I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

IMJUDO 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum oldatos infúzióhoz 20 mg tremelimumabot tartalmaz milliliterenként.
25 mg tremelimumabot tartalmaz 1,25 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
300 mg tremelimumabot tartalmaz 15 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A tremelimumab egy humán anti-citotoxikus T-lymphocyta antigén 4 (CTLA-4) immunglobulin G2 IgG2a monoklonális antitest, amit rekombináns DNS-technológiával, rágcsáló myeloma sejtekben állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga, látható részecskéktől mentes vagy gyakorlatilag mentes oldat. Az oldat pH-ja megközelítőleg 5,5 és az ozmolaritása körülbelül 285 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az IMJUDO durvalumabbal kombinálva elsővonalbeli kezelésként javallott felnőtteknél előrehaladott vagy nem reszekálható hepatocellularis carcinoma (HCC) kezelésére.

Az IMJUDO durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinálva olyan metasztatikus, nem kissejtes tüdőcarcinonomában (NSCLC) szenvedő felnőttek elsővonalbeli kezelésére javallott, akiknek daganata nem hordoz szenzibilizáló epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) mutációt vagy anaplasztikus-limfóma-kináz- (ALK) pozitív mutációt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganatos megbetegedések kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

<u>Adagolás</u>

Az IMJUDO javasolt adagját az 1. táblázat tartalmazza. Az IMJUDO-t intravénás infúzió formájában, 1 óra alatt kell beadni.

Amennyiben az IMJUDO-t más terápiás készítményekkel kombinációban alkalmazzák, további információkra vonatkozóan olvassa el ezen terápiás készítmények alkalmazási előírását.

1. táblázat: Az IMJUDO javasolt adagja

Javallat	Az IMJUDO javasolt adagja	Terápia időtartama
Előrehaladott vagy nem reszekálható HCC	300 mg[a] IMJUDO egyszeri dózisban alkalmazva 1500 mg[a] durvalumabbal kombinációban az 1. kezelési ciklus 1. napján, ezt követően 4 hetente durvalumab-monoterápia.	A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig.
Metasztatikus NSCLC	<u>Platinaalapú kemoterápia időtartama alatt:</u> 1500 mg durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban 75 mg[b] 3 hetente (21 naponként) 4 cikluson (12 héten) keresztül. <u>Platinaalapú kemoterápia után:</u> 1500 mg durvalumab 4 hetente és pemetrexed fenntartó[c] kezelés szövettani eredmény alapján 4 hetente. Az ötödik 75 mg IMJUDO adagot [d,e] a 16. héten, a durvalumab 6. dózisával együtt kell beadni.	Legfeljebb 5 adag. A betegek 5 adagnál kevesebb, 1500 mg durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinált IMJUDO-kezelést is kaphatnak, ha betegségprogresszió vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás lép fel.

[a] Az IMJUDO esetében, 40 kg vagy kisebb testtömegű, HCC-ben szenvedő betegeknél, 4 mg/ttkg IMJUDO-nak megfelelő testtömegalapú adagolást kell alkalmazni, amíg a testtömeg meg nem haladja a 40 kg-ot. A durvalumab esetében, 30 kg vagy kisebb testtömegű betegeknél 20 mg/ttkg durvalumabnak megfelelő testtömegalapú adagolást kell alkalmazni, amíg a testtömeg meg nem haladja a 30 kg-ot.
[b] Az IMJUDO esetében, 34 kg vagy kisebb testtömegű, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeknél, 1 mg/ttkg IMJUDO-nak megfelelő testtömegalapú adagolást kell alkalmazni, amíg a testtömeg meg nem haladja a 34 kg-ot. A durvalumab esetében, 30 kg vagy kisebb testtömegű betegeknél 20 mg/ttkg durvalumabnak megfelelő testtömegalapú adagolást kell alkalmazni, amíg a testtömeg meg nem haladja a 30 kg-ot.
[c] A platinaalapú kemoterápia során pemetrexeddel és karboplatinnal/ciszplatinnal kombinált kezelésben részesülő nem laphámsejtes karcinómában szenvedő betegek esetében fontolja meg a pemetrexed fenntartó kezelést.
[d] Az adag(ok) későbbi beadása esetén az IMJUDO ötödik adagja a 16. hét után is beadható a durvalumabbal együtt.
[e] Ha a betegek kevesebb mint 4 ciklus platinaalapú kemoterápiát kapnak, a fennmaradó IMJUDO-ciklusokat (legfeljebb 5-öt) durvalumabbal együtt a platinaalapú kemoterápia utáni szakaszban kell beadni.

A durvalumabbal kombinációban beadott IMJUDO-kezelés során a dózis emelése vagy csökkentése nem javasolt. A kezelés felfüggesztése vagy a kezelés leállítása az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján szükségessé válhat.

Az immunmediált mellékhatások kezelésére vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat tartalmazza (lásd 4.4 pont, ami további kezelésre vonatkozó ajánlásokat, monitorozásra és kiértékelésre vonatkozó információkat tartalmaz). Ellenőrizze a durvalumab alkalmazási előírását is.

