

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 20 mg tremelimumaba.

Jedna bočica s 1,25 ml koncentrata sadrži 25 mg tremelimumaba.

Jedna bočica s 15 ml koncentrata sadrži 300 mg tremelimumaba.

Tremelimumab je ljudsko imunoglobulinsko G2 (IgG2) monoklonsko protutijelo na antigen 4 povezan s citotoksičnim T-limfocitima (engl. *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*, CTLA-4) koje se proizvodi u stanicama mišjeg mijeloma tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina koja ne sadrži ili gotovo da ne sadrži vidljive čestice. Otopina ima pH od približno 5,5 i osmoznu koncentraciju od približno 285 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

IMJUDO je u kombinaciji s durvalumabom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim ili neresektabilnim hepatocelularnim karcinomom (engl. *hepatocellular carcinoma*, HCC).

IMJUDO je u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) koji nije pozitivan na senzibilizirajuće mutacije gena *EGFR* ni mutacije gena *ALK*.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju raka.

Doziranje

Preporučena doza lijeka IMJUDO prikazana je u Tablici 1. IMJUDO se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 1 sata.

Tablica 1. Preporučena doza lijeka IMJUDO

Indikacija	Preporučena doza lijeka IMJUDO	Trajanje liječenja
Uznapredovali ili neresektabilni HCC	IMJUDO u jednokratnoj dozi od 300 mg ^a primijenjen u kombinaciji s durvalumabom u dozi od 1500 mg ^a 1. dana 1. ciklusa, nakon čega slijedi monoterapija durvalumabom svaka 4 tjedna.	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.
Metastatski NSCLC	<p><u>Tijekom kemoterapije utemeljene na platini:</u> 75 mg^b u kombinaciji s durvalumabom u dozi od 1500 mg^c i kemoterapijom utemeljenom na platini^d svaka 3 tjedna (21 dan) tijekom 4 ciklusa (12 tjedana).</p> <p><u>Nakon kemoterapije utemeljene na platini:</u> Durvalumab u dozi od 1500 mg^d svaka 4 tjedna i terapija održavanja pemetreksedom ovisno o histološkim značajkama bolesti^{d,e} svaka 4 tjedna.</p> <p>Petu dozu lijeka IMJUDO od 75 mg^{f,g} treba primijeniti u 16. tjednu, zajedno sa 6. dozom durvalumaba.</p>	Do maksimalno 5 doza. Bolesnici mogu primiti i manje od 5 doza lijeka IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom u dozi od 1500 mg i kemoterapijom utemeljenom na platini ako dođe do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

^a Za IMJUDO: bolesnici s HCC-om tjelesne težine ≤ 40 kg moraju primiti dozu određenu na temelju tjelesne težine koja odgovara 4 mg/kg lijeka IMJUDO sve dok tjelesna težina ne prijeđe 40 kg. Za durvalumab: bolesnici tjelesne težine ≤ 30 kg moraju primiti dozu određenu na temelju tjelesne težine koja odgovara 20 mg/kg durvalumaba sve dok tjelesna težina ne prijeđe 30 kg.

^b Za IMJUDO: bolesnici s metastatskim NSCLC-om tjelesne težine ≤ 34 kg moraju primiti dozu određenu na temelju tjelesne težine koja odgovara 1 mg/kg lijeka IMJUDO sve dok tjelesna težina ne prijeđe 34 kg. Kod primjene durvalumaba bolesnici tjelesne težine ≤ 30 kg moraju primiti dozu određenu na temelju tjelesne težine koja odgovara 20 mg/kg durvalumaba sve dok tjelesna težina ne prijeđe 30 kg.

^c Kad se IMJUDO primjenjuje u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za durvalumab za informacije o doziranju.

^d Kad se IMJUDO primjenjuje u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za nab-paklitaksel, gemcitabin, pemetreksed i karboplatin ili cisplatin za informacije o doziranju tih lijekova.

^e Primjenu terapije održavanja pemetreksedom treba razmotriti kod bolesnika s neplanocelularnim tumorima koji su u sklopu kemoterapije utemeljene na platini primali pemetreksed i karboplatin/cisplatin.

^f U slučaju odgode(a) doze, peta doza lijeka IMJUDO može se primijeniti nakon 16. tjedna, zajedno s durvalumabom.

^g Ako bolesnici prime manje od 4 ciklusa kemoterapije utemeljene na platini, preostale cikluse lijeka IMJUDO (do ukupno 5 ciklusa) zajedno s durvalumabom treba primijeniti nakon završetka liječenja kemoterapijom utemeljenom na platini.

Ne preporučuje se povećavati ni smanjivati dozu tijekom liječenja lijekom IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom. Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka kod pojedinog bolesnika, možda će biti potrebno odgoditi ili prekinuti primjenu lijeka.

U Tablici 2 opisane su smjernice za zbrinjavanje imunološki uzrokovanih nuspojava (vidjeti dio 4.4). Vidjeti i sažetak opisa svojstava lijeka za durvalumab.

Tablica 2. Preporuke za prilagodbe liječenja i zbrinjavanje nuspojava kod primjene lijeka IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom

Nuspojave	Težina ^a	Prilagodba liječenja	Liječenje kortikosteroidima, osim ako nije drugačije navedeno ^b
Imunološki uzrokovan pneumonitis/intersticijska bolest pluća	2. stupanj	Odgoditi primjenu doze ^c	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	
Imunološki uzrokovan hepatitis	ALT ili AST > 3 i ≤ 5 x GGN ili ukupni bilirubin > 1,5 i ≤ 3 x GGN	Odgoditi primjenu doze ^c	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
	ALT ili AST > 5 i ≤ 10 x GGN	Odgoditi primjenu durvalumaba i trajno prekinuti liječenje lijekom IMJUDO (kad je to prikladno)	
	Istodobna vrijednost ALT-a ili AST-a > 3 x GGN i ukupnog bilirubina > 2 x GGN ^d	Trajno prekinuti liječenje	
	ALT ili AST > 10 x GGN ili ukupni bilirubin > 3 x GGN		
Imunološki uzrokovan hepatitis kod HCC-a (ili zahvaćenost jetre sekundarnim tumorom uz odstupanja početnih vrijednosti) ^e	ALT ili AST > 2,5 i ≤ 5 x početna vrijednost i ≤ 20 x GGN	Odgoditi primjenu doze ^c	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
	ALT ili AST > 5 - 7 x početna vrijednost i ≤ 20 x GGN ili istodobna vrijednost ALT-a ili AST-a 2,5 - 5 x početna vrijednost i ≤ 20 x GGN i ukupnog bilirubina > 1,5 i < 2 x GGN ^d	Odgoditi primjenu durvalumaba i trajno prekinuti liječenje lijekom IMJUDO (kad je to prikladno)	

Nuspojave	Težina^a	Prilagodba liječenja	Liječenje kortikosteroidima, osim ako nije drugačije navedeno^b
	ALT ili AST > 7 x početna vrijednost ili > 20 x GGN (što god nastupi prije) ili bilirubin > 3 x GGN	Trajno prekinuti liječenje	
Imunološki uzrokovan kolitis ili proljev	2. stupanj	Odgoditi primjenu doze ^c	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	
Perforacija crijeva	BILO KOJI stupanj	Trajno prekinuti liječenje	U slučaju sumnje na perforaciju crijeva odmah se posavjetovati s kirurgom
Imunološki uzrokovana hipertireoza, tireoiditis	2. - 4. stupanj	Odgoditi primjenu doze dok bolesnik ne bude klinički stabilan	Simptomatsko liječenje
Imunološki uzrokovana hipotireoza	2. - 4. stupanj	Bez promjena	Uvesti nadomjesno liječenje hormonima štitnjače sukladno kliničkoj indikaciji
Imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda, hipofizitis/hipopituitarizam	2. - 4. stupanj	Odgoditi primjenu doze dok bolesnik ne bude klinički stabilan	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze, te započeti hormonsko nadomjesno liječenje sukladno kliničkoj indikaciji
Imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1	2. - 4. stupanj	Bez promjena	Uvesti liječenje inzulinom sukladno kliničkoj indikaciji
Imunološki uzrokovan nefritis	2. stupanj uz serumsku razinu kreatinina > 1,5 - 3 x (GGN ili početna vrijednost)	Odgoditi primjenu doze ^c	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi

Nuspojave	Težina^a	Prilagodba liječenja	Liječenje kortikosteroidima, osim ako nije drugačije navedeno^b
	3. stupanj uz serumsku razinu kreatinina > 3 x početna vrijednost ili > 3 - 6 x GGN; 4. stupanj uz serumsku razinu kreatinina > 6 x GGN	Trajno prekinuti liječenje	postupno smanjivanje doze
Imunološki uzrokovan osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid)	2. stupanj tijekom > 1 tjedna ili 3. stupanj	Odgoditi primjenu doze ^c	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	
Imunološki uzrokovan miokarditis	2. - 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	Uvesti prednizon u dozi od 2 - 4 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze ^f
Imunološki uzrokovan miozitis/polimiozitis	2. ili 3. stupanj	Odgoditi primjenu doze ^{c,g}	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	
Reakcije na infuziju	1. ili 2. stupanj	Privremeno prekinuti infuziju ili smanjiti brzinu njezine primjene	Može se razmotriti premedikacija za profilaksu reakcija na sljedeće infuzije
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	Zbrinuti teške reakcije na infuziju u skladu sa standardima pojedine ustanove, odgovarajućim smjernicama za kliničku praksu i/ili društvenim smjernicama
Imunološki uzrokovana mijastenija gravis	2. - 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze

Nuspojave	Težina^a	Prilagodba liječenja	Liječenje kortikosteroidima, osim ako nije drugačije navedeno^b
Imunološki uzrokovan meningitis	2. stupanj	Odgoditi primjenu doze ^c	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	
Imunološki uzrokovan encefalitis	2. - 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
Imunološki uzrokovan Guillain-Barréov sindrom	2. - 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
Ostale imunološki uzrokovane nuspojave ^h	2. ili 3. stupanj	Odgoditi primjenu doze ^c	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	
Nuspojave koje nisu imunološki uzrokovane	2. i 3. stupanj	Odgoditi primjenu doze dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili početne razine	
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje ⁱ	

^a Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave, verzija 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; GGN: gornja granica normale.

^b Nakon poboljšanja do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od najmanje mjesec dana. Ako dođe do pogoršanja ili izostane poboljšanje, treba razmotriti povećanje doze kortikosteroida i/ili primjenu dodatnih sistemskih imunosupresiva.

^c IMJUDO i/ili durvalumab se nakon privremenog prekida liječenja mogu nastaviti primjenjivati unutar 12 tjedana ako se nuspojave poboljšaju do ≤ 1. stupnja, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona na dan ili ekvivalent. Kad je to primjenjivo, liječenje lijekom IMJUDO i durvalumabom treba trajno prekinuti u slučaju rekurentnih nuspojava 3. stupnja.

^d Kod bolesnika s nekim drugim uzrokom odstupanja potrebno je slijediti preporuke za povišene vrijednosti AST-a ili ALT-a bez istodobno povišenih vrijednosti bilirubina.

^e Ako su kod bolesnika sa zahvaćenošću jetre početne vrijednosti AST-a ili ALT-a manje ili jednake GGN-u, primjenu durvalumaba treba odgoditi ili trajno prekinuti u skladu s preporukama za hepatitis bez zahvaćenosti jetre.

^f Ako unatoč primjeni kortikosteroida ne dođe do poboljšanja unutar 2 - 3 dana, treba odmah uvesti dodatnu imunosupresivsku terapiju. Nakon povlačenja nuspojave (poboljšanja do 0. stupnja), treba početi postupno smanjivati dozu kortikosteroida i nastaviti je smanjivati tijekom najmanje mjesec dana.

^g Ako se nuspojava ne ublaži do ≤ 1 . stupnja unutar 30 dana ili ako su prisutni znakovi respiratorne insuficijencije, primjenu lijeka IMJUDO i durvalumaba treba trajno prekinuti.

^h Uključuje imunu trombocitopeniju, pankreatitis, neinfektivni cistitis, imunološki uzrokovan artritis i uveitis.

ⁱ Uz izuzetak odstupanja u laboratorijskim nalazima 4. stupnja, kod kojih odluku o prekidu liječenja treba donijeti na temelju popratnih kliničkih znakova/simptoma i kliničke ocjene.

U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane nuspojave potrebno je provesti odgovarajuću ocjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključile druge moguće etiologije.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2). Podaci o bolesnicima u dobi od 75 ili više godina s metastatskim NSCLC-om ograničeni su (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka IMJUDO kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Podaci o primjeni kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije previše su ograničeni da bi se na temelju njih donosili zaključci o primjeni u toj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka IMJUDO kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. IMJUDO se nije ispitivao kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMJUDO kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina s HCC-om i NSCLC-om nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Izvan odobrenih indikacija IMJUDO se ispitivao u kombinaciji s durvalumabom kod djece u dobi od 1 do 17 godina s neuroblastomom, solidnim tumorom i sarkomom. Međutim, rezultati tog ispitivanja nisu omogućili donošenje zaključka da koristi takve primjene nadmašuju rizike. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2.

