ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 10 από τους 32 ασθενείς έλαβαν

θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε έναν ασθενή. Υποχώρηση επήλθε σε 11 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) ανοσομεσολαβούμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια ανέκυψε σε 6 (1,3%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (0,2%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 64 ημέρες (εύρος: 43-504 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 1 από τους 6 ασθενείς έλαβε θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Υποχώρηση επήλθε σε 2 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενος τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενος τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης ανέκυψε σε 6 (0,3%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (< 0,1%) ασθενή και Βαθμού 4 σε 2 (< 0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 58 ημέρες (εύρος: 7 - 220 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ινσουλίνη. Η θεραπεία διακόπηκε σε 1 ασθενή. Υποχώρηση επήλθε σε 1 ασθενή.

Ανοσομεσολαβούμενος τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (όχι συχνά) σε μελέτες εκτός της ομάδας ΗΚΚ.

Ανοσομεσολαβούμενη υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενη υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός ανέκυψε σε 16 (0,7%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 8 (0,4%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση για τα συμβάντα ήταν 123 ημέρες (εύρος: 63 - 388 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 8 από τους 16 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Τέσσερις ασθενείς χρειάστηκαν επίσης ενδοκρινική θεραπεία. Η θεραπεία διακόπηκε σε 2 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 7 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) ανοσομεσολαβούμενη υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός ανέκυψε σε 5 (1,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση για τα συμβάντα ήταν 149 ημέρες (εύρος: 27-242 ημέρες). Τέσσερις ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 1 από τους 4 ασθενείς έλαβε θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Τρεις ασθενείς χρειάστηκαν επίσης ενδοκρινική θεραπεία. Υποχώρηση επήλθε σε 2 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα ανέκυψε σε 9 (0,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 79 ημέρες (εύρος: 39 - 183 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 7 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε 3 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 5 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα ανέκυψε σε 4 (0,9%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 2 (< 0,4%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 53 ημέρες (εύρος: 26-242 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 3 από τους 4 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε 2 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 3 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς) ανέκυψε σε 112 (4,9%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 17 (0,7%)

ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 35 ημέρες (εύρος: 1 - 778 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 57 από τους 112 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε 10 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 65 ασθενείς.

Στην ομάδα HKK (n=462) ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα ή ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς) ανέκυψε σε 26 (5,6%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 9 (1,9%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 1 (0,2%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 25 ημέρες (εύρος: 2-933 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 14 από τους 26 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Ένας ασθενής έλαβε άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 3 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 19 ασθενείς.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ανέκυψαν σε 45 (2,0%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 2 (< 0,1) ασθενείς. Δεν υπήρξαν συμβάντα Βαθμού 4 ή 5.

Εργαστηριακά ευρήματα μη φυσιολογικά

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα στη μελέτη POSEIDON (n=330), το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν απόκλιση των εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την αρχική εκτίμηση ήταν ως εξής: 6,2% για την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, 5,2% για την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, 4,0% για την κρεατινίνη αίματος αυξημένη, 9,4% για την αμυλάση αυξημένη και 13,6% για τη λιπάση αυξημένη. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν μετατόπιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν $\leq$ ULN έως $>$ ULN ήταν 24,8% και μετατόπιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν $\geq$ LLN έως $<$ LLN ήταν 32,9%.

Επιδράσεις χαρακτηριστικές της κατηγορίας των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλους αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν επίσης κατά τη θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη: εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια.

Ανοσογονικότητα

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας. Η ανοσογονικότητα της τρεμελιμουμάμπης βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα σε 2.075 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη 75 mg ή 1 mg/kg και ήταν αξιολογήσιμοι για την παρουσία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADAs). Διακόσιοι πενήντα δύο ασθενείς (12,1%) που εξετάστηκαν ήταν θετικοί στην ανίχνευση ADAs στη θεραπεία. Εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τρεμελιμουμάμπης ανιχνεύθηκαν στο 10,0% (208/2.075) των ασθενών. Η παρουσία των ADAs δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της τρεμελιμουμάμπης και δεν υπήρξε εμφανής επίδραση στην ασφάλεια.

Στη μελέτη HIMALAYA, από τους 182 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη 300 mg ως εφάπαξ δόση συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και ήταν αξιολογήσιμοι για την παρουσία ADAs κατά της τρεμελιμουμάμπης, 20 (11,0%) ασθενείς που εξετάστηκαν ήταν θετικοί στην ανίχνευση ADAs στη θεραπεία. Εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τρεμελιμουμάμπης ανιχνεύθηκαν στο 4,4% (8/182) των ασθενών. Η παρουσία των ADAs δεν είχε εμφανή επίδραση στη φαρμακοκινητική ή την ασφάλεια.

Στη μελέτη POSEIDON, από τους 278 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη 75 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 3 εβδομάδες και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και ήταν αξιολογήσιμοι για την παρουσία ADAs, 38 (13,7%) ασθενείς που εξετάστηκαν ήταν θετικοί στην ανίχνευση ADAs στη θεραπεία. Εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τρεμελιμουμάμπης ανιχνεύθηκαν στο 11,2% (31/278) των ασθενών. Η παρουσία των ADAs δεν είχε εμφανή επίδραση στη φαρμακοκινητική ή την ασφάλεια.

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα από ασθενείς με HKK ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων είναι περιορισμένα.

Στη μελέτη POSEIDON σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, αναφέρθηκαν ορισμένες διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ ηλικιωμένων (≥ 65 ετών) και νεότερων ασθενών. Τα δεδομένα ασφάλειας από ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων περιορίζονται σε συνολικά 74 ασθενείς. Υπήρξε υψηλότερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και διακοπή οποιασδήποτε θεραπείας της μελέτης, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σε 35 ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (45,7% και 28,6% αντίστοιχα) σε σχέση με 39 ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων που έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μόνο (35,9% και 20,5%, αντίστοιχα).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με την υπερδοσολογία με τρεμελιμουμάμπη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να εφαρμόζεται αμέσως κατάλληλη συμπτωματική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα φαρμάκων αντισωμάτων, κωδικός ATC: L01FX20

Μηχανισμός δράσης

Το Αντιγόνο-4 που σχετίζεται με τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (CTLA-4) εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των T λεμφοκυττάρων. Η αλληλεπίδραση του CTLA-4 με τους συνδέτες του, CD80 και CD86, περιορίζει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων τελεστών, μέσω ενός αριθμού πιθανών μηχανισμών, αλλά κυρίως περιορίζοντας τη συνδιεγερτική σηματοδότηση μέσω του CD28.

Η τρεμελιμουμάμπη είναι ένα εκλεκτικό, πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα IgG2 που αναστέλλει την αλληλεπίδραση του CTLA-4 με τους CD80 και CD86, ενισχύοντας έτσι την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων, με αποτέλεσμα την αυξημένη ποικιλομορφία των T-κυττάρων και την ενισχυμένη αντικαρκινική δράση.

Ο συνδυασμός της τρεμελιμουμάμπης, ενός αναστολέα του CTLA-4, και της δουρβαλουμάμπης, ενός αναστολέα του PD-L1, έχει ως αποτέλεσμα βελτιωμένες αντικαρκινικές αποκρίσεις στον μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα

HKK – μελέτη HIMALAYA

Η αποτελεσματικότητα του IMJUDO 300 mg ως εφάπαξ δόση σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη αξιολογήθηκε στη Μελέτη HIMALAYA, μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο ανεγχείρητο HKK (uHCC), οι οποίοι δεν έλαβαν προηγούμενη συστηματική θεραπεία για HKK. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με Καρκίνο του Ήπατος Σταδίου C ή B κατά το σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του ήπατος της Κλινικής της Βαρκελώνης (BCLC) (μη επιλέξιμοι για τοπική θεραπεία) και Στάδιο A κατά Child-Pugh.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις ή ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων, συνυπάρχουσα λοίμωξη από ιογενή ηπατίτιδα B και ηπατίτιδα C, ενεργή ή προηγούμενη τεκμηριωμένη αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (GI) εντός 12 μηνών, ασκίτη που έχρηζε μη φαρμακολογικής παρέμβασης εντός 6 μηνών, ηπατική εγκεφαλοπάθεια εντός 12 μηνών πριν από την έναρξη της θεραπείας, ενεργές ή προηγούμενες τεκμηριωμένες αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις διαταραχές.