2. táblázat: A durvalumabbal kombinációban adott IMJUDO-kezelés módosítása

Mellékhatások	Súlyosság[a]	Terápia módosítása
Immunmediált pneumonitis/interstitialis tüdőbetegség	2. fokozatú	Kezelés felfüggesztése[b]
	3. vagy 4. fokozatú	Kezelés leállítása
Immunmediált hepatitis	GPT vagy GOT > 3 - ≤ 5 × ULN vagy az összbilirubin > 1,5 - ≤ 3 × ULN	Kezelés felfüggesztése[b]
	GPT vagy GOT > 5 - ≤ 10 × ULN	A durvalumab-kezelés felfüggesztése és az IMJUDO-kezelés leállítása (amelyik szükséges)
	Egyidejűleg a GPT vagy GOT > 3 × ULN és az összbilirubin > 2 × ULN[c]	Kezelés leállítása
	GPT vagy GOT > 10 × ULN vagy az összbilirubin > 3 × ULN	
Immunmediált hepatitis a HCC-ben (vagy a máj abnormális kiindulási értékekkel társuló másodlagos daganatos érintettsége)[d]	GPT vagy GOT > 2,5 - ≤ 5 × BLV és ≤ 20 × ULN	Kezelés felfüggesztése[b]
	GPT vagy GOT > 5 - 7 × BLV és ≤ 20 × ULN vagy ezzel egyidejűleg GPT vagy GOT 2,5 - 5 × BLV és ≤ 20 × ULN és az összbilirubin > 1,5 - < 2 × ULN[c]	A durvalumab-kezelés felfüggesztése és az IMJUDO-kezelés leállítása (amelyik szükséges)
	GPT vagy GOT > 7 × BLV vagy > 20 × ULN, amelyik előbb bekövetkezik vagy a bilirubin > 3 × ULN	Kezelés leállítása
Immunmediált colitis vagy diarrhoea	2. fokozatú	Kezelés felfüggesztése[b]
	3. vagy 4. fokozatú	Kezelés leállítása[e]
Bélperforáció	BÁRMELY fokozatú	Kezelés leállítása

Mellékhatások	Súlyosság[a]	Terápia módosítása
Immunmediált hyperthyreosis, thyreoiditis	2–4. fokozatú	Kezelés felfüggesztése a klinikai állapot stabilizálódásáig
Immunmediált hypothyreosis	2–4. fokozatú	Módosítás nem szükséges
Immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség, hypophysitis/ hypopituitarismus	2–4. fokozatú	Kezelés felfüggesztése a klinikai állapot stabilizálódásáig
Immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus	2–4. fokozatú	Módosítás nem szükséges
Immunmediált nephritis	2. fokozatú, a szérum kreatininszint > 1,5 - 3 × (ULN vagy a kiindulási érték)	Kezelés felfüggesztése[b]
	3. fokozatú, a szérum kreatininszint > 3 × kiindulási érték vagy > 3 - 6 × ULN; 4. fokozatú, a szérum kreatininszint > 6 × ULN	Kezelés leállítása
Immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (beleértve a pemphigoidot)	2. fokozatú > 1 hétig vagy 3. fokozatú	Kezelés felfüggesztése[b]
	4. fokozatú	Kezelés leállítása
Immunmediált myocarditis	2–4. fokozatú	Kezelés leállítása
Immunmediált myositis/polymyositis/rhabdo myolysis	2. vagy 3. fokozatú	Kezelés felfüggesztése[b,f]
	4. fokozatú	Kezelés leállítása
Infúzióval összefüggő reakciók	1. vagy 2. fokozatú	Az adagolás megszakítása vagy az infúzió sebességének csökkentése
	3. vagy 4. fokozatú	Kezelés leállítása
Immunmediált myasthenia gravis	2–4. fokozatú	Kezelés leállítása

Mellékhatások	Súlyosság[a]	Terápia módosítása
Immunmediált myelitis transversa	Bármely fokozatú	Kezelés leállítása
Immunmediált meningitis	2. fokozatú	Kezelés felfüggesztése[b]
	3. vagy 4. fokozatú	Kezelés leállítása
Immunmediált encephalitis	2–4. fokozatú	Kezelés leállítása
Immunmediált Guillain–Barré-szindróma	2–4. fokozatú	Kezelés leállítása
Egyéb immunmediált mellékhatások[g]	2. vagy 3. fokozatú	Kezelés felfüggesztése[b]
	4. fokozatú	Kezelés leállítása
Nem immunmediált mellékhatások	2. és 3. fokozatú	Kezelés felfüggesztése az ≤ 1. fokozatúra csökkenésig vagy a kiindulási érték visszatéréséig
	4. fokozatú	Kezelés leállítása[h]

[a] A nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 4.03 verzió. GPT: glutamát-piruvát-transzamináz; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz; ULN: a normál érték felső határa (upper limit of normal); BLV: kiindulási érték (baseline value).