Način primjene

IMJUDO je namijenjen za intravensku primjenu, a primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intravenskom infuzijom u trajanju od 1 sata (vidjeti dio 6.6).

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom

Kad se IMJUDO primjenjuje u kombinaciji s durvalumabom, IMJUDO treba primijeniti u zasebnoj intravenskoj infuziji prije durvalumaba istoga dana. Za informacije o primjeni durvalumaba vidjeti pripadajući sažetak opisa svojstava lijeka.

IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini

Kad se IMJUDO primjenjuje u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini, na dan liječenja najprije se primjenjuje IMJUDO, zatim durvalumab, a nakon njega kemoterapija utemeljena na platini.

Kad se 5. doza lijeka IMJUDO primjenjuje u kombinaciji s durvalumabom i terapijom održavanja pemetredom u 16. tjednu, na dan liječenja najprije se primjenjuje IMJUDO, zatim durvalumab, a nakon njega terapija održavanja pemetredom.

IMJUDO, durvalumab i kemoterapija utemeljena na platini primjenjuju se u zasebnim intravenskim infuzijama. I IMJUDO i durvalumab primjenjuju se tijekom razdoblja od 1 sata. Za informacije o primjeni kemoterapije utemeljene na platini vidjeti pripadajući sažetak opisa svojstava lijeka. Za informacije o primjeni terapije održavanja pemetreksedom vidjeti pripadajući sažetak opisa svojstava lijeka. Za svaku infuziju treba koristiti zasebne infuzijske vrećice i filtre.

Tijekom 1. ciklusa najprije treba primijeniti IMJUDO, a zatim durvalumab približno 1 sat (najviše 2 sata) nakon završetka infuzije lijeka IMJUDO. Infuziju kemoterapije utemeljene na platini treba započeti približno 1 sat (najviše 2 sata) nakon završetka infuzije durvalumaba. Ako tijekom 1. ciklusa nema klinički značajnih problema, u sljedećim se ciklusima prema odluci liječnika durvalumab može primijeniti odmah nakon lijeka IMJUDO, a vrijeme od završetka infuzije durvalumaba do početka primjene kemoterapije skratiti na 30 minuta.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Imunološki uzrokovan pneumonitis

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom ili durvalumabom i kemoterapijom javili su se imunološki uzrokovan pneumonitis ili intersticijska bolest pluća, koji su se definirali kao stanja koja su zahtijevala primjenu sistemskih kortikosteroida i za koje nije utvrđena jasna alternativna etiologija (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa. U slučaju sumnje na pneumonitis potrebno je potvrditi dijagnozu radiološkim oslikavanjem i isključiti druge infektivne i s bolešću povezane etiologije te liječiti bolesnika u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovan hepatitis

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom ili durvalumabom i kemoterapijom javio se imunološki uzrokovan hepatitis, koji se definirao kao stanje koje je zahtijevalo primjenu sistemskih kortikosteroida i za koje nije utvrđena jasna alternativna etiologija (vidjeti dio 4.8). Vrijednosti alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, ukupnog bilirubina i alkalne fosfataze potrebno je kontrolirati prije uvođenja liječenja i prije svake sljedeće infuzije. Dodatno praćenje treba razmotriti ovisno o kliničkoj ocjeni. Imunološki uzrokovan hepatitis treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovan kolitis

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom ili durvalumabom i kemoterapijom javili su se imunološki uzrokovan kolitis ili proljev, koji su se definirali kao stanja koja su zahtijevala primjenu sistemskih kortikosteroida i za koje nije utvrđena jasna alternativna etiologija (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom prijavljene su perforacija crijeva i perforacija debelog crijeva. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa/proljeva i perforacije crijeva te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

Imunološki uzrokovana hipotireoza, hipertireoza i tireoiditis

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom ili durvalumabom i kemoterapijom javili su se imunološki uzrokovani hipotireoza, hipertireoza i tireoiditis, pri čemu hipotireoza može nastupiti nakon hipertireoze (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih odstupanja u nalazima testova funkcije štitnjače prije i periodički tijekom liječenja te kad je to potrebno prema kliničkoj ocjeni. Imunološki uzrokovanu hipotireozu, hipertireozu i tireoiditis treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom ili durvalumabom i kemoterapijom javila se imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma insuficijencije nadbubrežnih žlijezda. U slučaju simptomatske insuficijencije nadbubrežnih žlijezda bolesnike treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom ili durvalumabom i kemoterapijom javila se imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1, koja se u početku može manifestirati kao dijabetička ketoacidoza i koja može biti smrtonosna ako se ne otkrije na vrijeme (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma šećerne bolesti tipa 1. U slučaju simptomatske šećerne bolesti tipa 1 bolesnike treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovani hipofizitis/hipopituitarizam

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom ili durvalumabom i kemoterapijom javili su se imunološki uzrokovani hipofizitis i hipopituitarizam (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma hipofizitisa ili hipopituitarizma. U slučaju simptomatskog hipofizitisa ili hipopituitarizma bolesnike treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovani nefritis

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom ili durvalumabom i kemoterapijom javio se imunološki uzrokovani nefritis, koji se definirao kao stanje koje je zahtijevalo primjenu sistemskih kortikosteroida i za koje nije utvrđena jasna alternativna etiologija (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih odstupanja u nalazima testova bubrežne funkcije prije i periodički tijekom liječenja te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovani osip

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom ili durvalumabom i kemoterapijom javili su se imunološki uzrokovani osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid), koji su se definirali kao stanja koja su zahtijevala primjenu sistemskih kortikosteroida i za koje nije utvrđena jasna alternativna etiologija (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika liječenih inhibitorima PD-1 i CTLA-4 prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma ili toksične epidermalne nekrolize. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma osipa ili dermatitisa te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovan miokarditis

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom ili durvalumabom i kemoterapijom javio se imunološki uzrokovan miokarditis, koji može biti smrtonosan (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunološki uzrokovanog miokarditisa te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovan pankreatitis

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom javio se imunološki uzrokovan pankreatitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunološki uzrokovanog pankreatitisa te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Ostale imunološki uzrokovane nuspojave

S obzirom na mehanizam djelovanja tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom, mogu se javiti i druge imunološki uzrokovane nuspojave. Kod bolesnika liječenih tremelimumabom u kombinaciji s durvalumabom ili durvalumabom i kemoterapijom opažene su sljedeće imunološki uzrokovane nuspojave: mijastenija gravis, miozitis, polimiozitis, meningitis, encefalitis, Guillain-Barréov sindrom, imuna trombocitopenija, neinfektivni cistitis, imunološki uzrokovan artritis i uveitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Reakcije na infuziju

Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma reakcija na infuziju. Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom prijavljene su teške reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.8). Reakcije na infuziju treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Mjera opreza specifična za bolest

Metastatski NSCLC

Dostupni su ograničeni podaci o starijim bolesnicima (≥ 75 godina) liječenima tremelimumabom u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Preporučuje se pažljivo razmotriti omjer mogućih koristi i rizika tog režima liječenja kod svakog bolesnika pojedinačno.

Bolesnici koji nisu bili uključeni u klinička ispitivanja

Uznepredovali ili neresektibilni HCC

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici koji su imali: bolest Child-Pugh stadija B ili C, trombozu glavne portalne vene, presadak jetre, nekontroliranu hipertenziju, trenutno prisutne moždane metastaze ili moždane metastaze u anamnezi, kompresiju kralježnične moždine, istodobnu infekciju virusom hepatitisa B i hepatitisa C, aktivno ili prethodno dokumentirano gastrointestinalno krvarenje u proteklih 12 mjeseci, ascites koji je zahtijevao nefarmakološku intervenciju u proteklih 6 mjeseci, jetrenu encefalopatiju unutar 12 mjeseci prije početka liječenja, aktivne ili prethodno dokumentirane autoimune ili upalne poremećaje. Zbog nedostatka podataka, tremelimumab u tim populacijama treba primjenjivati uz oprez nakon pažljivog razmatranja omjera mogućih koristi i rizika kod svakog pojedinog bolesnika.

Metastatski NSCLC

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici koji su imali: aktivnu ili prethodno dokumentiranu autoimunu bolest, aktivne i/ili neliječene moždane metastaze, imunodefijenciju u anamnezi, stanja

koja su zahtijevala sistemsku imunosupresiju unutar 14 dana prije početka liječenja tremelimumabom ili durvalumabom, uz izuzetak fiziološke doze sistemskih kortikosteroida (≤ 10 mg prednizona na dan ili ekvivalent), nekontroliranu interkurentnu bolest, aktivnu tuberkulozu ili hepatitis B ili C ili HIV infekciju, kao ni bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 30 dana prije ili nakon početka liječenja tremelimumabom ili durvalumabom. Zbog nedostatka podataka, tremelimumab u tim populacijama treba primjenjivati uz oprez nakon pažljivog razmatranja omjera mogućih koristi i rizika kod svakog pojedinog bolesnika.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uz izuzetak fizioloških doza sistemskih kortikosteroida (≤ 10 mg prednizona na dan ili ekvivalent), ne preporučuje se primjena sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva prije početka liječenja tremelimumabom, jer ti lijekovi mogu utjecati na farmakodinamičku aktivnost i djelotvornost tremelimumaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se koristiti nakon uvođenja tremelimumaba za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja interakcija između tremelimumaba i drugih lijekova. Budući da se tremelimumab prvenstveno eliminira proteinskim katabolizmom putem retikuloendotelnog sustava ili dispozicijom vezivanjem za ciljno mjesto, ne očekuju se metaboličke interakcije s drugim lijekovima. Farmakokinetičke interakcije između tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapije utemeljene na platini ocjenjivale su se u ispitivanju POSEIDON, u kojem nisu utvrđene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između tremelimumaba, durvalumaba, nab-paklitaksela, gemcitabina, pemetrekseda, karboplatina ili cisplatina kod njihove istodobne primjene.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja tremelimumabom i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze tog lijeka.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni tremelimumaba kod trudnica. S obzirom na mehanizam djelovanja i prolazak ljudskog IgG2 kroz posteljličnu barijeru, tremelimumab može utjecati na očuvanje trudnoće i naškoditi plodu kad se primjenjuje trudnici. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke povezane s reproduktivnom toksičnošću (vidjeti dio 5.3). Primjena lijeka IMJUDO ne preporučuje se kod trudnica i kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze.

Dojenje

Nema informacija o prisutnosti tremelimumaba u majčinu mlijeku, njegovoj apsorpciji i učincima na dojenče, kao ni o učincima na proizvodnju mlijeka. Poznato je da se ljudski IgG2 izlučuje u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom IMJUDO i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema podataka o mogućim učincima tremelimumaba na plodnost ljudi ili životinja. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza opažena je infiltracija mononuklearnih stanica u prostati i maternici (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj tih nalaza za plodnost nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tremelimumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom

Sigurnost tremelimumaba u jednokratnoj dozi od 300 mg primijenjenoj u kombinaciji s durvalumabom temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima kod 462 bolesnika s HCC-om (objedinjeni podaci o primjeni kod HCC-a) u ispitivanju HIMALAYA i još jednom ispitivanju provedenom kod bolesnika s HCC-om (Ispitivanju 22). Najčešće (> 10%) nuspojave bile su osip (32,5%), pruritus (25,5%), proljev (25,3%), bol u abdomenu (19,7%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (18,0%), pireksija (13,9%), hipotireoza (13,0%), kašalj/productivni kašalj (10,8%) i periferni edem (10,4%) (vidjeti Tablicu 3).

Najčešće (> 3%) teške nuspojave (≥ 3 . stupnja prema NCI CTCAE kriterijima) bile su povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (8,9%), povišene vrijednosti lipaze (7,1%), povišene vrijednosti amilaze (4,3%) i proljev (3,9%).

Najčešće (> 2%) ozbiljne nuspojave bile su kolitis (2,6%), proljev (2,4%) i pneumonija (2,2%).

Učestalost prekida liječenja zbog nuspojava iznosi 6,5%. Najčešće nuspojave koje dovode do prekida liječenja bile su hepatitis (1,5%) i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (1,3%).

IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom

Sigurnost tremelimumaba primijenjenog u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom temelji se na podacima prikupljenima kod 330 bolesnika s metastatskim NSCLC-om. Najčešće (> 10%) nuspojave bile su anemija (49,7%), mučnina (41,5%), neutropenija (41,2%), umor (36,1%), smanjen tek (28,2%) osip (25,8%), trombocitopenija (24,5%), proljev (21,5%), leukopenija (19,4%), konstipacija (19,1%), povraćanje (18,2%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (17,6%), pireksija (16,1%), infekcija gornjih dišnih putova (15,5%), pneumonija (14,8%), hipotireoza (13,3%), artralgiya (12,4%), kašalj/productivni kašalj (12,1%) i pruritus (10,9%).