Ασθενείς με κίρσους οισοφάγου συμπεριλήφθηκαν εκτός από αυτούς με ενεργή ή προηγούμενη τεκμηριωμένη αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα εντός 12 μηνών πριν από την ένταξη στη μελέτη.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την μακροαγγειακή διήθηση (MVI) (ναι έναντι όχι), την αιτιολογία της ηπατικής νόσου (επιβεβαιωμένος ιός ηπατίτιδας B έναντι επιβεβαιωμένου ιού ηπατίτιδας C έναντι άλλων) και Κατάστασης Απόδοσης κατά ECOG (0 έναντι 1). Στη μελέτη HIMALAYA τυχαιοποιήθηκαν 1.171 ασθενείς 1:1:1 για να λάβουν:

- Δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες
- IMJUDO 300 mg ως εφάπαξ δόση + δουρβαλουμάμπη 1.500 mg, ακολουθούμενα από δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες
- Σοραφενίμπη 400 mg δύο φορές ημερησίως

Οι αξιολογήσεις των όγκων διεξάγονταν κάθε 8 εβδομάδες για τους πρώτους 12 μήνες και ακολούθως κάθε 12 εβδομάδες μετέπειτα. Οι αξιολογήσεις επιβίωσης διεξάγονταν κάθε μήνα για τους πρώτους 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας και ακολούθως κάθε 2 μήνες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η Συνολική Επιβίωση (OS) για τη σύγκριση του IMJUDO 300 mg ως εφάπαξ δόση σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη έναντι σοραφενίμπης. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και η Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR) που αξιολογήθηκαν από Ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST) v1.1.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Τα δημογραφικά στοιχεία του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την αρχική εκτίμηση ήταν τα εξής: άνδρες (83,7%), ηλικία < 65 ετών (50,4%), Λευκοί (44,6%), Ασιάτες (50,7%), Μαύροι ή Αφρο Αμερικάνοι (1,7%), Άλλη φυλή (2,3%), Κατάσταση Απόδοσης κατά ECOG 0 (62,6%), Στάδιο Child-Pugh A (99,5%), μακροαγγειακή διήθηση (22,5%), εξωηπατική εξάπλωση (53,4%), AFP κατά την αρχική εκτίμηση < 400 ng/ml (63,7%), AFP κατά την αρχική εκτίμηση ≥ 400 ng/ml (34,5%), ιογενής αιτιολογία, ηπατίτιδα B (30,6%), ηπατίτιδα C (27,2%), μη φλεγμονώδης (42,2%), αξιολογήσιμα δεδομένα PD-L1 (86,3%),

PD-L1 θετικότητα της περιοχής του όγκου (TAP) $\geq 1\%$ (38,9%), PD-L1 TAP $< 1\%$ (48,3%) [Ventana PD-L1 (SP263) δοκιμασία].

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και την Εικόνα 1.

Πίνακας 4. Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη HIMALAYA για το IMJUDO 300 mg με δουρβαλουμάμπη έναντι Σοραφενίμπης

	IMJUDO 300 mg + δουρβαλουμάμπη (n= 393)	Σοραφενίμπη (n= 389)
Διάρκεια παρακολούθησης		
Διάρκεια παρακολούθηση (μήνες) ^a	33,2	32,2
OS		
Αριθμός των θανάτων (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Διάρκεια OS (μήνες) (95% CI)	16,4 (14,2, 19,6)	13,8 (12,3, 16,1)
HR (95% CI)	0,78 (0,66, 0,92)	
p-τιμή ^β	0,0035	
PFS		
Αριθμός των συμβάντων (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Διάρκεια PFS (μήνες) (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 (%) ^γ	79 (20,1)	20 (5,1)
Πλήρης Ανταπόκριση n (%)	12 (3,1)	0
Μερική Ανταπόκριση n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
Διάρκεια DoR (μήνες)	22,3	18,4

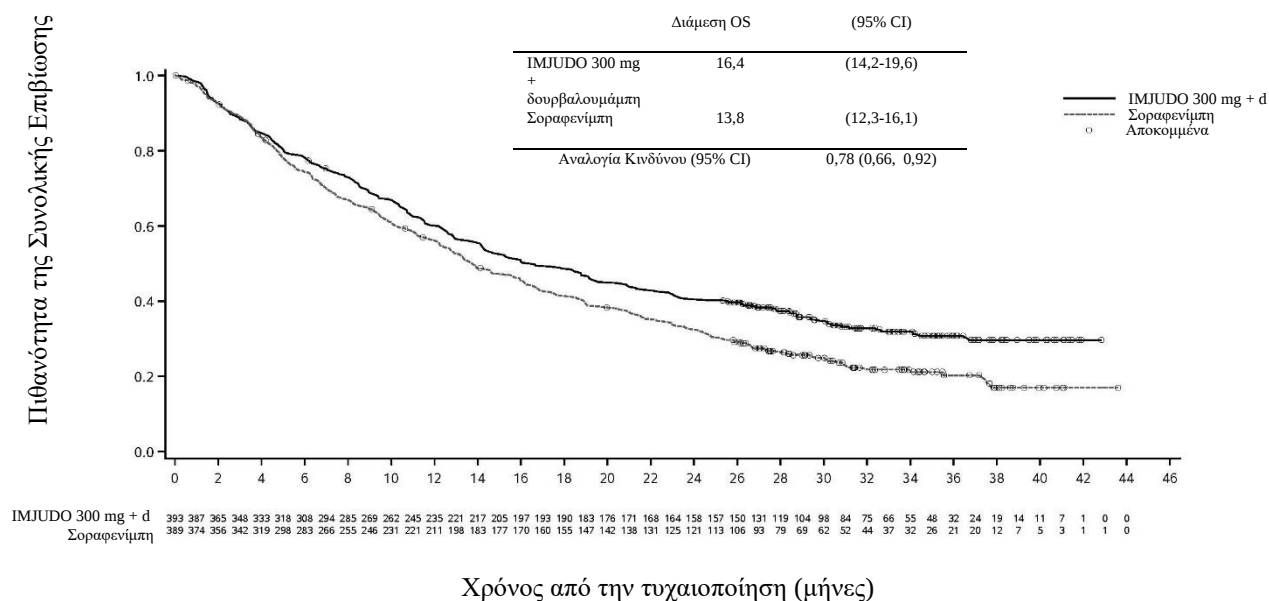
^a Υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την αντίστροφη τεχνική Kaplan-Meier (με αντίστροφη ένδειξη αποκοπής).

^β Με βάση τη συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου α Lan-DeMets με όριο τύπου O'Brien Fleming και τον πραγματικό αριθμό των συμβάντων που παρατηρήθηκαν, το όριο για τη δήλωση στατιστικής σημαντικότητας για το IMJUDO 300 mg + δουρβαλουμάμπη έναντι Σοραφενίμπη ήταν 0,0398 (Lan and DeMets 1983).

^γ Επιβεβαιωμένη πλήρης ανταπόκριση.

CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης

Εικόνα 1. Καμπύλη Kaplan-Meier της OS



MMKP – μελέτη POSEIDON

Η POSEIDON ήταν μια μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της δουρβαλουμάμπης με ή χωρίς IMJUDO σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Η POSEIDON ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη σε 1.013 μεταστατικούς ασθενείς με MMKP χωρίς ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR ή γονιδιωματικές ανωμαλίες όγκου της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK). Ασθενείς με ιστολογικά ή κυτταρολογικά τεκμηριωμένο μεταστατικό MMKP ήταν κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία ή οποιαδήποτε άλλη συστηματική θεραπεία για μεταστατικό MMKP. Πριν από την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη κατάσταση PD-L1 του όγκου με τη χρήση της δοκιμασίας Ventana PD-L1 (SP263). Οι ασθενείς είχαν κατάσταση απόδοσης (PS) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ή 1 κατά την ένταξη.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ενεργό ή προηγούμενη καταγεγραμμένη αυτοάνοση νόσο, ενεργές και/ή μη θεραπευμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις, ιστορικό ανοσοανεπάρκειας, χορήγηση συστηματικής ανοσοκαταστολής εντός 14 ημερών πριν από την έναρξη του IMJUDO ή της δουρβαλουμάμπης, εκτός από τη φυσιολογική δόση των συστηματικών κορτικοστεροειδών, ενεργή φυματίωση ή ηπατίτιδα B ή C ή λοίμωξη HIV ή ασθενείς που έλαβαν ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο εντός 30 ημερών πριν ή μετά την έναρξη του IMJUDO και/ή της δουρβαλουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.4)

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 των κυττάρων του όγκου (TC $\geq$ 50% έναντι TC < 50%), το στάδιο της νόσου (Στάδιο IVA έναντι Σταδίου IVB, σύμφωνα με την 8η έκδοση της Αμερικανικής Μικτής Επιτροπής για τον Καρκίνο) και την ιστολογία (μη πλακώδης έναντι πλακώδους).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 για να λάβουν:

- Σκέλος 1: IMJUDO 75 mg με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενα από δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Μια πέμπτη δόση IMJUDO 75 mg χορηγήθηκε την Εβδομάδα 16 μαζί με τη δόση 6 της δουρβαλουμάμπης.

- Σκέλος 2: Δουρβαλουμάμπη 1.500 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενα από δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία.
- Σκέλος 3: Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους. Οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν 2 επιπλέον κύκλους (συνολικά 6 κύκλους μετά την τυχαιοποίηση), όπως ενδείκνυται κλινικά, κατά την κρίση του ερευνητή.

Οι ασθενείς έλαβαν ένα από τα ακόλουθα σχήματα χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα:

- Μη πλακώδης MMKP
 - Πεμετρεξέδη 500 mg/m² με καρβοπλατίνη AUC 5-6 ή σισπλατίνη 75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες. Εκτός εάν αντενδείκνυται από τον ερευνητή, μπορούσε να χορηγηθεί θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη.
- Πλακώδης MMKP
 - Γεμισιταβίνη 1.000 ή 1.250 mg/m² τις Ημέρες 1 και 8 με σισπλατίνη 75 mg/m² ή καρβοπλατίνη AUC 5-6 την Ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες.
- Μη πλακώδης ή πλακώδης MMKP
 - Nab-πακλιταξέλη 100 mg/m² τις Ημέρες 1, 8 και 15 με καρβοπλατίνη AUC 5-6 την Ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες.

Το IMJUDO χορηγήθηκε έως και 5 δόσεις, εκτός εάν υπήρχε εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η δουρβαλουμάμπη και η θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη με βάση την ιστολογία (όταν εφαρμόζεται) συνεχίστηκαν μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Οι αξιολογήσεις των όγκων διεξήχθησαν την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 12 από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, μέχρι να επιβεβαιωθεί η αντικειμενική πρόοδος της νόσου. Οι αξιολογήσεις επιβίωσης διεξάγονταν κάθε 2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Τα διπλά πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS) για τη δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (Σκέλος 2) έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα μόνο (Σκέλος 3). Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η PFS και η OS για το IMJUDO + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (Σκέλος 1) και τη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μόνο (Σκέλος 3). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR). Η PFS, το ORR και η DoR εκτιμήθηκαν με τη χρήση Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST) v1.1.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Τα δημογραφικά στοιχεία του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την αρχική εκτίμηση ήταν τα εξής: άνδρες (76%), ηλικία ≥ 65 ετών (47,1%), ηλικία ≥ 75 ετών (11,3%), διάμεση ηλικία 64 ετών (εύρος: 27 έως 87 ετών), Λευκοί (55,9%), Ασιάτες (34,6%), Μαύροι ή Αφροαμερικάνοι (2,0%), άλλοι (7,6%), μη Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι (84,2%), ενεργοί καπνιστές ή πρώην καπνιστές (78,0%), Κατάστασης Απόδοσης κατά ECOG/ΠΟΥ 0 (33,4%) και Κατάστασης Απόδοσης κατά ECOG/ΠΟΥ 1 (66,5%). Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν τα εξής: Στάδιο IVA (50,0%), Στάδιο IVB (49,6%), υποομάδες πλακώδους ιστολογικού τύπου (36,9%), μη πλακώδους ιστολογικού τύπου (62,9%), εγκεφαλικές μεταστάσεις (10,5%), έκφραση του PD-L1 των κυττάρων του όγκου TC $\geq 50\%$ (28,8%), έκφραση του PD-L1 των κυττάρων του όγκου TC $< 50\%$ (71,1%).

Η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS με IMJUDO + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (Σκέλος 1) έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα μόνο (Σκέλος 3). Το IMJUDO + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS έναντι της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα μόνο. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 5. Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη POSEIDON

	Σκέλος 1: IMJUDO+ δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (n=338)	Σκέλος 3: χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (n=337)
OS ^α		
Αριθμός των θανάτων (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Διάρμεση OS (μήνες) (95% CI)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
HR (95% CI) ^β	0,77 (0,650, 0,916)	
p-τιμή ^γ	0,00304	
PFS ^α		
Αριθμός των συμβάντων (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Διάρμεση PFS (μήνες) (95% CI)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
HR (95% CI) ^β	0,72 (0,600, 0,860)	
p-value ^ε	0,00031	
ORR n (%) ^{δ,ε}	130 (38,8)	81 (24,4)
Πλήρης Ανταπόκριση n (%)	2 (0,6)	0
Μερική Ανταπόκριση n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Διάρμεση DoR (μήνες) (95% CI) ^{δ,ε}	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

^a Ανάλυση της PFS κατά την αποκοπή των δεδομένων 24 Ιουλίου 2019 (διάμεση παρακολούθηση 10,15 μήνες). Ανάλυση της OS κατά την αποκοπή των δεδομένων 12 Μαρτίου 2021 (διάμεση παρακολούθηση 34,86 μήνες). Τα όρια για τη δήλωση αποτελεσματικότητας (Σκέλος 1 έναντι Σκέλους 3: PFS 0,00735, OS 0,00797, αμφίπλευρη) ορίστηκαν με βάση τη συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου α Lan-DeMets με όριο τύπου O'Brien Fleming. Η PFS εκτιμήθηκε μέσω BICR σύμφωνα με το RECIST v1.1.

^β Η HR προέρχεται χρησιμοποιώντας ένα pH μοντέλο του Cox στρωματοποιημένο κατά PD-L1, ιστολογία και στάδιο της νόσου.

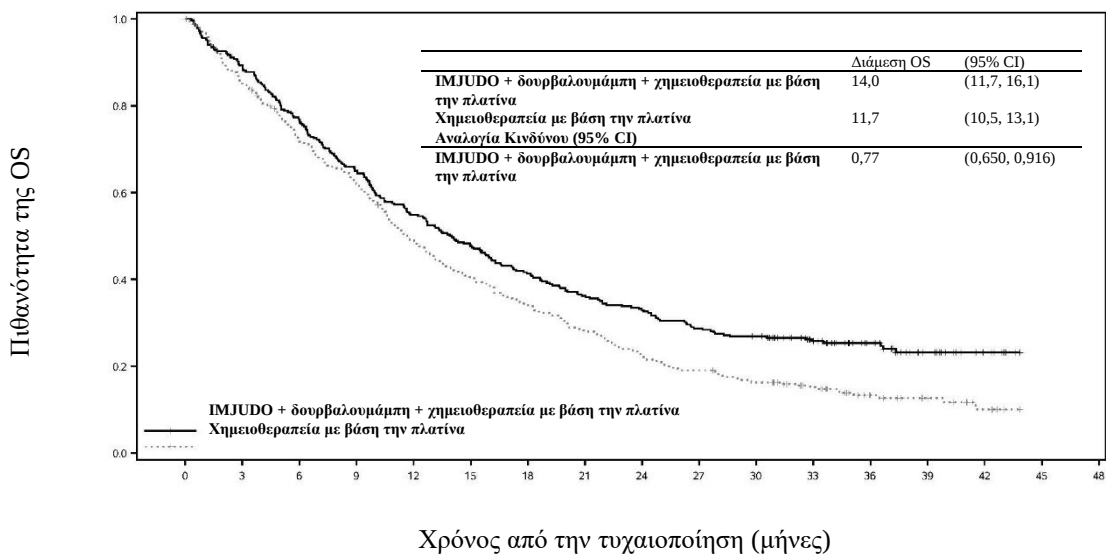
^γ Αμφίπλευρη p-τιμή με βάση δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης στρωματοποιημένη κατά PD-L1, ιστολογία και στάδιο της νόσου.