[b] A kezelés felfüggesztését követően 12 héttel az IMJUDO- és/vagy durvalumab-kezelés újra elkezdhető, ha a mellékhatások ≤ 1. fokozatúra enyhültek, és a kortikoszteroid adagját napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékűre csökkentették. A 3. fokozatú mellékhatások ismételt megjelenése esetén az IMJUDO- és/vagy a durvalumab-kezelést le kell állítani.

[c] Azon betegeknél, akiknél egyéb ok áll a háttérben, kövesse a GOT vagy GPT szintjének bilirubinszint-emelkedéssel nem társult növekedésére vonatkozó ajánlásokat.

[d] Azon betegeknél, akiknél a máj érintettsége áll fenn, ha a GOT és GPT kiindulási értéke kisebb vagy egyenlő, mint az ULN, a durvalumab-kezelést a májérintettség nélküli hepatitis kezelésére vonatkozó ajánlások alapján fel kell függeszteni vagy le kell állítani.

[e] 3. súlyossági fokozat esetén az IMJUDO-kezelést le kell állítani, azonban az esemény megszűnését követően a durvalumab-kezelés újra elkezdhető.

[f] Ha a mellékhatás 30 napon belül nem rendeződik ≤ 1. fokozatúra vagy ha légzési elégtelenség tünetei jelentkeznek, az IMJUDO- és durvalumab-kezelést le kell állítani.

[g] Beleértve az immun thrombocytopeniát, pancreatitist, nem fertőző cystitist, immunmediált arthritist, uveitist és polymialgia rheumaticát.

[h] A 4. fokozatú laboratóriumi eltérések kivételével, melyek esetében a kísérő klinikai jelek/tünetek és klinikai megfontolás alapján kell a kezelés leállításáról dönteni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az idős betegeknél (≥ 65 éves) dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont). A 75 éves vagy idősebb metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott mértékben állnak rendelkezésre adatok (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás
Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az IMJUDO dózisának módosítása nem javasolt. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegektől származó adatok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás
Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az IMJUDO dózisának módosítására. Az IMJUDO-t nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A HCC és NSCLC kezelésére adott IMJUDO biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A durvalumabbal kombinációban adott IMJUDO-kezelést az engedélyezett terápiás javallatokon kívül 1 és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél is vizsgálták neuroblastoma, szolid tumor és szarkóma kezelésére, viszont a vizsgálati eredmények nem igazolták, hogy az előnyök meghaladják a kockázatokat. A jelenleg rendelkezésre álló adatok bemutatását lásd az 5.1 és 5.2 pontban.

Az alkalmazás módja

Az IMJUDO intravénásan alkalmazandó, hígítást követően intravénás infúzió formájában, 1 óra alatt kerül beadásra (lásd 6.6 pont).

A gyógyszer alkalmazását megelőző hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

IMJUDO durvalumabbal kombinációban

Amennyiben az IMJUDO-t durvalumabbal kombinációban alkalmazzák előrehaladott vagy nem reszekálható HCC kezelésére, az IMJUDO-t a durvalumab alkalmazása előtt, külön intravénás infúzióként, ugyanazon a napon kell beadni. Ellenőrizze az alkalmazási előírásban a durvalumab adagolására vonatkozó információkat.

IMJUDO durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban

Amennyiben az IMJUDO-t durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban alkalmazzák NSCLC kezelésére, a beadás napján elsőként az IMJUDO-t, ezt követően a durvalumabot, majd a platinaalapú kemoterápiát kell beadni.

Az IMJUDO ötödik adagjának durvalumabbal és pemetrexed fenntartó kezeléssel kombinációban, a 16. héten történő beadásakor a beadás napján elsőként az IMJUDO-t, ezt követően a durvalumabot, majd a pemetrexed fenntartó kezelést kell beadni.

Az IMJUDO-t, a durvalumabot és a platinaalapú kemoterápiát külön-külön intravénás infúzióként kell beadni. Az IMJUDO-t és a durvalumabot egy-egy óra alatt kell beadni. Ellenőrizze az alkalmazási előírásban a platinaalapú kemoterápia adagolására vonatkozó információkat. Ellenőrizze az alkalmazási előírásban a pemetrexed fenntartó kezelésre vonatkozó adagolási információkat. Minden infúzióhoz külön infúziós zsákot és szűrőt kell használni.