Najčešće (> 3%) teške nuspojave (≥ 3 . stupnja prema NCI CTCAE kriterijima) bile su neutropenija (23,9%), anemija (20,6%), pneumonija (9,4%), trombocitopenija (8,2%), leukopenija (5,5%), umor (5,2%), povišene vrijednosti lipaze (3,9%) i povišene vrijednosti amilaze (3,6%).

Najčešće (> 2%) ozbiljne nuspojave bile su pneumonija (11,5%), anemija (5,5%), trombocitopenija (3%), kolitis (2,4%), proljev (2,4%), pireksija (2,4%) i febrilna neutropenija (2,1%).

Liječenje tremelimumabom prekinuto je zbog nuspojava kod 4,5% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su pneumonija (1,2%) i kolitis (0,9%).

Liječenje tremelimumabom privremeno je prekinuto zbog nuspojava kod 40,6% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida liječenja bile su neutropenija (13,6%), trombocitopenija (5,8%), leukopenija (4,5%), proljev (3,0%), pneumonija (2,7%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (2,4%), umor (2,4%), povišene vrijednosti lipaze (2,4%), kolitis (2,1%), hepatitis (2,1%) i osip (2,1%).

Tablični prikaz nuspojava

Ako nije drugačije naznačeno, u Tablici 3 navodi se incidencija nuspojava u objedinjenom skupu od 462 bolesnika s HCC-om liječena tremelimumabom u dozi od 300 mg u kombinaciji s durvalumabom i kod bolesnika liječenih lijekom IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini u ispitivanju POSEIDON, u kojem je 330 bolesnika primalo tremelimumab. U ispitivanju POSEIDON bolesnici su bili izloženi tremelimumabu tijekom medijana od 20 tjedana.

Nuspojave se navode prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake kategorije organskih sustava nuspojave se navode u padajućem nizu prema učestalosti. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definira se kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3. Nuspojave kod bolesnika liječenih tremelimumabom u kombinaciji s durvalumabom

	Tremelimumab 75 mg u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini			Tremelimumab 300 mg u kombinaciji s durvalumabom		
	Svi stupnjevi (%)		3.-4. stupanj (%)	Svi stupnjevi (%)		3.-4. stupanj (%)
Infekcije i infestacije						
infekcije gornjih dišnih putova ^a	vrlo često	15,5	0,6	često	8,4	0
pneumonija ^b	vrlo često	14,8	7,3	često	4,3	1,3
gripa	često	3,3	0	često	2,2	0
oralna kandidijaza	često	2,4	0,3	manje često	0,6	0
infekcije zuba i mekog tkiva u usnoj šupljini ^c	manje često	0,6	0,3	često	1,3	0
Poremećaji krvi i limfnog sustava						
anemija ^d	vrlo često	49,7	20,6			
neutropenija ^{d,e}	vrlo često	41,2	23,9			
trombocitopenija ^{d,f}	vrlo često	24,5	8,2			
leukopenija ^{d,g}	vrlo često	19,4	5,5			
febrilna neutropenija ^d	često	3,0	2,1			
pancitopenija ^d	često	1,8	0,6			
imuna trombocitopenija	manje često	0,3	0	manje često ^h	0,3	0
Endokrini poremećaji						
hipotireoza ⁱ	vrlo često	13,3	0	vrlo često	13,0	0
hipertireoza ^j	često	6,7	0	često	9,5	0,2
insuficijencija nadbubrežnih žlijezda	često	2,1	0,6	često	1,3	0,2
hipopituitarizam/hipofizitis	često	1,5	0,3	manje često	0,9	0
tireoiditis ^k	često	1,2	0	često	1,7	0
insipidni dijabetes	manje često	0,3	0,3	rijetko ^l	<0,1	0
šećerna bolest tipa 1	manje često	0,3	0,3	manje često ^l	0,3	<0,1
Poremećaji oka						
uveitis	manje često	0,3	0	rijetko ^l	<0,1	0
Poremećaji metabolizma i prehrane						
smanjen tek ^d	vrlo često	28,2	1,5			

	Tremelimumab 75 mg u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini			Tremelimumab 300 mg u kombinaciji s durvalumabom		
	Svi stupnjevi (%)		3.-4. stupanj (%)	Svi stupnjevi (%)		3.-4. stupanj (%)
Poremećaji živčanog sustava						
periferna neuropatija ^{d,m}	često	6,4	0			
encefalitis ⁿ	manje često	0,6	0,6	rijetko ^l	<0,1	0
mijastenija gravis	rijetko ^o	<0,1	<0,1	manje često	0,4	0
Guillain-Barréov sindrom	rijetko ^p	<0,1	0	rijetko ^p	<0,1	0
meningitis	rijetko ^o	0,1	0	manje često	0,2	0,2
Srčani poremećaji						
miokarditis ^q	manje često	0,3	0	manje često	0,4	0
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja						
kašalj/produktivni kašalj	vrlo često	12,1	0	vrlo često	10,8	0,2
pneumonitis ^r	često	4,2	1,2	često	2,4	0,2
disfonija	često	2,4	0	manje često	0,9	0
intersticijska bolest pluća	manje često	0,6	0	manje često	0,2	0
Poremećaji probavnog sustava						
mučnina ^d	vrlo često	41,5	1,8			
proljev	vrlo često	21,5	1,5	vrlo često	25,3	3,9
konstipacija ^d	vrlo često	19,1	0			
povraćanje ^d	vrlo često	18,2	1,2			
stomatitis ^{d,s}	često	9,7	0			
povišene vrijednosti amilaze	često ^o	8,5	3,6	često	8,9	4,3
bol u abdomenu ^t	često	7,3	0	vrlo često	19,7	2,2
povišene vrijednosti lipaze	često ^o	6,4	3,9	često	10,0	7,1
kolitis ^u	često	5,5	2,1	često	3,5	2,6
pankreatitis ^v	često	2,1	0,3	često	1,3	0,6
perforacija crijeva	rijetko ^p	<0,1	<0,1	rijetko ^p	<0,1	<0,1
perforacija debelog crijeva	manje često ^p	0,1	<0,1	manje često ^p	0,1	<0,1
Poremećaji jetre i žučni						
povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze/ povišene vrijednosti alanin aminotransferaze ^w	vrlo često	17,6	2,1	vrlo često	18,0	8,9
hepatitis ^x	često	3,9	0,9	često	5,0	1,7
Poremećaji kože i potkožnog tkiva						
alopecija ^d	vrlo često	10,0	0			
osip ^y	vrlo često	25,8	1,5	vrlo često	32,5	3,0
pruritus	vrlo često	10,9	0	vrlo često	25,5	0
dermatitis ^z	manje često	0,6	0	često	1,3	0
noćno znojenje	manje često	0,6	0	često	1,3	0
pemfigoid	manje često	0,3	0,3	manje često	0,2	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva						

	Tremelimumab 75 mg u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini			Tremelimumab 300 mg u kombinaciji s durvalumabom		
	Svi stupnjevi (%)		3.-4. stupanj (%)	Svi stupnjevi (%)		3.-4. stupanj (%)
artralgija	vrlo često	12,4	0,3			
mialgija	često	4,2	0	često	3,5	0,2
miozitis	manje često	0,3	0,3	manje često	0,6	0,2
polimiozitis	manje često	0,3	0,3	manje često	0,2	0,2
imunološki uzrokovan artritis	manje često ^o	0,2	0	manje često	0,6	0
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava						
povišene vrijednosti kreatinina u krvi	često	6,4	0,3	često	4,5	0,4
dizurija	često	1,5	0	često	1,5	0
nefritis ^{aa}	manje često	0,6	0	manje često	0,6	0,4
neinfektivni cistitis	manje često	0,3	0	rijetko ^l	<0,1	0
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene						
umor ^d	vrlo često	36,1	5,2			
pireksija	vrlo često	16,1	0	vrlo često	13,9	0,2
periferni edem ^{bb}	često	8,5	0	vrlo često	10,4	0,4
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije						
reakcija na infuziju ^{cc}	često	3,9	0,3	često	1,3	0

^a Uključuje laringitis, nazofaringitis, faringitis, rinitis, sinusitis, tonzilitis, traheobronhitis i infekciju gornjih dišnih putova.

^b Uključuje pneumoniju uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii*, pneumoniju i bakterijsku pneumoniju.

^c Uključuje periodontitis, pulpitis, zubni apsces i zubnu infekciju.

^d Nuspojava je primjenjiva samo na nuspojave kemoterapije u ispitivanju POSEIDON.

^e Uključuje neutropeniju i smanjen broj neutrofila.

^f Uključuje smanjen broj trombocita i trombocitopeniju.

^g Uključuje leukopeniju i smanjen broj bijelih krvnih stanica.

^h Prijavljeno u ispitivanjima izvan objedinjenog skupa podataka o primjeni kod HCC-a. Učestalost se temelji na ispitivanju POSEIDON.

ⁱ Uključuje povišene vrijednosti tireostimulirajućeg hormona u krvi, hipotireozu i imunološki uzrokovanu hipotireozu.

^j Uključuje snižene vrijednosti tireostimulirajućeg hormona u krvi i hipertireozu.

^k Uključuje autoimuni tireoiditis, imunološki uzrokovan tireoiditis, tireoiditis i subakutni tireoiditis.

^l Prijavljeno u ispitivanjima izvan objedinjenog skupa podataka o primjeni kod HCC-a. Učestalost se temelji na objedinjenom skupu podataka o bolesnicima liječenima tremelimumabom u kombinaciji s durvalumabom.

^m Uključuje perifernu neuropatiju, paresteziju i perifernu senzornu neuropatiju.

ⁿ Uključuje encefalitis i autoimuni encefalitis.

^o Prijavljeno u ispitivanjima izvan ispitivanja POSEIDON. Učestalost se temelji na objedinjenom skupu podataka o bolesnicima liječenima tremelimumabom u kombinaciji s durvalumabom.

^p Prijavljeno u ispitivanjima izvan ispitivanja POSEIDON i objedinjenog skupa podataka o primjeni kod HCC-a. Učestalost se temelji na objedinjenom skupu podataka o bolesnicima liječenima tremelimumabom u kombinaciji s durvalumabom.

^q Uključuje autoimuni miokarditis.

^r Uključuje imunološki uzrokovan pneumonitis i pneumonitis.

^s Uključuje upalu sluznice i stomatitis.

^t Uključuje bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena i bol u slabinama.

^u Uključuje kolitis, enteritis i enterokolitis.

^v Uključuje autoimuni pankreatitis, pankreatitis i akutni pankreatitis.

^w Uključuje povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima i povišene vrijednosti transaminaza.

^x Uključuje autoimuni hepatitis, hepatitis, hepatocelularno oštećenje, hepatotoksičnost, akutni hepatitis i imunološki uzrokovan hepatitis.

^y Uključuje ekcem, eritem, osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip i pustularni osip.

^z Uključuje dermatitis i imunološki uzrokovan dermatitis.

^{aa} Uključuje autoimuni nefritis i imunološki uzrokovan nefritis.

^{bb} Uključuje periferni edem i periferno oticanje.

^{cc} Uključuje reakciju na infuziju i urtikariju.

Opis odabranih nuspojava

Tremelimumab se povezuje s imunološki uzrokovanim nuspojavama. Većina njih, uključujući teške reakcije, povukla se nakon uvođenja odgovarajuće terapije ili prekida primjene tremelimumaba. Podaci o sljedećim imunološki uzrokovanim nuspojavama temelje se na podacima prikupljenima kod 2280 bolesnika iz devet ispitivanja kod više tipova tumora koji su primali tremelimumab u dozi od 75 mg svaka 4 tjedna ili 1 mg/kg svaka 4 tjedna u kombinaciji s durvalumabom u dozi od 1500 mg svaka 4 tjedna, 20 mg/kg svaka 4 tjedna ili 10 mg/kg svaka 2 tjedna. U ovaj objedinjeni skup podataka o sigurnosti nije uključeno ispitivanje POSEIDON (ni bolesnici liječeni tremelimumabom u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini). Pojednostosti o značajnim nuspojavama tremelimumaba primijenjenog u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini navedene su ako su opažene klinički važne razlike u odnosu na tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom.

Podaci u nastavku također odražavaju informacije o značajnim nuspojavama zabilježenima uz tremelimumab 300 mg u kombinaciji s durvalumabom u objedinjenom skupu podataka o primjeni kod HCC-a (n=462).

Smjernice za zbrinjavanje tih nuspojava opisane su u dijelu 4.4.

Imunološki uzrokovan pneumonitis

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom (n=2280), imunološki uzrokovan pneumonitis javio se kod 86 (3,8%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 30 (1,3%) bolesnika, događaj 4. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika i događaje 5. stupnja (smrtonosne) kod 7 (0,3%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 57 dana (raspon: 8 - 912 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 79 od 86 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Sedam bolesnika usto je primalo i druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 39 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 51 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n=462), imunološki uzrokovan pneumonitis javio se kod 6 (1,3%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (0,2%) bolesnika i događaj 5. stupnja (smrtonosan) kod 1 (0,2%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 29 dana (raspon: 5 - 774 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 5 od tih 6 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Jedan je bolesnik usto primao i druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 2 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 3 bolesnika.