^δ Επιβεβαιωμένη Αντικειμενική Ανταπόκριση.

^ε Εκ των υστέρων ανάλυση.

NR=Δεν Επιτεύχθηκε, CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης

Εικόνα 2. Καμπύλη Kaplan-Meier της OS



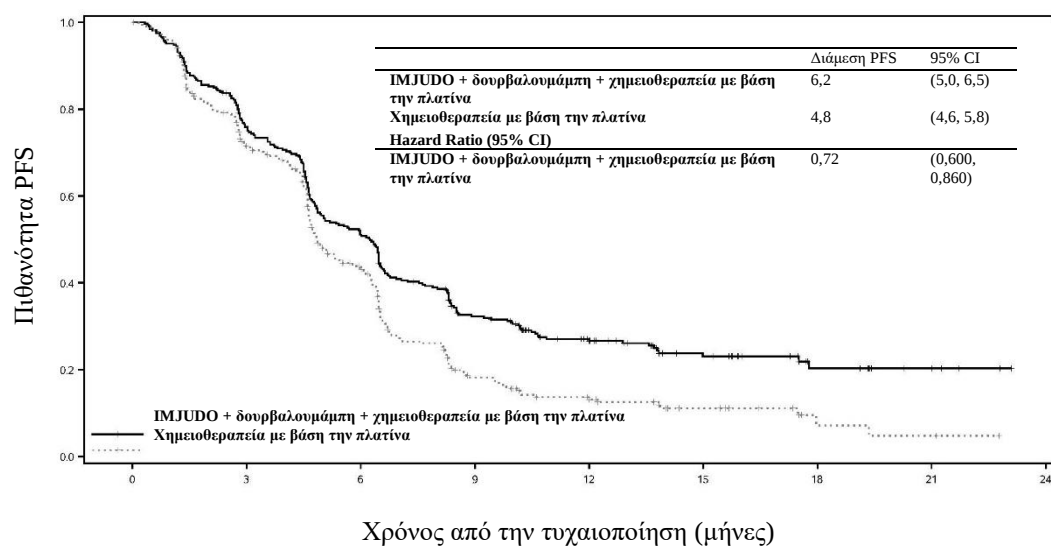
Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο

Μήνας

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

IMJUDO + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

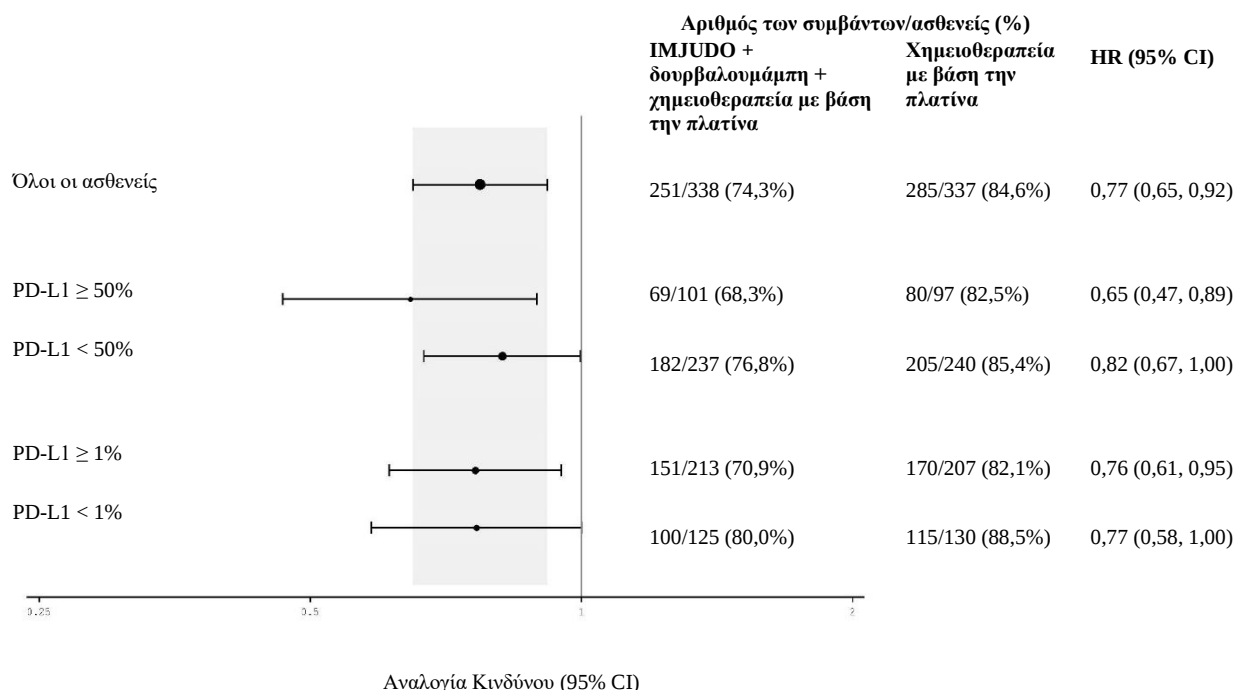
Εικόνα 3. Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο									
Μήνας	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Η Εικόνα 4 συνοψίζει τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της OS με βάση την έκφραση του PD-L1 του όγκου σε αναλύσεις προκαθορισμένης υποομάδας.

Εικόνα 4. Δενδρόγραμμα της OS ανά επίπεδο έκφρασης του PD-L1 για το IMJUDO + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα



Πληθυσμός ηλικιωμένων

Συνολικά 75 ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών εντάχθηκαν στα σκέλη IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ($n=35$) και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μόνο ($n=40$) της μελέτης POSEIDON. Παρατηρήθηκε διερευνητική αναλογία κινδύνου (HR) 1,05 (95% CI: 0,64, 1,71) για την OS για το IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα σε αυτήν την υποομάδα της μελέτης. Λόγω του διερευνητικού χαρακτήρα αυτής της ανάλυσης της υποομάδας δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα, αλλά συνιστάται προσοχή όταν εξετάζεται το σχήμα αυτό για ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Η μελέτη D419EC00001 ήταν μια ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη εύρεσης και επέκτασης δόσης, για την αξιολόγηση της ασφάλειας, της προκαταρκτικής αποτελεσματικότητας και της φαρμακοκινητικής του IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με δουρβαλουμάμπη, σε παιδιατρικούς ασθενείς με προχωρημένους κακοήγεις συμπαγείς όγκους (εκτός από τους πρωτοπαθείς όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος) που είχαν εξέλξη της νόσου και για τους οποίους δεν υπάρχει πρότυπο θεραπείας. Στη μελέτη εντάχθηκαν 50 παιδιατρικοί ασθενείς με ηλικιακό εύρος από 1 έως 17 έτη με κατηγορίες πρωτοπαθούς όγκου: νευροβλάστωμα, συμπαγής όγκος και σάρκωμα. Οι ασθενείς έλαβαν IMJUDO 1 mg/kg είτε σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 20 mg/kg είτε δουρβαλουμάμπη 30 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενο από δουρβαλουμάμπη ως μονοθεραπεία κάθε 4 εβδομάδες. Στη φάση εύρεσης δόσης, της συνδυαστικής θεραπείας IMJUDO και δουρβαλουμάμπης προηγήθηκε ένας μόνο κύκλος της δουρβαλουμάμπης. Ωστόσο, 8 ασθενείς στη συγκεκριμένη φάση διέκοψαν τη θεραπεία πριν λάβουν IMJUDO. Επομένως, από τους 50 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, 42 έλαβαν IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και 8 έλαβαν μόνο δουρβαλουμάμπη. Στη φάση επέκτασης δόσης, αναφέρθηκε ένα ORR 5,0% (1/20 ασθενείς) στην ανάλυση του αξιολογήσιμου για απόκριση πληθυσμού. Δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ασφάλειας σε σχέση με τα