Az 1. ciklusban az IMJUDO beadását a durvalumab-kezelés követi, amelyet körülbelül 1 órával (legfeljebb 2 órával) az IMJUDO infúzió befejezése után kell megkezdeni. A platinaalapú kemoterápiás infúziót körülbelül 1 órával (legfeljebb 2 órával) a durvalumab infúzió befejezése után kell megkezdeni. Ha az 1. ciklus során nem merülnek fel klinikailag jelentős aggályok, akkor a következő ciklusokban a kezelőorvos dönthet a durvalumab közvetlenül az IMJUDO után történő beadásáról, és a durvalumab infúzió befejezése és a kemoterápia megkezdése közötti időtartam 30 percre csökkenthető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az ajánlott, kezelésnél végrehajtandó módosításokat lásd a 4.2 pont 2. táblázatában. A gyanított immunmediált mellékhatások esetén adekvát vizsgálatot kell végezni etiológia megerősítés vagy az egyéb etiológiák kizárása érdekében. A mellékhatás súlyossága alapján a durvalumabbal kombinációban alkalmazott IMJUDO-kezelést fel kell függeszteni és kortikoszteroid-kezelést kell alkalmazni. Az esemény legfeljebb 1. súlyossági fokozatúvá történő javuláskor a kortikoszteroid fokozatos csökkentését kell elkezdeni, és legalább 1 hónapig kell folytatni. Ha állapotromlás következik be, vagy nincs javulás, mérlegelni kell a kortikoszteroidok adagjának növelését és/vagy kiegészítő, szisztémásan adott immunszuppresszánsok alkalmazását.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Immunmediált pneumonitis

A tremelimumabot durvalumabbal, vagy durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált pneumonitis vagy interstitialis tüdőbetegség fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a pneumonitisre utaló jeleket és tüneteket. A pneumonitis gyanúját radiológiai képalkotó vizsgálattal kell igazolni, ki kell zárni az egyéb fertőző és a betegséggel összefüggésbe hozható kiváltó okokat, és a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A 2. súlyossági fokozatú eseményeknél a kezelést napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni. A 3. vagy 4. súlyossági fokozatú eseményeknél a kezelést napi 2-4 mg/ttkg metilprednizolon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni.

Immunmediált hepatitis

A tremelimumabot durvalumabbal, vagy durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált hepatitis fordult elő (lásd 4.8 pont). A kezelés megkezdése előtt, valamint minden további infúzió beadása előtt ellenőrizni kell a glutamát-piruvát-transzamináz-, a glutamát-oxálacetát-transzamináz-, az összbilirubin- és az alkalikus foszfatáz-szintet. A klinikai értékelés alapján a további monitorozás szükségessége megfontolandó. Az immunmediált hepatitist a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni minden súlyossági fokozat esetén.

Immunmediált colitis

A tremelimumabot durvalumabbal, vagy durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált colitis vagy diarrhoea fordult elő (lásd 4.8 pont). A tremelimumabot durvalumabbal kombinációban kapó betegeknél bélperforációról és vastagbél-perforációról is beszámoltak. A betegeknél monitorozni kell a colitis/hasmenés és bélperforáció okozta jeleket és tüneteket, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a

dózist fokozatosan kell csökkenteni 2-4. súlyossági fokozat estén. Bélperforáció BÁRMELY súlyossági fokozatú gyanúja esetén azonnali sebészeti konzultáció szükséges.

Immunmediált endokrin betegségek

Immunmediált hypothyreosis, hyperthyreosis és thyreoiditis

A tremelimumabot durvalumabbal, vagy durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél immunmediált hypothyreosis, hyperthyreosis és thyreoiditis fordult elő, és a hyperthyreosist a hypothyreosis követheti (lásd 4.8 pont). A kezelés előtt és rendszeres időközönként alatta is, valamint, ahogy a betegek klinikai vizsgálata alapján indokolt, a betegeknél monitorozni kell a kóros pajzsmirigyfunkciós vizsgálati eredményeket. Az immunmediált hypothyreosist, hyperthyreosist és thyreoiditist a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. Immunmediált hypothyreosis esetén kezdje meg a pajzsmirigyhormon-pótlást a klinikai állapot függvényében 2-4. súlyossági fokozat esetén. Immunmediált hyperthyreosis/thyreoiditis esetén pedig tüneti kezelés hajtható végre 2-4. súlyossági fokozat esetén.

Immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség

A tremelimumabot durvalumabbal, vagy durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a mellékvesekéreg-elégtelenségre utaló klinikai jeleket és tüneteket. Tünetekkel járó mellékvesekéreg-elégtelenség esetén a betegeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózis fokozatos csökkentése és hormonpótlás szükséges a klinikai állapot függvényében 2-4. súlyossági fokozat esetén.

Immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus

A tremelimumabot durvalumabbal, vagy durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus fordult elő (lásd 4.8 pont), amely akár diabeteses ketoacidosisként is jelentkezhet és korai felismerés hiányában fatális kimenetelű is lehet. A betegeknél monitorozni kell az 1-es típusú diabetes mellitusra utaló klinikai jeleket és tüneteket. Tünetekkel járó 1-es típusú diabetes mellitus esetén a betegeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. Az inzulin-kezelés elkezdhető a klinikai állapot függvényében 2-4. súlyossági fokozat esetén.

Immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus

A tremelimumabot durvalumabbal, vagy durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél immunmediált hypophysitis vagy hypopituitarismus fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hypophysitisre vagy hypopituitarismusra utaló klinikai jeleket és tüneteket. Tünetekkel járó hypophysitis vagy hypopituitarismus esetén a betegeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózis fokozatos csökkentése és hormonpótlás szükséges a klinikai állapot függvényében 2-4. súlyossági fokozat esetén.

Immunmediált nephritis

A tremelimumabot durvalumabbal, vagy durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált nephritis fordult elő (lásd 4.8 pont). A kezelés előtt és rendszeres időközönként alatta is, valamint, ahogy a betegek klinikai vizsgálata alapján indokolt, a betegeknél monitorozni kell a kóros vesefunkciós vizsgálati eredményeket, és azt a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni 2-4. súlyossági fokozat esetén.

Immunmediált bőrkiütés

A tremelimumabot durvalumabbal, vagy durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (beleértve a pemphigoidot) fordult elő (lásd 4.8 pont). A PD-1- és CTLA-4-inhibitorokkal kezelt betegeknél Stevens–Johnson-szindrómás vagy toxikus epidermalis necrolysis eseteket jelentettek. A betegeknél monitorozni kell a bőrkiütés vagy a dermatitis okozta jeleket és tüneteket, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni 2. súlyossági fokozatú 1 hétnél tovább tartó vagy 3. és 4. súlyossági fokozatú esemény esetén.

Immunmediált myocarditis

A tremelimumabot durvalumabbal, vagy durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél immunmediált myocarditis fordult elő, amely fatális kimenetelű lehet (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell az immunmediált myocarditisre utaló jeleket és tüneteket, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 2-4 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni 2-4. súlyossági fokozat esetén. Amennyiben a kortikoszteroidok ellenére 2-3 nap alatt nincs javulás, haladéktalanul kiegészítő immunszuppresszív terápiát kell kezdeni. A rendeződést követően (0. fokozat) el kell kezdeni a kortikoszteroid dózisának csökkentését, amit legalább egy hónapon keresztül kell folytatni.

Immunmediált pancreatitis

A tremelimumabot durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél immunmediált pancreatitis fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell az immunmediált pancreatitis okozta jeleket és tüneteket, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Egyéb immunmediált mellékhatások

A durvalumabbal kombinációban alkalmazott tremelimumab hatásmechanizmusára való tekintettel egyéb, potenciális immunmediált mellékhatások jelentkezhetnek. A tremelimumabot durvalumabbal, vagy durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél a következő immunrendszeri mellékhatásokat észlelték: myasthenia gravis, myelitis transversa, myositis, polymyositis, rhabdomyolysis, meningitis, encephalitis, Guillain–Barré-szindróma, immun thrombocytopenia, nem fertőző cystitis, immunmediált arthritis, uveitis és polymyalgia rheumatica (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell a jelek és tünetek megjelenésére, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni 2-4. súlyossági fokozat esetén.

Infúzióval összefüggő reakciók

A betegeknél monitorozni kell az infúzióval összefüggő reakciókra utaló jeleket és tüneteket. A tremelimumabot durvalumabbal kombinációban kapó betegeknél súlyos, infúzióval összefüggő reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Az infúzióval összefüggő reakciókat a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. 1. vagy 2. súlyossági fokozat esetén a későbbi infúziós reakciók profilaxisára premedikáció mérlegelhető. 3. vagy 4. súlyossági fokozat esetén az infúzióval összefüggő súlyos reakciókat az intézményi standardok, a megfelelő klinikai gyakorlati irányelvek és/vagy a szakmai társaságok irányelvei szerint kell kezelni.

Betegségspecifikus óvintézkedés

Metasztatikus NSCLC

A tremelimumab durvalumabbal és platinaalapú kemoterépiával kombinációban történő alkalmazása esetén, az idős betegek (75 éves vagy idősebb) kezelésre vonatkozó adatok korlátozottan állnak rendelkezésre (lásd 4.8 és 5.1 pont). A potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése javasolt ennél a kezelésnél.

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

Előrehaladott vagy nem reszekálható HCC

A következő betegségekben szenvedő betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból: Child–Pugh B vagy C stádium, portális véna trombózis, májátültetés, nem kontrollált magas vérnyomás, kórtörténetben szereplő vagy jelenlegi agyi metasztázis, gerincvelő-kompresszió, vírusos hepatitis B és hepatitis C koinfekció, aktív vagy korábban dokumentált gastrointestinalis (GI) vérzés az elmúlt 12 hónapban, gyógyszeres kezelést nem igénylő ascites az elmúlt 6 hónapban, hepaticus encephalopathia a kezelés megkezdése előtti 12 hónapban, aktív vagy korábban dokumentált autoimmun vagy gyulladásos betegségek. Adatok hiányában a tremelimumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után elővigyázatossággal kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Metasztatikus NSCLC