Imunološki uzrokovan hepatitis

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom (n=2280), imunološki uzrokovan hepatitis javio se kod 80 (3,5%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 48 (2,1%) bolesnika, događaje 4. stupnja kod 8 (0,4%) bolesnika i događaje 5. stupnja (smrtonosne) kod 2 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 36 dana (raspon: 1 - 533 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 68 od 80 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Osam bolesnika usto je primalo i druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 27 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 47 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n=462), imunološki uzrokovan hepatitis javio se kod 34 (7,4%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 20 (4,3%) bolesnika, događaj

4. stupnja kod 1 (0,2%) bolesnika i događaje 5. stupnja (smrtonosne) kod 3 (0,6%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 29 dana (raspon: 13 - 313 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 32 od ta 34 bolesnika primala su visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Devet bolesnika usto je primalo i druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 10 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 13 bolesnika.

Imunološki uzrokovan kolitis

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom (n=2280), imunološki uzrokovan kolitis ili proljev javili su se kod 167 (7,3%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 76 (3,3%) bolesnika i događaje 4. stupnja kod 3 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 57 dana (raspon: 3 - 906 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 151 od 167 bolesnika primao je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Dvadeset i dva (22) bolesnika usto su primala i druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 54 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 141 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n=462), imunološki uzrokovan kolitis ili proljev javili su se kod 31 (6,7%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 17 (3,7%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 23 dana (raspon: 2 - 479 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 28 od 31 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Četiri bolesnika usto su primala i druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 5 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 29 bolesnika.

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom u ispitivanjima koja nisu obuhvaćena objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a rijetko je prijavljena perforacija crijeva.

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

Imunološki uzrokovana hipotireoza

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom (n=2280), imunološki uzrokovana hipotireoza javila se kod 209 (9,2%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 6 (0,3%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 85 dana (raspon: 1 - 624 dana). Trinaest (13) bolesnika bilo je liječeno sistemskim kortikosteroidima, a 8 od tih 13 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Liječenje je prekinuto kod 3 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 52 bolesnika. Imunološki uzrokovanoj hipotireozii prethodili su imunološki uzrokovana hipertireoza kod 25 bolesnika odnosno imunološki uzrokovan tireoiditis kod 2 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n=462), imunološki uzrokovana hipotireoza javila se kod 46 (10,0%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 85 dana (raspon: 26 - 763 dana). Jedan je bolesnik primao visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Svi su bolesnici morali primati drugu terapiju, uključujući hormonsku nadomjesnu terapiju. Nuspojava se povukla kod 6 bolesnika. Kod 4 je bolesnika imunološki uzrokovanoj hipotireozii prethodila imunološki uzrokovana hipertireoza.

Imunološki uzrokovana hipertireoza

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom (n=2280), imunološki uzrokovana hipertireoza javila se kod 62 (2,7%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 5 (0,2%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 33 dana (raspon: 4 - 176 dana). Osamnaest (18) bolesnika bilo je liječeno sistemskim kortikosteroidima, a 11 od tih 18 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Pedeset i tri (53) bolesnika morala su primati drugu terapiju (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijevih kanala ili beta-blokator). Jedan je bolesnik prekinuo liječenje zbog hipertireoze. Nuspojava se povukla kod 47 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n=462), imunološki uzrokovana hipertireoza javila se kod 21 (4,5%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (0,2%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 30 dana (raspon: 13 - 60 dana). Četiri bolesnika bila su liječena sistemskim kortikosteroidima i sva su četiri primala visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Dvadeset (20) bolesnika moralo je primati drugu terapiju (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijevih kanala ili beta-blokator). Jedan je bolesnik prekinuo liječenje zbog hipertireoze. Nuspojava se povukla kod 17 bolesnika.

Imunološki uzrokovana tireoiditis

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom (n=2280), imunološki uzrokovana tireoiditis javio se kod 15 (0,7%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 57 dana (raspon: 22 - 141 dan). Pet bolesnika bilo je liječeno sistemskim kortikosteroidima, a 2 od tih 5 bolesnika primala su visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Trinaest (13) bolesnika moralo je primati drugu terapiju, uključujući hormonsku nadomjesnu terapiju, tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijevih kanala ili beta-blokator. Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog imunološki uzrokovane tireoiditisa. Nuspojava se povukla kod 5 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n=462), imunološki uzrokovana tireoiditis javio se kod 6 (1,3%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 56 dana (raspon: 7 - 84 dana). Dva bolesnika bila su liječena sistemskim kortikosteroidima, a 1 od ta 2 bolesnika primao je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Svi su bolesnici morali primati drugu terapiju, uključujući hormonsku nadomjesnu terapiju. Nuspojava se povukla kod 2 bolesnika.

Imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom (n=2280), imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda javila se kod 33 (1,4%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 16 (0,7%) bolesnika i događaj 4. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 105 dana (raspon: 20 - 428 dana). Trideset i dva (32) bolesnika bila su liječena sistemskim kortikosteroidima, a 10 od ta 32 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Liječenje je prekinuto kod 1 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 11 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n=462), imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda javila se kod 6 (1,3%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (0,2%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 64 dana (raspon: 43 - 504 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 1 od tih 6 bolesnika primao je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Nuspojava se povukla kod 2 bolesnika.

Imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom (n=2280), imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1 javila se kod 6 (0,3%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika i događaje 4. stupnja kod 2 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 58 dana (raspon: 7 - 220 dana). Svim je bolesnicima bio potreban inzulin. Liječenje je prekinuto kod 1 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 1 bolesnika.

Imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1 zabilježena je manje često kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom u ispitivanjima koja nisu obuhvaćena objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a.

Imunološki uzrokovana hipofizitis/hipopituitarizam

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom (n=2280), imunološki uzrokovana hipofizitis/hipopituitarizam javio se kod 16 (0,7%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 8 (0,4%) bolesnika. Medijan vremena do

nastupa događaja iznosio je 123 dana (raspon: 63 - 388 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 8 od 16 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Četiri bolesnika morala su primati i endokrinu terapiju. Liječenje je prekinuto kod 2 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 7 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n=462), imunološki uzrokovan hipofizitis/hipopituitarizam javio se kod 5 (1,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa događaja iznosio je 149 dana (raspon: 27 - 242 dana). Četiri su bolesnika bila liječena sistemskim kortikosteroidima, a 1 od ta 4 bolesnika primao je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Tri su bolesnika morala primati i endokrinu terapiju. Nuspojave su se povukle kod 2 bolesnika.

Imunološki uzrokovan nefritis

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom (n=2280), imunološki uzrokovan nefritis javio se kod 9 (0,4%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 79 dana (raspon: 39 - 183 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 7 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Liječenje je prekinuto kod 3 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 5 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n=462), imunološki uzrokovan nefritis javio se kod 4 (0,9%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 2 (0,4%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 53 dana (raspon: 26 - 242 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 3 od ta 4 bolesnika primala su visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Liječenje je prekinuto kod 2 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 3 bolesnika.

Imunološki uzrokovan osip

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom (n=2280), imunološki uzrokovan osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid) javili su se kod 112 (4,9%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 17 (0,7%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 35 dana (raspon: 1 - 778 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 57 od 112 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Liječenje je prekinuto kod 10 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 65 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n=462), imunološki uzrokovan osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid) javili su se kod 26 (5,6%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 9 (1,9%) bolesnika i događaj 4. stupnja kod 1 (0,2%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 25 dana (raspon: 2 - 933 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 14 od tih 26 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Jedan je bolesnik primao druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 3 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 19 bolesnika.

Reakcije na infuziju

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom (n=2280), reakcije na infuziju javile su se kod 45 (2,0%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 2 (< 0,1%) bolesnika. Nije bilo događaja 4. ni 5. stupnja.

Odstupanja u laboratorijskim nalazima

Među bolesnicima liječenima tremelimumabom u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini u ispitivanju POSEIDON (n=330) udio bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja odstupanja u laboratorijskim nalazima do 3. ili 4. stupnja u odnosu na početnu vrijednost

bio je sljedeći: 6,2% za povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 5,2% za povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, 4,0% za povišene vrijednosti kreatinina u krvi, 9,4% za povišene vrijednosti amilaze i 13,6% za povišene vrijednosti lipaze. Udio bolesnika kod kojih je početna vrijednost TSH \leq GGN porasla na razinu $>$ GGN iznosio je 24,8%, dok je udio onih kod kojih je početna vrijednost TSH \geq DGN pala na razinu $<$ DGN iznosio 32,9%.

Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, ovaj lijek može imati imunogene učinke. Imunogenost tremelimumaba temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima kod 2075 bolesnika liječenih tremelimumabom u dozi od 75 mg ili 1 mg/kg kod kojih se mogla provesti ocjena prisutnosti protutijela na lijek. Dvjesto pedeset i dva (252) bolesnika (12,1%) bila su pozitivna na protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja. Neutralizirajuća protutijela na tremelimumab pronađena su kod 10,0% (208/2075) bolesnika. Prisutnost protutijela na lijek nije utjecala na farmakokinetiku tremelimumaba i nije imala primjetnog učinka na sigurnost.

Od 182 bolesnika koja su u ispitivanju HIMALAYA primila tremelimumab u jednokratnoj dozi od 300 mg u kombinaciji s durvalumabom i kod kojih se mogla provesti ocjena prisutnosti protutijela na tremelimumab, 20 (11,0%) bolesnika bilo je pozitivno na protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja. Neutralizirajuća protutijela na tremelimumab pronađena su kod 4,4% (8/182) bolesnika. Prisutnost protutijela na lijek nije imala primjetnog učinka na farmakokinetiku ni sigurnost.

Od 278 bolesnika koji su u ispitivanju POSEIDON primali tremelimumab u dozi od 75 mg u kombinaciji s durvalumabom u dozi od 1500 mg svaka 3 tjedna i kemoterapijom utemeljenom na platini i kod kojih se mogla provesti ocjena prisutnosti protutijela na lijek, 38 (13,7%) bolesnika bilo je pozitivno na protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja. Neutralizirajuća protutijela na tremelimumab pronađena su kod 11,2% (31/278) bolesnika. Prisutnost protutijela na lijek nije imala primjetnog učinka na farmakokinetiku ni sigurnost.

Starije osobe

Podaci o bolesnicima s HCC-om u dobi od 75 ili više godina su ograničeni.

Među bolesnicima koji su u ispitivanju POSEIDON primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini prijavljene su određene razlike u sigurnosti između starijih (\geq 65 godina) i mlađih bolesnika. Podaci o sigurnosti kod bolesnika u dobi od 75 ili više godina ograničeni su na ukupno 74 bolesnika. Učestalost ozbiljnih nuspojava i prekida primjene bilo kojeg od ispitivanih lijekova zbog nuspojava bila je veća kod 35 bolesnika u dobi od 75 ili više godina koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini (45,7% odnosno 28,6%) nego kod 39 bolesnika u dobi od 75 ili više godina koji su primali samo kemoterapiju utemeljenu na platini (35,9% odnosno 20,5%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju tremelimumabom. U slučaju predoziranja potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Druga monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka. ATK oznaka: L01FX20

Mehanizam djelovanja

Antigen 4 povezan s citotoksičnim T-limfocitima (engl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen*, CTLA-4) pretežno se eksplicira na površini T-limfocita. Interakcija između CTLA-4 i njegovih liganda, CD80 i CD86, ograničava aktivaciju izvršnih T-stanica putem nekoliko potencijalnih mehanizama, no prvenstveno ograničavanjem kostimulacijske signalizacije putem CD28.

Tremelimumab je selektivno, potpuno ljudsko IgG2 protutijelo koje blokira interakciju između CTLA-4 i liganda CD80 i CD86 te tako pospješuje aktivaciju i proliferaciju T-stanica, što dovodi do veće raznolikosti T-stanica i pojačane protutumorske aktivnosti.

Primjena inhibitora CTLA-4 tremelimumaba u kombinaciji s inhibitorom PD-L1 durvalumabom poboljšava protutumorski odgovor kod metastatskog raka pluća nemalih stanica i hepatocelularnog karcinoma.

Klinička djelotvornost

HCC – ispitivanje HIMALAYA

Djelotvornost lijeka IMJUDO u jednokratnoj dozi od 300 mg u kombinaciji s durvalumabom ocjenjivala se u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju pod nazivom HIMALAYA, provedenom kod bolesnika s potvrđenim neresektabilnim HCC-om koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za HCC. Ispitivanje je obuhvatilo bolesnike koji su imali bolest stadija C ili B prema BCLC (engl. *Barcelona Clinic Liver Cancer*) klasifikaciji (nepogodne za lokoregionalnu terapiju) i stadij A prema Child-Pugh klasifikaciji.