γνωστά προφίλ ασφάλειας του IMJUDO και της δουρβαλουμάμπης σε ενήλικες. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (PK) της τρεμελιμουμάμπης αξιολογήθηκε για την τρεμελιμουμάμπη ως μονοθεραπεία, σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

Η PK της τρεμελιμουμάμπης μελετήθηκε σε ασθενείς με δόσεις που κυμαίνονταν από 75 mg έως 750 mg ή 10 mg/kg που χορηγήθηκαν ενδοφλέβια μια φορά κάθε 4 ή 12 εβδομάδες ως μονοθεραπεία ή ως εφάπαξ δόση των 300 mg. Η PK έκθεση αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση (γραμμική PK) σε δόσεις ≥ 75 mg. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε σε περίπου 12 εβδομάδες. Με βάση τη PK ανάλυση πληθυσμού που περιλάμβανε ασθενείς ($n = 1605$), οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με τρεμελιμουμάμπη ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στο εύρος δόσης ≥ 75 mg (ή 1 mg/kg) κάθε 3 ή 4 εβδομάδες, η εκτιμώμενη καθάρση (CL) της τρεμελιμουμάμπης και ο όγκος κατανομής (V_d) ήταν 0,309 l/ημέρα και 6,33 l αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 14,2 ημέρες. Οι πρωταρχικές οδοί αποβολής της τρεμελιμουμάμπης είναι ο καταβολισμός πρωτεϊνών μέσω δικτυοενδοθηλιακού συστήματος ή διαμεσολαβούμενης από τον στόχο εναπόθεσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ηλικία (18-87 ετών), το σωματικό βάρος (34-149 kg), το φύλο, η θετική κατάσταση αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA), τα επίπεδα αλβουμίνης, τα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), τα επίπεδα κρεατινίνης, ο τύπος του όγκου, η φυλή ή η κατάσταση κατά ECOG/ΠΟΥ δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τρεμελιμουμάμπης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ήπια (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 60 έως 89 ml/min) και η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 30 έως 59 ml/min) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη PK της τρεμελιμουμάμπης. Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 15 έως 29 ml/min) στη PK της τρεμελιμουμάμπης δεν είναι γνωστή, η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης δεν μπορεί να προσδιοριστεί. Ωστόσο, καθώς η κάθαρση των IgG μονοκλωνικών αντισωμάτων δεν γίνεται πρωτίστως μέσω νεφρικών οδών, η μεταβολή στη νεφρική λειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στην τρεμελιμουμάμπη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη $\leq$ ULN και AST $>$ ULN ή χολερυθρίνη $>$ 1,0 έως $1,5 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) και η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη $>$ 1,5 έως $3 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη PK της τρεμελιμουμάμπης. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (χολερυθρίνη $>$ $3 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) στη PK της τρεμελιμουμάμπης δεν είναι γνωστή, η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης δεν μπορεί να προσδιοριστεί. Ωστόσο, καθώς η κάθαρση των IgG μονοκλωνικών αντισωμάτων δεν γίνεται πρωτίστως μέσω ηπατικών οδών, η μεταβολή στην ηπατική λειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στην τρεμελιμουμάμπη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της τρεμελιμουμάμπης σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη αξιολογήθηκε σε μια μελέτη 50 παιδιατρικών ασθενών με ηλικιακό εύρος από 1 έως 17 έτη στη μελέτη D419EC00001. Οι ασθενείς έλαβαν τρεμελιμουμάμπη 1 mg/kg είτε σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 20 mg/kg είτε σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 30 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενο από δουρβαλουμάμπη ως μονοθεραπεία κάθε 4 εβδομάδες. Με βάση πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, η συστηματική έκθεση στην τρεμελιμουμάμπη σε παιδιατρικούς ασθενείς ≥ 35 kg που

λάμβαναν τρεμελιμουμάμπη 1 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες ήταν παρόμοια με την έκθεση σε ενηλίκους που λάμβαναν 1 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, ενώ σε παιδιατρικούς ασθενείς < 35kg η έκθεση ήταν χαμηλότερη σε σχέση με τους ενηλίκους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογία σε ζώα

Στη χρόνια μελέτη διάρκειας 6 μηνών σε κυνομολόγους πιθήκους, η θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη συσχετίστηκε με δόσο-εξαρτώμενη επίπτωση με επίμονη διάρροια και εξάνθημα δέρματος, εφελκίδες και ανοιχτά έλκη, τα οποία ήταν δόσο-περιοριζόμενα. Αυτά τα κλινικά σημεία συσχετίστηκαν επίσης με μειωμένη όρεξη και σωματικό βάρος και διογκωμένους περιφερικούς λεμφαδένες. Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα που συσχετίζονται με τα παρατηρούμενα κλινικά σημεία περιλάμβαναν αναστρέψιμη χρόνια φλεγμονή στο τυφλό και το κόλον, διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων στο δέρμα και υπερπλασία στους λεμφοειδείς ιστούς.

Μια δόσο-εξαρτώμενη αύξηση στην επίπτωση και τη σοβαρότητα της διήθησης μονοπύρηνων κυττάρων με ή χωρίς φλεγμονή μονοπύρηνων κυττάρων παρατηρήθηκε στον σιελογόνο αδέν, το πάγκρεας (ακτινωτά κύτταρα), τον θυρεοειδή, τον παραθυρεοειδή, τα επινεφρίδια, την καρδιά, τον οισοφάγο, τη γλώσσα, την περιπυλαία περιοχή του ήπατος, τους σκελετικούς μύες, τον προστάτη, τη μήτρα, την υπόφυση, τον οφθαλμό (επιπεφυκότας, εξωοφθαλμικοί μύες) και το χοριοειδές πλέγμα του εγκεφάλου. Δεν βρέθηκε επίπεδο μη παρατηρούμενου ανεπιθύμητου συμβάντος (NOAEL) σε αυτή τη μελέτη με ζώα που έλαβαν θεραπεία με τη χαμηλότερη δόση των 5 mg/kg/εβδομάδα, ωστόσο η ενδιάμεση δόση των 15 mg/kg/εβδομάδα θεωρήθηκε η υψηλότερη μη σοβαρά τοξική δόση (HNSTD). Αυτή η δόση παρείχε ένα περιθώριο ασφαλείας με βάση την έκθεση της τάξης του 1,77-5,33 της κλινικής σχετικής έκθεσης με βάση το κλινικό δοσολογικό σχήμα είτε μίας μονής δόσης 300 mg ή 75 mg κάθε τρεις εβδομάδες.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Η ενδεχόμενη καρκινογόνος και γονοτοξική δράση της τρεμελιμουμάμπης δεν έχουν εκτιμηθεί.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων παρατηρήθηκε διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων στον προστάτη και τη μήτρα. Δεδομένου ότι δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα με την τρεμελιμουμάμπη, η σημασία αυτών των ευρημάτων για τη γονιμότητα δεν είναι γνωστή. Σε μελέτες αναπαραγωγής, η χορήγηση τρεμελιμουμάμπης σε εγκύους κυνομολόγους πιθήκους κατά την περίοδο της οργανογένεσης δεν συσχετίστηκε με μητρική τοξικότητα ή επιπτώσεις σε απώλειες εγκυμοσύνης, εμβρυϊκά βάρη ή εξωτερικές, σπλαγχνικές, σκελετικές ανωμαλίες ή βάρη επιλεγμένων εμβρυϊκών οργάνων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη

Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική

Τρεχαλόζη διυδρική

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας διυδρικό

Πολυσορβικό 80

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

4 χρόνια στους 2 °C - 8 °C.

Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για έως 28 ημέρες στους 2°C έως 8°C και για έως 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) από τη στιγμή της προετοιμασίας.

Από μικροβιολογική άποψη, το παρασκευασμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν θα ήταν κανονικά περισσότερο από 24 ώρες σε 2°C έως 8°C ή 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C), εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Η έλλειψη μικροβιακής ανάπτυξης στο παρασκευασμένο διάλυμα για έγχυση έχει αποδειχθεί για έως 28 ημέρες στους 2°C έως 8°C και για έως 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) από τη στιγμή της προετοιμασίας.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δύο μεγέθη συσκευασίας IMJUDO είναι διαθέσιμα:

- 1,25 ml (συνολικά 25 mg τρεμελιμουμάμπης) πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου I με ελαστομερές πώμα εισχώρησης και μια μωβ αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου. Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου εφάπαξ δόσης.
- 15 ml (συνολικά 300 mg τρεμελιμουμάμπης) πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου I με ελαστομερές πώμα εισχώρησης και μια σκούρα μπλε αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου. Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου εφάπαξ δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία του διαλύματος

Το IMJUDO παρέχεται ως φιαλίδιο μονής δόσης και δεν περιέχει κανένα συντηρητικό, πρέπει να τηρείται άσηπτη τεχνική.

- Ελέγξτε οπτικά το φαρμακευτικό προϊόν για σωματίδια και αποχρωματισμό. Το IMJUDO είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο, εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή παρατηρούνται ορατά σωματίδια. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο από το(α) φιαλίδιο(α) IMJUDO και μεταφέρετε τον εντός ενός σάκου ενδοφλέβιας χορήγησης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή γλυκόζη 50 mg/ml (5%) ενέσιμο διάλυμα. Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος πρέπει να είναι μεταξύ 0,1 mg/ml και 10 mg/ml. Μην καταψύχετε ή ανακινείτε το διάλυμα.
- Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή για τη διασφάλιση της στείροτητας του παρασκευασμένου διαλύματος.
- Μην εισάγετε ξανά τη σύριγγα στο φιαλίδιο μετά την απόσυρση του φαρμακευτικού προϊόντος.
- Απορρίψτε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.

Χορήγηση

- Χορηγείτε το διάλυμα έγχυσης ενδοφλέβια σε διάστημα 60 λεπτών μέσω μιας ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει ένα εν-σειρά (in-line) στείρο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο 0,2 ή 0,22 μm.
- Μη συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Φεβρουαρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικής δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Σουηδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του IMJUDO σε κάθε κράτος μέλος, ο ΚΑΚ θα συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιονδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή. Το επιπρόσθετο μέτρο ελαχιστοποίησης κινδύνου αποσκοπεί στην αύξηση της ενημέρωσης και στην παροχή πληροφοριών σχετικά με τα συμπτώματα των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το IMJUDO, όλοι οι ιατροί που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το IMJUDO έχουν πρόσβαση/τους παρέχονται τα ακόλουθα για να τα παρέχουν στους ασθενείς τους:

Κάρτα ασθενούς

Τα βασικά μηνύματα της Κάρτας Ασθενούς περιλαμβάνουν:

- Μια προειδοποίηση ότι ενδέχεται να εμφανιστούν ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (με απλούς όρους) και ότι μπορεί να είναι σοβαρές.
- Μια περιγραφή των συμπτωμάτων των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Μια υπενθύμιση για επικοινωνία με έναν επαγγελματία υγείας αμέσως με σκοπό τη συζήτηση σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα.
- Χώρος για τα στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου.
- Μια υπενθύμιση για τη μεταφορά της κάρτας ανά πάσα στιγμή.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMJUDO 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τρεμελιμουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg τρεμελιμουμάμπης.
Ένα φιαλίδιο με 1,25 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg τρεμελιμουμάμπης.
Ένα φιαλίδιο με 15 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 300 mg τρεμελιμουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, τρεχαλόζη διυδρική, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας διυδρικό, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

25 mg/1,25 ml
300 mg/15 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IMJUDO 20 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
τρεμελιμουμάμπη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

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

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

AstraZeneca

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

IMJUDO 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τρεμελιμουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το IMJUDO και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το IMJUDO
3. Πώς σας χορηγείται το IMJUDO
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το IMJUDO
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το IMJUDO και ποια είναι η χρήση του

Το IMJUDO είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο. Περιέχει τη δραστική ουσία τρεμελιμουμάμπη, η οποία είναι ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται *μονοκλωνικό αντίσωμα*. Αυτό το φάρμακο έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει μια συγκεκριμένη ουσία στόχο στον οργανισμό. Το IMJUDO δρα βοηθώντας το ανοσοποιητικό σύστημα σας να καταπολεμήσει τον καρκίνο σας.

Το IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου του ήπατος που ονομάζεται προχωρημένο ή ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ). Χρησιμοποιείται όταν το ΗΚΚ σας:

- δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση (ανεγχείρητο) και
- ενδέχεται να έχει εξαπλωθεί μέσα στο ήπαρ σας ή σε άλλα μέρη του σώματος.

Το IMJUDO χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται προχωρημένος μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα σε ενήλικες. Θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα (δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία).

Καθώς το IMJUDO θα χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης για αυτά τα άλλα φάρμακα. Εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το IMJUDO

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το IMJUDO

σε περίπτωση αλλεργίας στην τρεμελιμουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε αμφιβολίες.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το IMJUDO εάν:

- έχετε μια αυτοάνοση νόσο (μια πάθηση όπου το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος επιτίθεται στα δικά του κύτταρα),
- είχατε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου,
- έχετε προβλήματα με τους πνεύμονες ή την αναπνοή,
- έχετε προβλήματα στο ήπαρ.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το IMJUDO εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς.

Όταν σας χορηγηθεί το IMJUDO, μπορεί να έχετε ορισμένες **σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει άλλα φάρμακα που εμποδίζουν την εμφάνιση πιο σοβαρών επιπλοκών και βοηθούν στη μείωση των συμπτωμάτων σας. Ο γιατρός σας μπορεί να καθυστερήσει την επόμενη δόση του IMJUDO ή να διακόψει τη θεραπεία σας με το IMJUDO. **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως** εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- νέος ή επιδεινούμενος βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, πόνος στο στήθος (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής των **πνευμόνων**)
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή έμετος, αίσθημα λιγότερης πείνας, πόνος στη δεξιά πλευρά του στομάχου σας, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, υπνηλία, σκούρα ούρα ή αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα από το κανονικό μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του **ήπατος**)
- διάρροια ή περισσότερες κενώσεις από το συνηθισμένο, κόπρανα που είναι μαύρα, στο χρώμα της πίσσας ή κολλώδη με αίμα ή βλέννα, έντονος πόνος ή ευαισθησία στο στομάχι (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του **εντέρου** ή μιας τρύπας στο έντερο)
- γρήγορος καρδιακός ρυθμός, υπερβολική κούραση, αύξηση βάρους ή απώλεια βάρους, ζάλη ή λιποθυμία, απώλεια μαλλιών, αίσθημα κρύου, δυσκοιλιότητα, πονοκέφαλοι που δεν υποχωρούν ή ασυνήθιστοι πονοκέφαλοι (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής των **αδένων**, ιδιαίτερα του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων, της υπόφυσης ή του παγκρέατος)
- αίσθημα μεγαλύτερης πείνας ή δίψας από το συνηθισμένο, ούρηση πιο συχνά από το συνηθισμένο, υψηλό σάκχαρο στο αίμα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια διαφορετική οσμή από τα ούρα ή τον ιδρώτα σας (μπορεί να είναι σημεία **διαβήτη**)
- μείωση της ποσότητας ούρων που παράγετε (μπορεί να είναι σημείο φλεγμονής των **νεφρών**)
- εξάνθημα, φαγούρα, φλύκταινες στο δέρμα ή έλκη στο στόμα ή σε άλλες υγρές επιφάνειες (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του **δέρματος**)
- πόνος στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή, ακανόνιστος καρδιακός παλμός (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του **καρδιακού μυ**)
- μυϊκός πόνος ή αδυναμία ή ταχεία κόπωση των μυών (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής ή άλλων προβλημάτων στους **μυς**)
- ρίγη ή τρέμουλο, φαγούρα ή εξάνθημα, έξαψη, δύσπνοια ή συριγμός, ζάλη ή πυρετός (μπορεί να είναι σημεία **αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση**)
- επιληπτικές κρίσεις, αυχενική δυσκαμψία, πονοκέφαλος, πυρετός, ρίγη, έμετος, ευαισθησία των ματιών στο φως, σύγχυση και υπνηλία (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του **εγκεφάλου** ή της μεμβράνης γύρω από τον εγκέφαλο και τον **νωτιαίο μυελό**)
- **φλεγμονή του νωτιαίου μυελού** (εγκάρσια μυελίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο, μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αδυναμία στα άνω και τα κάτω άκρα, προβλήματα στην ουροδόχο κύστη ή στο έντερο, μεταξύ άλλων, ανάγκη για συχνότερη ούρηση, ακράτεια ούρων, δυσουρία και δυσκοιλιότητα.
- πόνος, αδυναμία και παράλυση στις παλάμες, τα πόδια ή τα χέρια (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής των **νεύρων**, σύνδρομο Guillain-Barré)
- πόνο στις αρθρώσεις, οίδημα και/ή δυσκαμψία (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής των **αρθρώσεων**, ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα).