Az alábbi betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból: akiknek aktív vagy korábban dokumentált autoimmun betegségük volt; akiknek aktív és/vagy nem kezelt agyi metasztázisuk volt; akik anamnézisében immundeficiencia szerepelt; akik a tremelimumab- vagy durvalumab-kezelés megkezdése előtti 14 napos időszakban szisztémás immunszuppressziós kezelést kaptak, kivéve a szisztémás kortikoszteroidok fiziológiás (napi ≤ 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) dózisát; akik nem ellenőrzött, interkurrens betegségekben szenvedtek; akik aktív tuberculosis vagy hepatitis B- vagy C- vagy HIV-fertőzésben szenvedtek, vagy a tremelimumab- vagy durvalumab-kezelés megkezdése előtti vagy utáni 30 napos időszakban élő, attenuált kórokozókat tartalmazó vakcinát kaptak. Adatok hiányában a tremelimumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után elővigyázatossággal kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A tremelimumab-kezelés elkezdése előtt a kortikoszteroidok vagy immunszuppresszánsok szisztémás alkalmazása nem javasolt, kivéve a szisztémás kortikoszteroidok fiziológiás (≤ napi 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) dózisát, mivel fennáll annak a lehetősége, hogy befolyásolják a tremelimumab farmakodinámiás aktivitását és hatásosságát. Ugyanakkor a tremelimumab-kezelés elkezdése után az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére alkalmazhatók szisztémás kortikoszteroidok vagy más immunszuppresszánsok (lásd 4.4 pont).

Formális farmakokinetikai (PK) gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatokat nem végeztek a tremelimumabbal. Mivel a tremelimumab elsődleges eliminációs útvonala a reticuloendothelialis rendszeren vagy a célpont mediálta eloszláson keresztüli fehérje katabolizmus, ezért nem várhatók metabolikus gyógyszerkölcsönhatások. A durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban adott tremelimumab farmakokinetikai gyógyszerkölcsönhatásait a POSEIDON vizsgálatban értékelték, ahol egyidejű kezelés során a tremelimumab, durvalumab, nab-paklitaxel, gemcitabin, pemetrexed, karboplatin vagy ciszplatin között nem mutattak ki klinikailag jelentős PK kölcsönhatásokat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

A tremelimumab-kezelés alatt és a tremelimumab utolsó adagja után legalább 3 hónapig a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

Terhes nőknél a tremelimumab alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. A hatásmechanizmusa és a humán IgG2 placentán történő átjutása alapján, a tremelimumab hatással lehet a terhesség fenntartására, és terhes nőnek adva magzati károsodást okozhat. Az állatkísérletek nem utalnak közvetlen vagy közvetett káros hatásokra a reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az IMJUDO alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik a kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább 3 hónapig nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást.

Szoptatás

A tremelimumab humán anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatosan, továbbá a szoptatott csecsemőknél történő felszívódásra és a rájuk kifejtett hatásra, illetve a tejtermelésre gyakorolt hatásra vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ. Ismert, hogy a humán IgG2 kiválasztódik az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A szoptatást fel kell függeszteni az IMJUDO-kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább 3 hónapig.

Termékenység

A tremelimumab humán vagy állati fertilitásra gyakorolt potenciális hatásával kapcsolatban nincsenek adatok. Azonban az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során, mononukleáris sejtes infiltrációt figyeltek meg a prosztatában és a méhben (lásd 5.3 pont). Ezen megfigyelések klinikai jelentősége a termékenység szempontjából nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tremelimumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

IMJUDO durvalumabbal kombinációban

A durvalumabbal kombinációban egyszeri 300 mg-os dózisban alkalmazott tremelimumab biztonságossági profilja a HIMALAYA vizsgálatba, valamint egy másik, HCC-ben szenvedő betegeken végzett vizsgálatba (22-es vizsgálat) bevont 462 HCC-ben szenvedő betegek összevont adatain (HCC-betegcsoport) alapul. A leggyakoribb (> 10%) mellékhatások a bőrkiütés (32,5%), pruritus (25,5%), hasmenés (25,3%), hasi fájdalom (19,7%), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (18,0%), láz (13,9%), hypothyreosis (13,0%), köhögés/produktív köhögés (10,8%) és perifériás oedema (10,4%) voltak (lásd 3. táblázat).

A leggyakoribb (> 3%) súlyos mellékhatások (az Egyesült Államok Onkológiai Intézete nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai [Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE] szerint ≥ 3. fokozatú) az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (8,9%), emelkedett lipázszint (7,1%), emelkedett amilázszint (4,3%) és a hasmenés (3,9%) voltak.

A leggyakoribb (> 2%) súlyos mellékhatások a colitis (2,6%), a hasmenés (2,4%), és a pneumonia (2,2%) voltak.

A mellékhatások miatti kezelés leállításának gyakorisága 6,5%. A kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások a hepatitis (1,5%) és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (1,3%) voltak.