U ispitivanju nisu sudjelovali bolesnici s trenutno prisutnim moždanim metastazama ili moždanim metastazama u anamnezi, istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B i hepatitisa C, aktivnim ili prethodno dokumentiranim gastrointestinalnim krvarenjem u proteklih 12 mjeseci, ascitesom koji je zahtijevao nefarmakološku intervenciju u proteklih 6 mjeseci, jetrenom encefalopatijom unutar 12 mjeseci prije početka liječenja te aktivnim ili prethodno dokumentiranim autoimunim ili upalnim poremećajima.

U ispitivanju su mogli sudjelovati i bolesnici s varikozitetima jednjaka, osim onih s aktivnim ili prethodno dokumentiranim gastrointestinalnim krvarenjem unutar 12 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje.

Randomizacija je bila stratificirana prema makrovaskularnoj invaziji (MVI) (da ili ne), etiologiji jetrene bolesti (potvrđen virus hepatitisa B, potvrđen virus hepatitisa C ili drugo) i funkcionalnom ECOG statusu (0 ili 1). U ispitivanju HIMALAYA 1171 bolesnik randomiziran je u omjeru 1:1:1 za primanje jedne od sljedećih terapija:

- durvalumab u dozi od 1500 mg svaka 4 tjedna
- IMJUDO u jednokratnoj dozi od 300 mg + durvalumab u dozi od 1500 mg, a zatim durvalumab u dozi od 1500 mg svaka 4 tjedna
- sorafenib u dozi od 400 mg dvaput na dan

Ocjene tumora provodile su se svakih 8 tjedana tijekom prvih 12 mjeseci, a zatim svakih 12 tjedana. Preživljenje se ocjenjivalo svaki mjesec tijekom prva 3 mjeseca nakon prekida liječenja, a zatim svaka 2 mjeseca.

Primarna mjera ishoda bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) uz IMJUDO u jednokratnoj dozi od 300 mg u kombinaciji s durvalumabom u usporedbi sa sorafenibom. Sekundarne mjere ishoda uključivale su preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) prema ocjeni ispitivača i trajanje odgovora prema verziji 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST).

Demografske značajke i početne značajke bolesti bile su dobro ujednačene među ispitivanim skupinama. Početne demografske značajke cjelokupne ispitivane populacije bile su sljedeće: muškarci (83,7%), dob < 65 godina (50,4%), bijelci (44,6%), Azijci (50,7%), crnci ili Afroamerikanci (1,7%), ostali (2,3%), funkcionalni ECOG status 0 (62,6%), Child-Pugh stadij A (99,5%), makrovaskularna invazija (25,2%), proširenost izvan jetre (53,4%), početna vrijednost alfa-fetoproteina (AFP) < 400 ng/ml (63,7%), početna vrijednost AFP-a ≥ 400 ng/ml (34,5%), virusna etiologija: hepatitis B (30,6%), hepatitis C (27,2%), bez zaraze (42,2%), podaci o ekspresiji PD-L1 pogodni za ocjenu (86,3%), postotak tumorskih stanica s membranskim obojenjem PD-L1 (engl. *PD-L1 Tumor Area Positivity*, PD-L1 TAP) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) (utvrđeno testom Ventana PD-L1 [SP263]).

Rezultati su prikazani u Tablici 4 i na Slici 1.

Tablica 4. Rezultati za djelotvornost uz IMJUDO 300 mg u kombinaciji s durvalumabom u odnosu na sorafenib u ispitivanju HIMALAYA

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n= 393)	Sorafenib (n= 389)
Trajanje praćenja		
Medijan praćenja (mjeseci) ^a	33,2	32,2
OS		
Broj smrtnih slučajeva (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Medijan OS-a (mjeseci) (95% CI)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)
HR (95% CI)	0,78 (0,66; 0,92)	
p-vrijednost ^b	0,0035	
PFS		
Broj događaja (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)
HR (95% CI)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
ORR n (%)^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Potpun odgovor, n (%)	12 (3,1)	0
Djelomičan odgovor, n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
Trajanje odgovora		
Medijan trajanja odgovora (mjeseci)	22,3	18,4

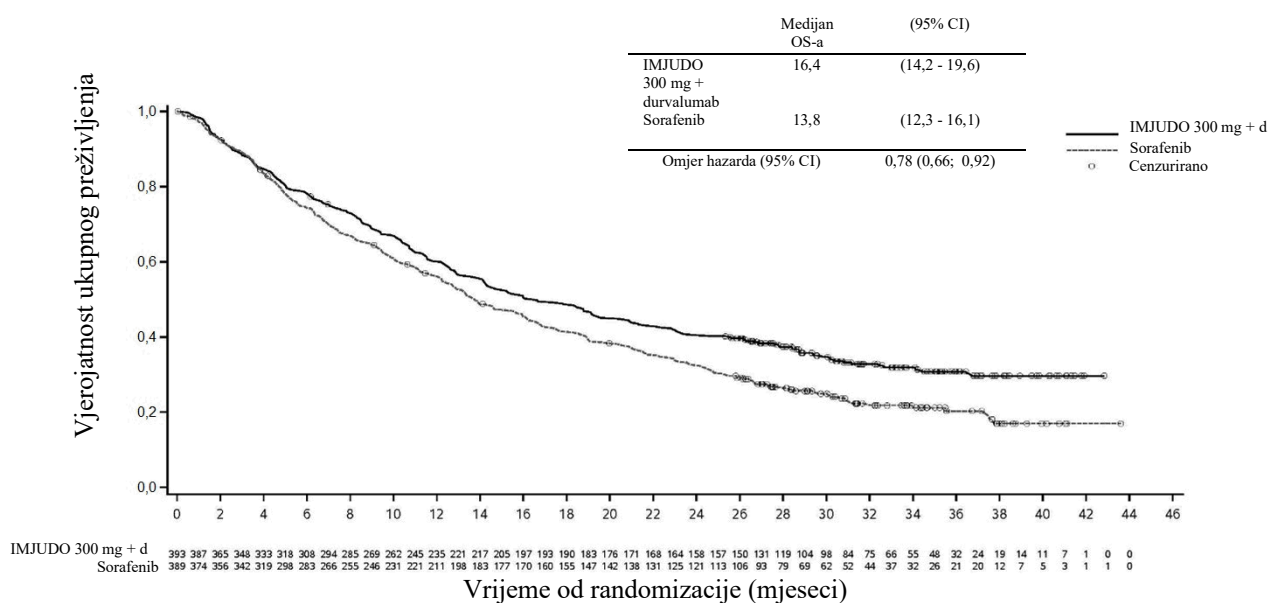
^a Izračunato obrnutom Kaplan-Meierovom metodom (obrnut je indikator cenzuriranja).

^b Granična vrijednost za utvrđivanje statističke značajnosti uz IMJUDO 300 mg + durvalumab u odnosu na sorafenib iznosila je 0,0398, a određena je na temelju Lan DeMetsove funkcije raspodjele alfa pogreške uz granicu O'Brien Flemingova tipa i stvaran broj opaženih slučajeva (Lan i DeMets, 1983.).

^c Potvrđen potpuni odgovor.

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja OS-a



NSCLC – ispitivanje POSEIDON

POSEIDON je bilo ispitivanje dizajnirano da bi se ocijenila djelotvornost durvalumaba primijenjenog s lijekom IMJUDO ili bez njega u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini. POSEIDON je bilo randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje provedeno kod 1013 bolesnika s metastatskim NSCLC-om čiji tumori nisu imali senzibilizirajuće mutacije receptora epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) ni genomske promjene u kinazi anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK). U ispitivanje su se mogli uključiti bolesnici s histološki ili citološki dokumentiranim metastatskim NSCLC-om. Bolesnici prethodno nisu primali kemoterapiju ni bilo koju drugu sistemsku terapiju za metastatski NSCLC. Prije randomizacije bolesnicima je testom Ventana PD-L1 (SP263) potvrđen status tumorske ekspresije PD-L1. Bolesnici su pri uključivanju u ispitivanje imali funkcionalni status 0 ili 1 prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO)/organizacije ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*).

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali aktivnu ili prethodno dokumentiranu autoimunu bolest, aktivne i/ili neliječene moždane metastaze, imunodeficienciju u anamnezi, stanja koja su zahtijevala sistemsku imunosupresiju unutar 14 dana prije početka liječenja lijekom IMJUDO ili durvalumabom, uz izuzetak fiziološke doze sistemskih kortikosteroida, aktivnu tuberkulozu ili hepatitis B ili C ili HIV infekciju, kao ni bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 30 dana prije ili nakon početka liječenja lijekom IMJUDO i/ili durvalumabom (vidjeti dio 4.4).

Randomizacija je bila stratificirana prema ekspresiji PD-L1 u tumorskim stanicama (engl. *tumour cells*, TC) ($TC \geq 50\%$ naspram $TC < 50\%$), stadiju bolesti (stadij IVA naspram stadija IVB prema 8. izdanju kriterija Američkog povjerenstva za rak) i histološkom tipu (neplanocelularni naspram planocelularnog).

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 za primanje jedne od sljedećih terapija:

- Skupina 1: IMJUDO 75 mg u kombinaciji s durvalumabom 1500 mg i kemoterapijom utemeljenom na platini svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa, a zatim durvalumab 1500 mg svaka 4 tjedna u monoterapiji. Peta doza lijeka IMJUDO od 75 mg primjenjivala se u 16. tjednu, zajedno sa 6. dozom durvalumaba.
- Skupina 2: Durvalumab 1500 mg i kemoterapija utemeljena na platini svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa, a zatim durvalumab 1500 mg svaka 4 tjedna u monoterapiji.

- Skupina 3: Kemoterapija utemeljena na platini svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa. Bolesnici su mogli primiti 2 dodatna ciklusa (ukupno 6 ciklusa nakon randomizacije) ako je to bilo klinički indicirano prema ocjeni ispitivača.

Bolesnici su primali jedan od sljedećih kemoterapijskih protokola utemeljenih na platini:

- Neplanocelularni NSCLC
 - Pemetreksed 500 mg/m² plus karboplatin AUC 5-6 mg/ml/min ili cisplatin 75 mg/m² svaka 3 tjedna. Osim u slučajevima kad je to bilo kontraindicirano prema ocjeni ispitivača, mogla se primjenjivati terapija održavanja pemetreksedom.
- Planocelularni NSCLC
 - Gemcitabin 1000 ili 1250 mg/m² 1. i 8. dana plus cisplatin 75 mg/m² ili karboplatin AUC 5-6 mg/ml/min 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa.
- Neplanocelularni ili planocelularni NSCLC
 - Nab-paklitaksel 100 mg/m² 1., 8. i 15. dana plus karboplatin AUC 5-6 mg/ml/min 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa.

IMJUDO se primjenjivao u najviše 5 doza, osim u slučaju progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Durvalumab i terapija održavanja pemetreksedom ovisno o histološkim značajkama bolesti (kad je to bilo primjenjivo) nastavili su se primjenjivati do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Ocjene tumora provodile su se u 6. i 12. tjednu nakon randomizacije, a zatim svakih 8 tjedana do potvrđene objektivne progresije bolesti. Preživljenje se ocjenjivalo svaka 2 mjeseca nakon prekida liječenja.

Dvije primarne mjere ishoda u ovom ispitivanju bile su preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljenje (OS) uz durvalumab + kemoterapiju utemeljenu na platini (skupina 2) u odnosu na samo kemoterapiju utemeljenu na platini (skupina 3). Ključne sekundarne mjere ishoda u ovom ispitivanju bile su PFS i OS uz IMJUDO + durvalumab + kemoterapiju utemeljenu na platini (skupina 1) u odnosu na samo kemoterapiju utemeljenu na platini (skupina 3). Sekundarne mjere ishoda uključivale su stopu objektivnog odgovora (ORR) i trajanje odgovora. PFS, ORR i trajanje odgovora ocjenjivalo je zaslijepljeno neovisno središnje ocjenjivačko povjerenstvo (engl. *Blinded Independent Central Review, BICR*) prema verziji 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*).

Demografske značajke i početne značajke bolesti bile su dobro ujednačene među ispitivanim skupinama. Početne demografske značajke cjelokupne ispitivane populacije bile su sljedeće: muškarci (76,0%), dob ≥ 65 godina (47,1%), dob ≥ 75 godina (11,3%), medijan dobi 64 godine (raspon: 27 - 87 godina), bijelci (55,9%), Azijci (34,6%), crnci ili Afroamerikanci (2,0%), ostali (7,6%), bolesnici koji nisu bili hispanoameričkog ni latinoameričkog podrijetla (84,2%), aktivni ili bivši pušači (78,0%), funkcionalni SZO/ECOG status 0 (33,4%), funkcionalni SZO/ECOG status 1 (66,5%). Značajke bolesti bile su sljedeće: stadij IVA (50,0%), stadij IVB (49,6%), histološki planocelularna bolest (36,9%), histološki neplanocelularna bolest (62,9%), moždane metastaze (10,5%), ekspresija PD-L1 na ≥ 50% tumorskih stanica (28,8%), ekspresija PD-L1 na < 50% tumorskih stanica (71,1%).