- ερυθρότητα του οφθαλμού, οφθαλμικός πόνος, ευαισθησία στο φως και/ή μεταβολές στην όραση (μπορεί να είναι σημεία και συμπτώματα φλεγμονής των **οφθαλμών**, ραγοειδίτιδα).
- αιμορραγία (από τη μύτη ή τα ούλα) και/ή μώλωπες (μπορεί να είναι σημεία **χαμηλών αιμοπεταλίων στο αίμα**).

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που αναφέρονται παραπάνω.

Παιδιά και έφηβοι

Το IMJUDO δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και IMJUDO

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φυτικά φάρμακα και φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή.

Κύηση και γονιμότητα

Αυτό το φάρμακο **δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης**. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη, ενώ λαμβάνετε θεραπεία με IMJUDO και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση σας.

Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό εάν το IMJUDO περνά στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μπορεί να σας δοθεί η συμβουλή να μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το IMJUDO δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, εάν έχετε ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν την ικανότητά σας να συγκεντρώνετε και να αντιδράτε, να είστε προσεκτικοί όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

Το IMJUDO έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο

Το IMJUDO περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Το IMJUDO περιέχει πολυσορβικό

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,3 mg πολυσορβικού 80 στο φιαλίδιο των 1,25 ml ή 3 mg πολυσορβικού 80 στο φιαλίδιο των 15 ml, που ισοδυναμούν με 0,2 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς σας χορηγείται το IMJUDO

Το IMJUDO θα σας χορηγηθεί σε νοσοκομείο ή σε κλινική υπό την επίβλεψη ενός έμπειρου γιατρού. Ο γιατρός σας θα σας δώσει το IMJUDO με ενστάλαξη στη φλέβα σας (έγχυση) που διαρκεί περίπου μια ώρα.

Χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη για τον καρκίνο του ήπατος.

Η συνιστώμενη δόση:

- Εάν ζυγίζετε 40 kg ή περισσότερο, η δόση είναι 300 mg ως εφάπαξ δόση.
- Εάν ζυγίζετε λιγότερο από 40 kg, η δόση θα είναι 4 mg ανά kg σωματικού βάρους σας.

Όταν το IMJUDO χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη για τον καρκίνο του ήπατος σας, θα σας χορηγηθεί IMJUDO πρώτα, μετά δουρβαλουμάμπη.

Χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία για τον καρκίνο του πνεύμονα.

Η συνιστώμενη δόση:

- Εάν ζυγίζετε 34 kg ή περισσότερο η δόση είναι 75 mg κάθε 3 εβδομάδες.
- Εάν ζυγίζετε λιγότερο από 34 kg, η δόση θα είναι 1 mg ανά kg σωματικού βάρους σας κάθε 3 εβδομάδες.

Συνήθως, θα παίρνετε συνολικά 5 δόσεις IMJUDO. Οι πρώτες 4 δόσεις χορηγούνται την εβδομάδα 1, 4, 7 και 10. Η πέμπτη δόση συνήθως χορηγείται 6 εβδομάδες αργότερα, την εβδομάδα 16. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες ακριβώς θεραπείες χρειάζεστε.

Όταν το IMJUDO χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία, θα σας χορηγηθεί IMJUDO πρώτα, μετά δουρβαλουμάμπη και μετά χημειοθεραπεία.

Εάν χάσετε μια επίσκεψη

Είναι πολύ σημαντικό να μην παραλείψετε κάποια δόση αυτού του φαρμάκου. Εάν χάσετε μια επίσκεψη, **καλέστε αμέσως τον γιατρό σας** για να επαναπρογραμματίσετε τη συνεδρία σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη θεραπεία σας, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όταν πάρετε το IMJUDO, μπορεί να έχετε ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. **Βλέπε παράγραφο 2** για μια λεπτομερή καταγραφή αυτών.

Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας, εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινική μελέτη με ασθενείς που λάμβαναν IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που λαμβάνουν IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- υπολειπургικός θυρεοειδής αδένας που μπορεί να προκαλέσει κούραση ή αύξηση σωματικού βάρους
- βήχας
- διάρροια
- πόνος στο στομάχι
- μη φυσιολογικές ηπατικές δοκιμασίες (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη)
- δερματικό εξάνθημα
- φαγούρα
- πυρετός
- οίδημα των ποδιών (περιφερικό οίδημα)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- λοίμωξη του πνεύμονα (πνευμονία)
- ασθένεια που μοιάζει με γρίπη
- λοιμώξεις οδόντων και μαλακών μορίων στο στόμα

- υπερλειτουργικός θυρεοειδής αδένας που μπορεί να προκαλέσει γρήγορο καρδιακό ρυθμό ή απώλεια σωματικού βάρους
- φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένος (θυρεοειδίτιδα)
- μειωμένα επίπεδα ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια που μπορεί να προκαλέσουν κούραση
- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- μη φυσιολογικές δοκιμασίες του παγκρέατος
- φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα)
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- φλεγμονή του δέρματος
- νυκτερινοί ιδρώτες
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- μη φυσιολογικές δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη αίματος αυξημένη)
- επώδυνη ούρηση (δυσουρία)
- αντίδραση στην έγχυση του φαρμάκου που μπορεί να προκαλέσει πυρετό ή έξαψη