IMJUDO durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban

A durvalumabbal és kemoterápiával kombinációban adott tremelimumab biztonságosságát 330, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő beteg adatai alapján vizsgálták. A leggyakoribb (> 10%) mellékhatások az anaemia (49,7%), a hányinger (41,5%), a neutropenia (41,2%), a fáradtság (36,1%), a csökkent étvágy (28,2%), a bőrkiütés (25,8%), a thrombocytopenia (24,5%) a hasmenés (21,5%), a leukopenia (19,4%), a székrekedés (19,1%), a hányás (18,2%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (17,6%), a láz (16,1%), a felső légúti fertőzések (15,5%), a pneumonia (14,8%), a hypothyreosis (13,3%), az arthralgia (12.4%), a köhögés/produktív köhögés (12,1%) és a pruritus (10,9%) voltak.

A leggyakoribb (> 3%) súlyos mellékhatások (NCI-CTCAE ≥ 3. fokozatú) a neutropenia (23,9%), az anaemia (20,6%), a pneumonia (9,4%), a thrombocytopenia (8,2%), a leukopenia (5,5%), a fáradtság (5,2%), az emelkedett lipázszint (3,9%) és az emelkedett amilázszint (3,6%) voltak.

A leggyakoribb (> 2%) súlyos mellékhatások a pneumonia (11,5%), az anaemia (5,5%), a thrombocytopenia (3%), a colitis (2,4%), a hasmenés (2,4%), a láz (2,4%) és a lázas neutropenia (2,1%) voltak.

A tremelimumab-kezelést a betegek 4,5%-ánál állították le a mellékhatások miatt. A kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások a pneumonia (1,2%) és a colitis (0,9%) voltak.

A tremelimumab-kezelést a betegek 40,6%-ánál szakították meg a mellékhatások miatt. A leggyakoribb mellékhatások, amelyek az adagolás megszakításához vezettek, a neutropenia (13,6%), a thrombocytopenia (5,8%), a leukopenia (4,5%), a hasmenés (3,0%), a pneumonia (2,7%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (2,4%), a fáradtság (2,4%), az emelkedett lipázszint (2,4%), a colitis (2,1%), a hepatitis (2,1%) és a bőrkiütés (2,1%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 300 mg tremelimumab durvalumabbal kombinációban történő adagolása során a HCC-betegcsoportban 462 betegénél, és az IMJUDO durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban történő adagolása során a POSEIDON vizsgálatban, a 330 tremelimumabot kapó betegnél megfigyelt mellékhatások előfordulási gyakoriságát (ha nincs másként jelezve) a 3. táblázat mutatja be. A POSEIDON vizsgálatban a betegek tremelimumab-expozíció medián időtartama 20 hét volt.

A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak rendszerezve. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A mellékhatások előfordulási gyakoriságának meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

3. táblázat: A tremelimumabot durvalumabbal kombinációban kapó betegeknél megfigyelt mellékhatások

	75 mg tremelimumab durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban			**300 mg tremelimumab durvalumabbal kombinációban**		
	Bármely fokozatú (%)		**3–4. fokozatú (%)**	**Bármely fokozatú (%)**		**3–4. fokozatú (%)**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések						
felső légúti fertőzések[a]	nagyon gyakori	15,5	0,6	gyakori	8,4	0
pneumonia[b]	nagyon gyakori	14,8	7,3	gyakori	4,3	1,3
influenza	gyakori	3,3	0	gyakori	2,2	0
oralis candidiasis	gyakori	2,4	0,3	nem gyakori	0,6	0
fogászati és oralis lágyrészfertőzések[c]	nem gyakori	0,6	0,3	gyakori	1,3	0
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek						
anaemia[d]	nagyon gyakori	49,7	20,6			
neutropenia[d,e]	nagyon gyakori	41,2	23,9			
thrombocytopenia[d,f]	nagyon gyakori	24,5	8,2			
leukopenia[d,g]	nagyon gyakori	19,4	5,5			
lázas neutropenia[d]	gyakori	3,0	2,1			
pancytopenia[d]	gyakori	1,8	0,6			
immun thrombocytopenia	nem gyakori	0,3	0	nem gyakori[h]	0,3	0
Endokrin betegségek és tünetek						
hypothyreosis[i]	nagyon gyakori	13,3	0	nagyon gyakori	13,0	0
hyperthyreosis[j]	gyakori	6,7	0	gyakori	9,5	0,2
mellékvesekéreg-elégtelenség	gyakori	2,1	0,6	gyakori	1,3	0,2
hypopituitarismus/hypophysitis	gyakori	1,5	0,3	nem gyakori	0,9	0
thyreoiditis[k]	gyakori	1,2	0	gyakori	1,7	0
diabetes insipidus	nem gyakori	0,3	0,3	ritka[l]	<0,1	0
1-es típusú diabetes mellitus	nem gyakori	0,3	0,3	nem gyakori[l]	0,3	<0,1
Szembetegségek és szemészeti tünetek						
Uveitis	nem gyakori	0,3	0	Ritka[l]	<0,1	0
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek						
csökkent étvágy[d]	nagyon gyakori	28,2	1,5			
Idegrendszeri betegségek és tünetek						
perifériás neuropathia[d,m]	gyakori	6,4	0			
encephalitis[n]	nem gyakori	0,6	0,6	ritka[l]	<0,1	0
myasthenia gravis	ritka[o]	<0,1	<0,1	nem gyakori	0,4	0
Guillain–Barré-szindróma	ritka[p]	<0,1	0	ritka[p]	<0,1	0