U ispitivanju je utvrđeno statistički značajno poboljšanje OS-a uz IMJUDO + durvalumab + kemoterapiju utemeljenu na platini (skupina 1) u odnosu na samo kemoterapiju utemeljenu na platini (skupina 3). IMJUDO + durvalumab + kemoterapija utemeljena na platini statistički su značajno poboljšali PFS u odnosu na samo kemoterapiju utemeljenu na platini. Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u nastavku.

Tablica 5. Rezultati za djelotvornost u ispitivanju POSEIDON

	Skupina 1: IMJUDO + durvalumab + kemoterapija utemeljena na platini (n=338)	Skupina 3: Kemoterapija utemeljena na platini (n=337)
OS^a		
Broj smrtnih slučajeva (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medijan OS-a (mjeseci) (95% CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95% CI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-vrijednost ^c	0,00304	
PFS^a		
Broj događaja (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95% CI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-vrijednost ^c	0,00031	
ORR, n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Potpun odgovor, n (%)	2 (0,6)	0
Djelomičan odgovor, n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95% CI)^{d,e}	9,5 (7,2; ND)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analiza PFS-a provedena na završni datum prikupljanja podataka 24. srpnja 2019. godine (medijan praćenja od 10,15 mjeseci). Analiza OS-a provedena na završni datum prikupljanja podataka 12. ožujka 2021. godine (medijan praćenja od 34,86 mjeseci). Granične vrijednosti za utvrđivanje djelotvornosti (skupina 1 u odnosu na skupinu 3: PFS: 0,00735; OS: 0,00797; 2-strani test) određene su na temelju Lan-DeMetsove funkcije raspodjele alfa pogreške, koja približno odgovara O'Brien-Flemingovu pristupu. PFS je ocjenjivao BICR na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija.

^b Vrijednosti HR dobivene su primjenom Coxova modela proporcionalnih hazarda stratificiranog prema ekspresiji PD-L1, histološkim značajkama i stadiju bolesti.

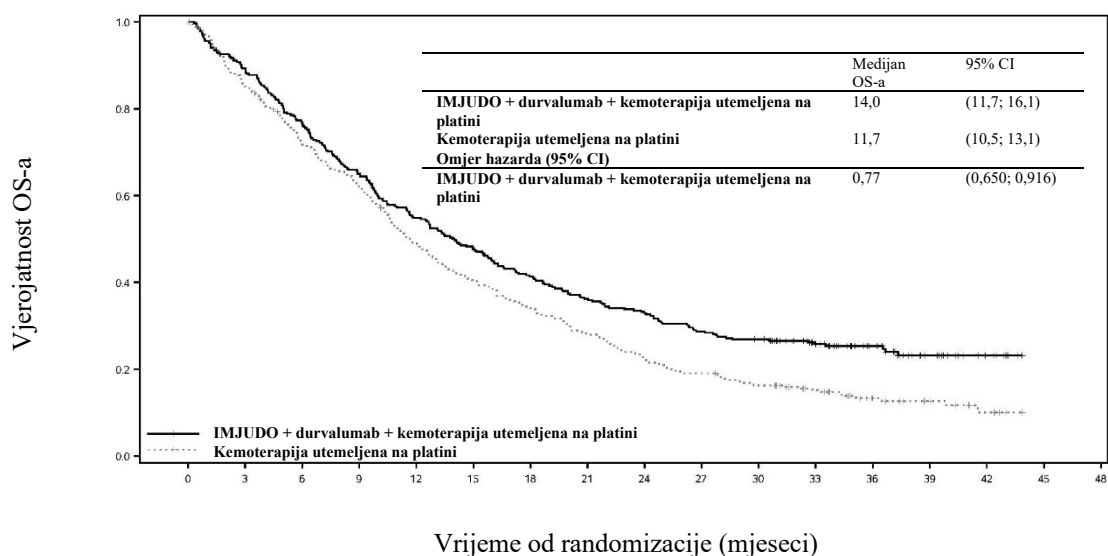
^c 2-strana p-vrijednost temelji se na log-rang testu stratificiranom prema ekspresiji PD-L1, histološkim značajkama i stadiju bolesti.

^d Potvrđen objektivni odgovor.

^e *Post-hoc* analiza

ND = nije dosegnuto; CI = interval pouzdanosti

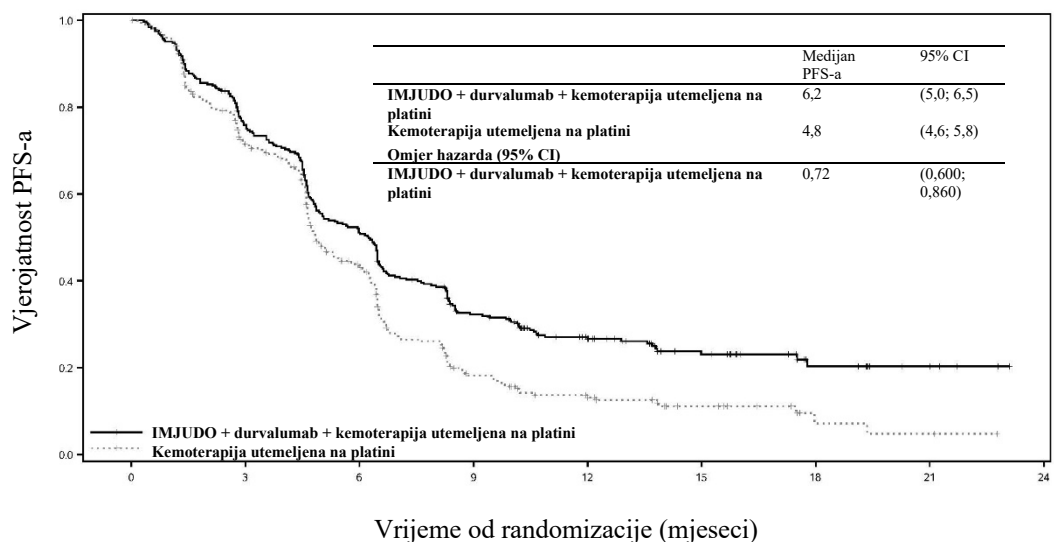
Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja OS-a



Broj bolesnika pod rizikom

Mjesec	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO + durvalumab + kemoterapija utemeljena na platini	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Kemoterapija utemeljena na platini	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Slika 3. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a

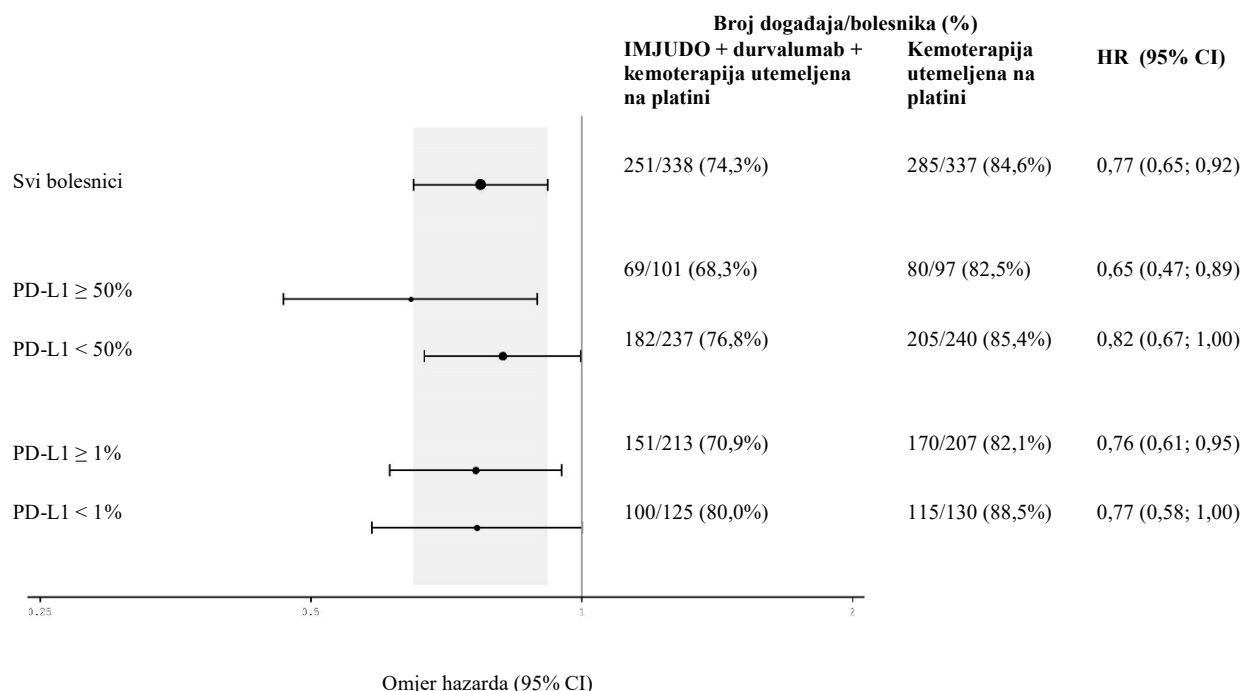


Broj bolesnika pod rizikom

Mjesec	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + kemoterapija utemeljena na platini	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Kemoterapija utemeljena na platini	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Na Slici 4 sažeto su prikazani rezultati za djelotvornost, tj. OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 u analizama unaprijed specificiranih podskupina.

Slika 4. Grafikon raspona pouzdanosti za OS prema ekspresiji PD-L1 uz IMJUDO + durvalumab + kemoterapiju utemeljenu na platini u odnosu na kemoterapiju utemeljenu na platini



Starija populacija

U ispitivanju POSEIDON ukupno je 75 bolesnika u dobi od ≥ 75 godina bilo uključeno u skupinu koja je primala IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini ($n=35$) ili u onu koja je primala samo kemoterapiju utemeljenu na platini ($n=40$). U toj je ispitivanoj podskupini uz IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini opažen eksploracijski omjer hazarda za OS od 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71) u odnosu na kemoterapiju utemeljenu na platini. Zbog eksploracijske prirode te analize podskupina ne mogu se donijeti nikakvi konačni zaključci, no preporučuje se oprez kad se razmatra primjena tog protokola kod starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Ispitivanje D419EC00001 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje provedeno radi utvrđivanja doze (engl. *dose finding*) i ocjene proširene primjene doze (engl. *dose expansion*), u kojem su se ispitivale sigurnost, preliminarna djelotvornost i farmakokinetika lijeka IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom i zatim monoterapije durvalumabom kod pedijatrijskih bolesnika s uznapredovalim zloćudnim solidnim tumorima (osim primarnih tumora u središnjem živčanom sustavu) kojima je bolest progredirala i za koje ne postoji standardno liječenje. Ispitivanje je obuhvatilo 50 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina koji su imali primarni tumor iz jedne od sljedećih kategorija: neuroblastom, solidni tumor i sarkom. Bolesnici su primali IMJUDO u dozi od 1 mg/kg u kombinaciji s durvalumabom u dozi od 20 mg/kg ili 30 mg/kg svaka 4 tjedna tijekom 4 ciklusa, a zatim durvalumab u monoterapiji svaka 4 tjedna. U fazi utvrđivanja doze, kombiniranoj terapiji lijekom IMJUDO i durvalumabom prethodio je jedan ciklus primjene durvalumaba u monoterapiji. Međutim, 8 bolesnika uključenih u ovu fazu prekinulo je liječenje prije primjene lijeka IMJUDO. Dakle, od 50 bolesnika uključenih u ispitivanje, njih 42 primala su IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom, a 8 samo durvalumab. U fazi proširene primjene doze prijavljen je ORR od 5,0% (1/20 bolesnika) među bolesnicima kod kojih se mogao ocijeniti odgovor. Nisu opaženi

novi sigurnosni signali u odnosu na poznate sigurnosne profile lijeka IMJUDO i durvalumab kod odraslih bolesnika. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika tremelimumaba ocjenjivala se kod primjene tremelimumaba u monoterapiji, u kombinaciji s durvalumabom i u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini.

Farmakokinetika tremelimumaba ispitivala se kod bolesnika koji su primali intravenske doze u rasponu od 75 mg do 750 mg ili 10 mg/kg jedanput svaka 4 tjedna ili svakih 12 tjedana u monoterapiji ili jednokratnu dozu od 300 mg. Farmakokinetička izloženost povećavala se proporcionalno dozi (linearna farmakokinetika) pri dozama ≥ 75 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon približno 12 tjedana. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila bolesnike (n = 1605) liječene tremelimumabom u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima u rasponu doza od ≥ 75 mg (ili 1 mg/kg) svaka 3 ili 4 tjedna, procijenjeni klirens tremelimumaba (CL) iznosio je 0,309 l/dan, a volumen distribucije (Vd) 6,33 l. Terminalni poluvijek iznosio je približno 14,2 dana. Primarni putovi eliminacije tremelimumaba su proteinski katabolizam putem retikuloendotelnog sustava ili dispozicija vezivanjem za ciljno mjesto.