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- μυκητιασική λοίμωξη στο στόμα
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων με σημεία υπερβολικής αιμορραγίας και μώλωπες (άνοση θρομβοπενία)
- υπολειτουργία της υπόφυσης, φλεγμονή της υπόφυσης
- σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
- μια κατάσταση κατά την οποία οι μύες γίνονται αδύναμοι και υπάρχει ταχεία κόπωση των μυών (μυασθένεια gravis)
- φλεγμονή της μεμβράνης γύρω από τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (μηνιγγίτιδα)
- φλεγμονή της καρδιάς (μυοκαρδίτιδα)
- βραχνή φωνή (δυσφωνία)
- ουλές του πνευμονικού ιστού
- φουσκάλες του δέρματος
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα)
- φλεγμονή των μυών και των αγγείων
- φλεγμονή των νεφρών (νεφρίτιδα) που μπορεί να μειώσει την ποσότητα των ούρων σας
- φλεγμονή των αρθρώσεων (ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- άποιος διαβήτης
- φλεγμονή των οφθαλμών (ραγοειδίτιδα)
- φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα)
- φλεγμονή των νεύρων (σύνδρομο Guillain-Barré)
- τρύπα στο έντερο (διάτρηση του εντέρου)
- κοιλιοκάκη (χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως στομαχικό άλγος, διάρροια και τυμπανισμός μετά την κατανάλωση τροφών που περιέχουν γλουτένη)
- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης (κυστίτιδα). Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν συχνή και/ή επώδυνη ούρηση, επιτακτική ούρηση, αιματουρία, άλγος ή πίεση στην κάτω κοιλιακή χώρα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- φλεγμονή τμήματος του νωτιαίου μυελού (εγκάρσια μυελίτιδα)
- έλλειψη ή μείωση των πεπτικών ενζύμων που παράγονται από το πάγκρεας (εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που λαμβάνουν IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- λοίμωξη του πνεύμονα (πνευμονία)
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων
- υπολειτουργικός θυρεοειδής αδένας που μπορεί να προκαλέσει κούραση ή αύξηση σωματικού βάρους
- μειωμένη όρεξη
- βήχας
- ναυτία
- διάρροια
- έμετος
- δυσκοιλιότητα
- μη φυσιολογικές ηπατικές δοκιμασίες (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη)
- απώλεια μαλλιών
- δερματικό εξάνθημα
- φαγούρα
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- αίσθημα κούρασης ή αδυναμίας
- πυρετός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- ασθένεια που μοιάζει με γρίπη
- μυκητιασική λοίμωξη στο στόμα
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων με σημεία πυρετού
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων (πανκυτταροπενία)
- υπερδραστικός θυρεοειδής αδένας που μπορεί να προκαλέσει γρήγορο καρδιακό ρυθμό ή απώλεια βάρους
- μειωμένα επίπεδα ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια που μπορεί να προκαλέσουν κούραση
- υπολειτουργία της υπόφυσης, φλεγμονή της υπόφυσης
- φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένα (θυρεοειδίτιδα)
- φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, μυρμήγκιασμα ή πόνο με αίσθημα καύσου στα χέρια και πόδια (νευροπάθεια περιφερική)
- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- βραχνή φωνή (δυσφωνία)
- φλεγμονή του στόματος ή των χειλιών
- μη φυσιολογικές δοκιμασίες του παγκρέατος
- πόνος στο στομάχι
- φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα)
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- φλεγμονή του ήπατος που μπορεί να προκαλέσει ναυτία ή αίσθημα λιγότερης πείνας (ηπατίτιδα)
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- μη φυσιολογικές δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη αίματος αυξημένη)
- επώδυνη ούρηση (δυσουρία)
- οίδημα των ποδιών (περιφερικό οίδημα)
- αντίδραση στην έγχυση του φαρμάκου που μπορεί να προκαλέσει πυρετό ή έξαψη

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- λοιμώξεις οδόντων και μαλακών μορίων στο στόμα
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων με σημεία εκτεταμένης αιμορραγίας και μώλωπες (άνοση θρομβοπενία)

- άποιος διαβήτης
- σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
- φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα)
- φλεγμονή της καρδιάς (μυοκαρδίτιδα)
- ουλές του πνευμονικού ιστού
- φουσκάλες του δέρματος
- νυκτερινοί ιδρώτες
- φλεγμονή του δέρματος
- φλεγμονή του μυός (μυοσίτιδα)
- φλεγμονή των μυών και των αγγείων
- φλεγμονή των νεφρών (νεφρίτιδα) που μπορεί να μειώσει την ποσότητα των ούρων σας
- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης (κυστίτιδα). Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν συχνή και/ή επώδυνη ούρηση, επιτακτική ούρηση, αιματουρία, άλγος ή πίεση στην κάτω κοιλιακή χώρα.
- φλεγμονή των οφθαλμών (ραγοειδίτιδα)
- φλεγμονή των αρθρώσεων (ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μια κατάσταση κατά την οποία οι μύες γίνονται αδύναμοι και υπάρχει ταχεία κόπωση των μυών (μυασθένεια gravis)
- φλεγμονή των νεύρων (σύνδρομο Guillain-Barré)
- φλεγμονή της μεμβράνης γύρω από τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (μηνιγγίτιδα)
- τρύπα στο έντερο (διάτρηση του εντέρου)
- κοιλιοκάκη (χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως στομαχικό άλγος, διάρροια και τυμπανισμός μετά την κατανάλωση τροφών που περιέχουν γλουτένη)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- φλεγμονή τμήματος του νωτιαίου μυελού (εγκάρσια μυελίτιδα)
- έλλειψη ή μείωση των πεπτικών ενζύμων που παράγονται από το πάγκρεας (εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια)

Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, **ενημερώστε τον γιατρό σας**. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το IMJUDO

Το IMJUDO θα σας χορηγηθεί σε νοσοκομείο ή κλινική και ο επαγγελματίας υγείας θα είναι υπεύθυνος για τη φύλαξή του.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην το χρησιμοποιείτε εάν το φάρμακο είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει ορατά σωματίδια.

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν του διαλύματος έγχυσης για επόμενη χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το IMJUDO

Η δραστική ουσία είναι η τρεμελιμουμάμπη.

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 20 mg τρεμελιμουμάμπης.

Ένα φιαλίδιο περιέχει είτε 300 mg τρεμελιμουμάμπης σε 15 ml πυκνού διαλύματος ή 25 mg τρεμελιμουμάμπης σε 1,25 ml πυκνού διαλύματος.

Τα άλλα συστατικά είναι: ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, τρεχαλόζη διυδρική, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας διυδρικό (βλ. παράγραφο 2 «Το IMJUDO έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο»), πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του IMJUDO και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το IMJUDO πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα) είναι ένα ελεύθερο συντηρητικών, διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, ελεύθερο από ορατά σωματίδια.

Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν είτε 1 γυάλινο φιαλίδιο των 1,25 ml πυκνού διαλύματος είτε 1 γυάλινο φιαλίδιο των 15 ml πυκνού διαλύματος.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Σουηδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προετοιμασία και χορήγηση της έγχυσης:

- Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, ελεύθερο από ορατά σωματίδια. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή παρατηρούνται ορατά σωματίδια.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο πυκνού διαλύματος από το(α) φιαλίδιο(α) και μεταφέρετε τον εντός ενός σάκου ενδοφλέβιας χορήγησης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα, ή γλυκόζη 50 mg/ml (5%) ενέσιμο διάλυμα, για να προετοιμάσετε ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση που κυμαίνεται μεταξύ 0,1 mg/ml έως 10 mg/ml. Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή.
- Χρησιμοποιήστε το φαρμακευτικό προϊόν αμέσως αφού αραιωθεί. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο συνολικός χρόνος από τη διάτρηση του φιαλιδίου έως την έναρξη της χορήγησης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C ή τις 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C). Σε περίπτωση ψύξης, οι ενδοφλέβιοι σάκοι πρέπει να αφήνονται να φθάσουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Χορηγήστε το διάλυμα έγχυσης ενδοφλέβια σε διάστημα 1 ώρας χρησιμοποιώντας ένα εν-σειρά (in-line) στείρο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο 0,2 ή 0,22 µm.
- Μη συγχορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Το IMJUDO είναι μία εφάπαξ δόση. Απορρίψτε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν που έχει παραμείνει στο φιαλίδιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για την τρεμελιμουμάμπη, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για την εγκάρσια μυελίτιδα, η PRAC θεωρεί ότι μία αιτιολογική σχέση μεταξύ της τρεμελιμουμάμπης σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και της εγκάρσιας μυελίτιδας είναι τουλάχιστον μία λογική πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν τρεμελιμουμάμπη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη ραβδομυόλυση από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, η PRAC θεωρεί ότι μία αιτιολογική σχέση μεταξύ της τρεμελιμουμάμπης σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και της ραβδομυόλυσης είναι τουλάχιστον μία λογική πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν τρεμελιμουμάμπη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων Άδειας(-ών) Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την τρεμελιμουμάμπη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) τρεμελιμουμάμπη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.