Posebne populacije

Dob (18 - 87 godina), tjelesna težina (34 - 149 kg), spol, pozitivan status protutijela na lijek, razine albumina, razine LDH-a, razine kreatinina, vrsta tumora, rasa i ECOG/SZO status nisu klinički značajno utjecali na farmakokinetiku tremelimumaba.

Oštećenje funkcije bubrega

Blago (klirens kreatinina [CrCl]: 60 - 89 ml/min) i umjereno (CrCl: 30 - 59 ml/min) oštećenje bubrežne funkcije nije klinički značajno utjecalo na farmakokinetiku tremelimumaba. Utjecaj teškog oštećenja bubrežne funkcije (CrCl: 15 - 29 ml/min) na farmakokinetiku tremelimumaba nije poznat; ne može se utvrditi postoji li potreba za prilagodbom doze. Međutim, budući da se klirens monoklonskih IgG protutijela ne odvija primarno putem bubrega, ne očekuje se da će promjena bubrežne funkcije utjecati na izloženost tremelimumabu.

Oštećenje funkcije jetre

Blago oštećenje jetrene funkcije (bilirubin \leq GGN i AST $>$ GGN ili bilirubin $>$ 1,0 - 1,5 \times GGN i bilo koja vrijednost AST-a) i umjereno oštećenje jetrene funkcije (bilirubin $>$ 1,5 - 3 \times GGN i bilo koja vrijednost AST-a) nisu klinički značajno utjecali na farmakokinetiku tremelimumaba. Utjecaj teškog oštećenja jetrene funkcije (bilirubin $>$ 3 \times GGN i bilo koja vrijednost AST-a) na farmakokinetiku tremelimumaba nije poznat; ne može se utvrditi postoji li potreba za prilagodbom doze. Međutim, budući da se klirens monoklonskih IgG protutijela ne odvija primarno putem jetre, ne očekuje se da će promjena jetrene funkcije utjecati na izloženost tremelimumabu.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom ocjenjivala se kod 50 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina u ispitivanju D419EC00001. Bolesnici su primali tremelimumab u dozi od 1 mg/kg u kombinaciji s durvalumabom u dozi od 20 mg/kg ili 30 mg/kg svaka 4 tjedna tijekom 4 ciklusa, a zatim durvalumab u monoterapiji svaka 4 tjedna. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, sistemska izloženost tremelimumabu kod pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine ≥ 35 kg liječenih tremelimumabom u dozi od 1 mg/kg svaka 4 tjedna bila je slična izloženosti kod odraslih osoba liječenih dozom od 1 mg/kg svaka 4 tjedna, dok je kod pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine $<$ 35 kg izloženost bila niža nego kod odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija kod životinja

U 6-mjesečnom ispitivanju kronične primjene provedenom na makaki majmunima liječenje tremelimumabom bilo je povezano s o dozi ovisnom incidencijom perzistentnog proljeva i kožnog osipa, krasta i otvorenih rana, koji su ograničavali dozu. Ti su klinički znakovi bili povezani i sa smanjenim tekom i tjelesnom težinom te otečenim perifernim limfnim čvorovima. Histopatološki nalazi u korelaciji s opaženim kliničkim znakovima uključivali su reverzibilnu kroničnu upalu slijepog crijeva i kolona, infiltraciju mononuklearnih stanica u koži i hiperplaziju limfoidnih tkiva.

O dozi ovisno povećanje incidencije i težine infiltracije mononuklearnih stanica, koja je u nekim slučajevima bila praćena upalom mononuklearnih stanica, opaženo je u žlijezdi slinovnici, gušterači (acinusu), štitnjači, doštitnoj žlijezdi, nadbubrežnim žlijezdama, srcu, jednjaku, jeziku, jetrenom periportalnom prostoru, skeletnim mišićima, prostati, maternici, hipofizi, oku (spojnici, izvanočnim mišićima) i moždanom koroidnom spletu. U ovom ispitivanju na životinjama kojima se primjenjivala najniža doza od 5 mg/kg tjedno nije utvrđena razina izloženosti pri kojoj nema štetnih učinaka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL), no umjereno visoka doza od 15 mg/kg tjedno smatrala se najvišom dozom koja nije uzrokovala tešku toksičnost (engl. *highest non-severely toxic dose*, HNSTD). Uz tu je dozu sigurnosna granica utemeljena na izloženosti bila 1,77-5,33 puta veća od klinički značajne izloženosti na temelju kliničkog režima doziranja koji je uključivao ili jednokratnu dozu od 300 mg ili dozu od 75 mg svaka tri tjedna.

Kancerogenost i mutagenost

Nisu se ocjenjivali kancerogeni ni genotoksični potencijal tremelimumaba.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza opažena je infiltracija mononuklearnih stanica u prostati i maternici. Budući da nisu provedena ispitivanja učinka tremelimumaba na plodnost životinja, značaj tih nalaza za plodnost nije poznat. U ispitivanjima utjecaja na reprodukciju primjena tremelimumaba skotnim ženkama makaki majmuna tijekom razdoblja organogeneze nije bila povezana s toksičnošću za majku ni učincima na gubitak ploda, tjelesnu težinu ploda ili vanjske, visceralne ili skeletne malformacije te težinu odabranih organa ploda.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
trehaloza dihidrat
dinatrijev edetat dihidrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine na temperaturi od 2°C do 8°C.

Razrijeđena otopina

Dokazane su kemijska i fizička stabilnost pripremljenog lijeka tijekom do 28 dana na temperaturi od 2°C do 8°C i do 48 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C) od trenutka pripreme.

S mikrobiološkog stanovišta, pripremljenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Razrijeđeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C ili dulje od 12 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C), osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Izostanak rasta mikroorganizama u pripremljenoj otopini za infuziju dokazan je tijekom razdoblja do 28 dana na temperaturi od 2°C do 8°C i do 48 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C) od trenutka pripreme.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

IMJUDO je dostupan u dvije veličine pakiranja:

- 1,25 ml koncentrata (ukupno 25 mg tremelimumaba) u staklenoj bočici (staklo tipa 1) s elastomernim čepom i aluminijskim prstenom s ljubičastim *flip-off* zatvaračem. Veličina pakiranja: 1 jednodozna bočica.
- 15 ml koncentrata (ukupno 300 mg tremelimumaba) u staklenoj bočici (staklo tipa 1) s elastomernim čepom i aluminijskim prstenom s tamnoplavim *flip-off* zatvaračem. Veličina pakiranja: 1 jednodozna bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema otopine

IMJUDO dolazi u jednodoznoj bočici i ne sadrži konzervanse, pa se za njegovu pripremu mora koristiti aseptična tehnika.

- Vizualno pregledajte lijek kako biste utvrdili sadrži li čestice i je li promijenio boju. IMJUDO je bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice. Nemojte tresti bočicu.
- Izvucite potreban volumen iz bočice(a) lijeka IMJUDO i prenesite ga u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%). Promiješajte razrijeđenu otopinu nježno je okrećući. Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 0,1 mg/ml i 10 mg/ml. Nemojte zamrzavati ni tresti otopinu.

- Potreban je oprez kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine.
- Nakon izvlačenja lijeka nemojte ponovno uvoditi iglu u bočicu.
- Bacite sav neupotrijebljen lijek koji je preostao u bočici.

Primjena

- Otopinu za infuziju primijenite intravenski tijekom 60 minuta kroz intravensku liniju koja ima ugrađen (engl. *in-line*) sterilni filter veličine pora 0,2 ili 0,22 mikrona i male sposobnosti vezanja proteina.
- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove istom infuzijskom linijom.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1713/001 bočica od 25 mg
EU/1/22/1713/002 bočica od 300 mg

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. veljače 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka IMJUDO na tržište u pojedinoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Ta dodatna mjera minimizacije rizika namijenjena je podizanju razine svijesti i pružanju informacija o simptomima imunološki uzrokovanih nuspojava.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je IMJUDO stavljen u promet svi liječnici za koje se očekuje da će koristiti IMJUDO imaju pristup/dobiju sljedeći materijal koji trebaju dati svojim bolesnicima:

- Karticu za bolesnika

Ključne poruke Kartice za bolesnika uključuju:

- upozorenje da se mogu javiti imunološki uzrokovane nuspojave koje mogu biti ozbiljne (napisano bolesniku razumljivim rječnikom)
- opis simptoma imunološki uzrokovanih nuspojava
- podsjetnik da se u slučaju pojave znakova i simptoma odmah jave zdravstvenom radniku
- mjesto predviđeno za kontaktne podatke liječnika koji je propisao lijek
- podsjetnik da karticu uvijek trebaju nositi sa sobom

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
tremelimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg tremelimumaba.
Jedna bočica od 1,25 ml koncentrata sadrži 25 mg tremelimumaba.
Jedna bočica od 15 ml koncentrata sadrži 300 mg tremelimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, trehaloza dihidrat, dinatrijev edetat dihidrat, polisorbitat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

25 mg/1,25 ml
300 mg/15 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenski
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1713/001 bočica od 25 mg

EU/1/22/1713/002 bočica od 300 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenaovođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

IMJUDO 20 mg/ml sterilni koncentrat
tremelimumab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

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

6. DRUGO

AstraZeneca

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju tremelimumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je IMJUDO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite IMJUDO
3. Kako ćete primiti IMJUDO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati IMJUDO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je IMJUDO i za što se koristi

IMJUDO je lijek za liječenje raka. Sadrži djelatnu tvar tremelimumab, jednu vrstu lijeka koja se zove *monoklonsko protutijelo*. Lijek je oblikovan tako da prepozna specifičnu ciljnu tvar u tijelu. IMJUDO djeluje tako da pomaže imunom sustavu u borbi protiv raka.

IMJUDO se u kombinaciji s durvalumabom koristi za liječenje jedne vrste raka jetre koji se zove uznapredovali ili neresektibilni hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*, HCC). Primjenjuje se kad se HCC:

- ne može ukloniti kirurškim zahvatom (neresektibilna bolest)
- možda proširio unutar jetre ili u druge dijelove tijela

IMJUDO se koristi za liječenje jedne vrste raka pluća, koji se zove uznapredovali rak pluća nemalih stanica, kod odraslih osoba. Primjenjuje se u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka (durvalumabom i kemoterapijom).

Budući da ćete IMJUDO primiti u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka, važno je da pročitate i uputu o lijeku za te druge lijekove. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego primite IMJUDO

Ne smijete primiti IMJUDO

ako ste alergični na tremelimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Obratite se svom liječniku ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite IMJUDO:

- ako imate autoimunu bolest (stanje kod kojega imunostani sustav tijela napada vlastite stanice)

- ako Vam je presađen organ
- ako imate plućnih ili dišnih tegoba
- ako imate jetrenih tegoba

Ako bi se bilo što od navedenoga moglo odnositi na Vas, **obratite se svom liječniku** prije nego primite IMJUDO.

Tijekom liječenja lijekom IMJUDO mogu se pojaviti neke **ozbiljne nuspojave**.

Liječnik će Vam možda dati druge lijekove koji sprječavaju pojavu težih komplikacija i pomažu ublažiti simptome. Liječnik će možda odgoditi primjenu sljedeće doze lijeka IMJUDO ili obustaviti liječenje lijekom IMJUDO. **Odmah recite liječniku** ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- razvoj ili pogoršanje kašlja; nedostatak zraka; bol u prsnom košu (to mogu biti znakovi upale **pluća**)
- mučninu ili povraćanje; smanjen osjećaj gladi; bol na desnoj strani trbuha; žutu boju kože ili bjeloočnica; omamljenost; tamnu mokraću ili povećanu sklonost krvarenju ili nastanku modrica (to mogu biti znakovi upale **jetre**)
- proljev ili učestalije pražnjenje crijeva nego inače; stolice koje su crne, katranaste ili ljepljive i koje sadrže krv ili sluz; jaku bol u trbuhu ili osjetljivost trbuha na dodir (to mogu biti znakovi upale **crijeva** ili puknuća crijeva)
- ubrzane otkucaje srca; izrazit umor; povećanje ili smanjenje tjelesne težine; omaglicu ili nesvjesticu; opadanje kose; osjećaj hladnoće; zatvor; glavobolje koje ne prolaze ili neuobičajene glavobolje (to mogu biti znakovi upale **žlijezda**, naročito štitnjače, nadbubrežnih žlijezda, hipofize ili gušterače)
- jači osjećaj gladi ili žeđi nego inače; učestalije mokrenje; visoke razine šećera u krvi; ubrzano i duboko disanje; smetenost; sladak zadah; sladak ili metalan okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja (to mogu biti znakovi **šećerne bolesti**)
- smanjenu količinu mokraće (to može biti znak upale **bubrega**)
- osip; svrbež; pojavu mjehurića na koži ili vrijedova u ustima ili na drugim vlažnim površinama (to mogu biti znakovi upale **kože**)
- bol u prsnom košu; nedostatak zraka; nepravilne otkucaje srca (to mogu biti znakovi upale **srčanog mišića**)
- bol ili slabost u mišićima ili brzo umaranje mišića (to mogu biti znakovi upale ili drugih tegoba s **mišićima**)
- zimicu ili drhtanje; svrbež ili osip; navale crvenila; nedostatak zraka ili piskanje pri disanju; omaglicu ili vrućicu (to mogu biti znakovi **reakcija na infuziju**)
- napadaje; ukočenost vrata; glavobolju; vrućicu; zimicu; povraćanje; osjetljivost očiju na svjetlost; smetenost i pospanost (to mogu biti znakovi upale **mozga** ili ovojnice koja obavija mozak i **kralježničnu moždinu**)
- bol; slabost i paralizu šaka, stopala ili ruku (to mogu biti znakovi upale **živaca**, Guillain-Barréova sindroma)
- bol u zglobovima, oticanje i/ili ukočenost zglobova (to mogu biti znakovi upale **zglobova**, imunološki uzrokovanog artritisa)
- crvenilo oka, bol u oku, osjetljivost na svjetlost i/ili promjene vida (to mogu biti znakovi i simptomi upale **oka**, uveitisa)
- krvarenje (iz nosa ili desni) i/ili nastanak modrica (to mogu biti znakovi **niskog broja krvnih pločica**)

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma.

Djeca i adolescenti

IMJUDO se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer se nije ispitivao u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i IMJUDO

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključujući biljne lijekove i lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Trudnoća i plodnost

Ovaj se lijek **ne preporučuje tijekom trudnoće**. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku. Ako ste žena koja može zatrudnjati, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom IMJUDO i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze tog lijeka.

Dojenje

Recite liječniku ako dojite. Nije poznato izlučuje li se IMJUDO u majčino mlijeko. Liječnik će Vam možda savjetovati da ne dojite tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon primjene posljednje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će IMJUDO utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ako se pojave nuspojave koje utječu na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja, budite oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

IMJUDO sadrži malu količinu natrija

IMJUDO sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako ćete primiti IMJUDO

IMJUDO ćete primiti u bolnici ili klinici pod nadzorom iskusnog liječnika. Liječnik će Vam dati IMJUDO ukapavanjem u venu (infuzijom) tijekom razdoblja od približno sat vremena.

Za liječenje raka jetre IMJUDO se primjenjuje u kombinaciji s durvalumabom.

Preporučena doza

- Ako Vaša tjelesna težina iznosi 40 kg ili više, jednokratno se primjenjuje jedna doza od 300 mg.
- Ako Vaša tjelesna težina iznosi manje od 40 kg, doza je 4 mg po kg tjelesne težine.

Kad IMJUDO primate u kombinaciji s durvalumabom za liječenje raka jetre, najprije ćete primiti IMJUDO, a zatim durvalumab.

Za liječenje raka pluća IMJUDO se primjenjuje u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom.

Preporučena doza:

- Ako Vaša tjelesna težina iznosi 34 kg ili više, doza je 75 mg svaka 3 tjedna.
- Ako Vaša tjelesna težina iznosi manje od 34 kg, doza je 1 mg po kg tjelesne težine svaka 3 tjedna.

Obično se primjenjuje ukupno 5 doza lijeka IMJUDO. Prve 4 doze primjenjuju se u 1., 4., 7. i 10. tjednu. Peta se doza obično primjenjuje 6 tjedana kasnije, u 16. tjednu. Vaš će liječnik odlučiti koliko točno ciklusa liječenja trebate primiti.

Kad IMJUDO primate u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom, najprije ćete primiti IMJUDO, zatim durvalumab, a nakon njega kemoterapiju.

Ako propustite termin za primjenu lijeka

Vrlo je važno je da ne propustite primiti dozu ovog lijeka. Ako propustite termin za primjenu lijeka, **odmah nazovite svog liječnika** i dogovorite novi termin.

Ako imate dodatnih pitanja o liječenju, obratite se svom liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Tijekom liječenja lijekom IMJUDO mogu se pojaviti neke ozbiljne nuspojave. Za detaljan popis tih nuspojava **pogledajte dio 2**.

Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava koje su prijavljene u kliničkom ispitivanju u kojem su bolesnici primali IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom.

Sljedeće nuspojave prijavljene su u kliničkim ispitivanjima provedenima kod bolesnika koji su primali IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjena aktivnost štitnjače, koja može izazvati umor ili povećanje tjelesne težine
- kašalj
- proljev
- bol u trbuhu
- odstupanja u nalazima pretraga za ocjenjivanje funkcije jetre (povišene razine aspartat aminotransferaze, povišene razine alanin aminotransferaze)
- kožni osip
- svrbež
- vrućica
- oticanje nogu (periferni edem)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija gornjih dišnih putova
- plućna infekcija (upala pluća)
- bolest nalik gripi
- infekcije zuba i mekih tkiva u usnoj šupljini
- prekomjerna aktivnost štitnjače, koja može izazvati ubrzane otkucaje srca ili smanjenje tjelesne težine
- upala štitnjače (tireoiditis)
- smanjeno lučenje hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde, što može izazvati umor
- upala pluća (pneumonitis)
- odstupanja u nalazima pretraga za ocjenjivanje funkcije gušterače
- upala crijeva (kolitis)
- upala gušterače (pankreatitis)
- upala jetre (hepatitis)
- upala kože
- noćno znojenje
- bol u mišićima (mialgija)
- odstupanja u nalazima pretraga za ocjenjivanje funkcije bubrega (povišene razine kreatinina u krvi)
- bolno mokrenje (dizurija)
- reakcija na infuziju lijeka, koja može uzrokovati vrućicu ili navale crvenila

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- gljivična infekcija u usnoj šupljini
- smanjena aktivnost hipofize; upala hipofize
- stanje kod kojega mišići postaju slabi i brzo se umaraju (mijastenija gravis)
- upala ovojnice oko kralježnične moždine i mozga (meningitis)
- upala srca (miokarditis)

- promuklost (disfonija)
- stvaranje ožiljaka na plućnom tkivu
- stvaranje mjehurića na koži
- upala mišića (miozitis)
- upala mišića i krvnih žila
- upala bubrega (nefritis), koja može dovesti do smanjene količine mokraće
- upala zglobova (imunološki uzrokovan artritis)

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- upala oka (uveitis)

Druge prijavljene nuspojave čija je učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- nizak broj krvnih pločica praćen znakovima prekomjernog krvarenja i nastanka modrica (imuna trombocitopenija)
- insipidni dijabetes
- šećerna bolest tipa 1
- upala živaca (Guillain-Barréov sindrom)
- upala mozga (encefalitis)
- puknuće crijeva (perforacija crijeva)
- upala mokraćnog mjehura (cistitis). Znakovi i simptomi mogu uključivati učestalo i/ili bolno mokrenje, nagon na mokrenje, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem dijelu trbuha.

Sljedeće nuspojave prijavljene su u kliničkim ispitivanjima provedenima kod bolesnika koji su primali IMJUDO u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije gornjih dišnih putova
- plućna infekcija (upala pluća)
- nizak broj crvenih krvnih stanica
- nizak broj bijelih krvnih stanica
- nizak broj krvnih pločica
- smanjena aktivnost štitnjače, koja može izazvati umor ili povećanje tjelesne težine
- smanjen tek
- kašalj
- mučnina
- proljev
- povraćanje
- zatvor
- odstupanja u nalazima pretraga za ocjenjivanje funkcije jetre (povišene razine aspartat aminotransferaze, povišene razine alanin aminotransferaze)
- opadanje kose
- kožni osip
- svrbež
- bol u zglobovima (artralgija)
- umor ili slabost
- vrućica

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bolest nalik gripi
- gljivična infekcija u usnoj šupljini
- nizak broj bijelih krvnih stanica praćen znakovima vrućice
- nizak broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i krvnih pločica (pancitopenija)
- prekomjerna aktivnost štitnjače, koja može izazvati ubrzane otkucaje srca ili smanjenje tjelesne težine

- snižene razine hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde, što može izazvati umor
- smanjena aktivnost hipofize; upala hipofize
- upala štitnjače (tireoiditis)
- upala živaca, koja može izazvati utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol u rukama i nogama (periferna neuropatija)
- upala pluća (pneumonitis)
- promuklost (disfonija)
- upala usta ili usana
- odstupanja u nalazima pretraga za ocjenjivanje funkcije gušterače
- bol u trbuhu
- upala crijeva (kolitis)
- upala gušterače (pankreatitis)
- upala jetre koja može uzrokovati mučninu ili smanjen osjećaj gladi (hepatitis)
- bol u mišićima (mialgija)
- odstupanja u nalazima pretraga za ocjenjivanje funkcije bubrega (povišene razine kreatinina u krvi)
- bolno mokrenje (dizurija)
- oticanje nogu (periferni edem)
- reakcija na infuziju lijeka, koja može uzrokovati vrućicu ili navale crvenila

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- infekcije zuba i mekih tkiva u usnoj šupljini
- nizak broj krvnih pločica praćen znakovima prekomjernog krvarenja i nastanka modrica (imuna trombocitopenija)
- insipidni dijabetes
- šećerna bolest tipa 1
- upala mozga (encefalitis)
- upala srca (miokarditis)
- nastanak ožiljaka na plućnom tkivu
- stvaranje mjehurića na koži
- noćno znojenje
- upala kože
- upala mišića (miozitis)
- upala mišića i krvnih žila
- upala bubrega (nefritis), koja može smanjiti količinu mokraće
- upala mokraćnog mjehura (cistitis). Znakovi i simptomi mogu uključivati često i/ili bolno mokrenje, nagon na mokrenje, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem dijelu trbuha
- upala oka (uveitis)
- upala zglobova (imunološki uzrokovan artritis)

Druge prijavljene nuspojave čija je učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- stanje kod kojega mišići postaju slabi i brzo se umaraju (mijastenija gravis)
- upala živaca (Guillain-Barréov sindrom)
- upala ovojnice oko kralježnične moždine i mozga (meningitis)
- puknuće crijeva (perforacija crijeva)

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, **potrebno je obavijestiti liječnika**. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati IMJUDO

IMJUDO ćete primiti u bolnici ili klinici, a za njegovo će čuvanje biti odgovoran zdravstveni radnik.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se ne smije primijeniti ako je mutan, ako je promijenio boju ili ako sadrži vidljive čestice.

Preostala neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što IMJUDO sadrži

Djelatna tvar je tremelimumab.

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 20 mg tremelimumaba.

Jedna bočica sadrži ili 300 mg tremelimumaba u 15 ml koncentrata ili 25 mg tremelimumaba u 1,25 ml koncentrata.

Drugi sastojci su: histidin, histidinklorid hidrat, trehaloza dihidrat, dinatrijev edetat dihidrat (pogledajte odlomak „IMJUDO sadrži malu količinu natrija“ u dijelu 2.), polisorbit 80 i voda za injekcije.

Kako IMJUDO izgleda i sadržaj pakiranja

IMJUDO koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) je bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina koja ne sadrži konzervanse ni vidljive čestice.

Dostupan je u pakiranjima koja sadrže 1 staklenu bočicu s 1,25 ml koncentrata ili 1 staklenu bočicu s 15 ml koncentrata.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema i primjena infuzije:

- Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li čestice i jesu li promijenili boju. Koncentrat je bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina koja ne sadrži vidljive čestice. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice.
- Nemojte tresti bočicu.
- Izvucite željeni volumen koncentrata iz bočice(a) i prenesite ga u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%) da biste dobili razrijeđenu otopinu čija se konačna koncentracija kreće u rasponu od 0,1 do 10 mg/ml. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježno je okrećući.
- Lijek primijenite odmah nakon razrjeđivanja. Razrijeđena otopina ne smije se zamrznuti. Ako se ne primijeni odmah, ukupno vrijeme od probijanja čepa bočice do početka primjene ne smije biti dulje od 24 sata ako se lijek čuva na temperaturi od 2°C do 8°C odnosno dulje od 12 sati ako se čuva na sobnoj temperaturi (do 25°C). Ako se vrećica za intravensku infuziju čuva u hladnjaku, mora se pričekati da se prije primjene ugrije na sobnu temperaturu. Otopinu za infuziju primijenite intravenski tijekom razdoblja od 1 sata koristeći ugrađen (engl. *in-line*) sterilni filter veličine pora 0,2 ili 0,22 mikrona koji ima malu sposobnost vezanja proteina.
- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove istom infuzijskom linijom.
- IMJUDO je namijenjen za primjenu samo jedne doze. Bacite sav neupotrijebljen lijek koji je preostao u bočici.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za tremelimumab, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke iz kliničkih ispitivanja, literature i spontanijih prijava, kao i vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom i uveitisa i artritisa barem razumna mogućnost. Zaključak je PRAC-a da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže tremelimumab treba izmijeniti u skladu s time.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za tremelimumab, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) tremelimumab nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.