	75 mg tremelimumab durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban			300 mg tremelimumab durvalumabbal kombinációban		
	Bármely fokozatú (%)		**3–4. fokozatú (%)**	**Bármely fokozatú (%)**		**3–4. fokozatú (%)**
meningitis	ritka[o]	0,1	0	nem gyakori	0,2	0,2
myelitis transversa[q]	nem ismert	-	-	nem ismert	-	-
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek						
myocarditis[r]	nem gyakori	0,3	0	nem gyakori	0,4	0
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek						
köhögés/produktív köhögés	nagyon gyakori	12,1	0	nagyon gyakori	10,8	0,2
pneumonitis[s]	gyakori	4,2	1,2	gyakori	2,4	0,2
dysphonia	gyakori	2,4	0	nem gyakori	0,9	0
interstitialis tüdőbetegség	nem gyakori	0,6	0	nem gyakori	0,2	0
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek						
hányinger[d]	nagyon gyakori	41,5	1,8			
hasmenés	nagyon gyakori	21,5	1,5	nagyon gyakori	25,3	3,9
székrekedés[d]	nagyon gyakori	19,1	0			
hányás[d]	nagyon gyakori	18,2	1,2			
stomatitis[d,t]	gyakori	9,7	0			
emelkedett amilázszint	gyakori[o]	8,5	3,6	gyakori	8,9	4,3
hasi fájdalom[u]	gyakori	7,3	0	nagyon gyakori	19,7	2,2
emelkedett lipázszint	gyakori[o]	6,4	3,9	gyakori	10,0	7,1
colitis[v]	gyakori	5,5	2,1	gyakori	3,5	2,6
pancreatitis[w]	gyakori	2,1	0,3	gyakori	1,3	0,6
bélperforáció	ritka[p]	<0,1	<0,1	ritka[p]	<0,1	<0,1
vastagbél perforáció	nem gyakori[p]	0,1	<0,1	nem gyakori[p]	0,1	<0,1
coeliakia	ritka[p]	0,03	0,03	ritka[p]	0,03	0,03
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek						
emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint[x]	nagyon gyakori	17,6	2,1	nagyon gyakori	18,0	8,9
hepatitis[y]	gyakori	3,9	0,9	gyakori	5,0	1,7
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei						
alopecia[d]	nagyon gyakori	10,0	0			
bőrkiütés[z]	nagyon gyakori	25,8	1,5	nagyon gyakori	32,5	3,0
pruritus	nagyon gyakori	10,9	0	nagyon gyakori	25,5	0

	75 mg tremelimumab durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban			300 mg tremelimumab durvalumabbal kombinációban		
	Bármely fokozatú (%)		**3–4. fokozatú (%)**	**Bármely fokozatú (%)**		**3–4. fokozatú (%)**
dermatitis[aa]	nem gyakori	0,6	0	gyakori	1,3	0
éjszakai verejtékezés	nem gyakori	0,6	0	gyakori	1,3	0
pemphigoid	nem gyakori	0,3	0,3	nem gyakori	0,2	0
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei						
arthralgia	nagyon gyakori	12,4	0,3			
myalgia	gyakori	4,2	0	gyakori	3,5	0,2
myositis[bb]	nem gyakori	0,3	0,3	nem gyakori	0,6	0,2
polymyositis[bb]	nem gyakori	0,3	0,3	nem gyakori	0,2	0,2
immunmediált arthritis	nem gyakori[o]	0,2	0	nem gyakori	0,6	0
polymyalgia rheumatica	nem ismert[cc]	-	-	nem gyakori	0,6	0,2
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek						
emelkedett kreatininszint a vérben	gyakori	6,4	0,3	gyakori	4,5	0,4
dysuria	gyakori	1,5	0	gyakori	1,5	0
Nephritis[dd]	nem gyakori	0,6	0	nem gyakori	0,6	0,4
nem fertőző cystitis	nem gyakori	0,3	0	ritka[l]	<0,1	0
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók						
fáradtság[d]	nagyon gyakori	36,1	5,2			
láz	nagyon gyakori	16,1	0	nagyon gyakori	13,9	0,2
perifériás oedema[ee]	gyakori	8,5	0	nagyon gyakori	10,4	0,4
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények						
infúzióval összefüggő reakció[ff]	gyakori	3,9	0,3	gyakori	1,3	0

[a] Beleértve: laryngitis, nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis és felső légúti fertőzés.

[b] Beleértve: pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia és bakteriális pneumonia.

[c] Beleértve: periodontitis, dentalis pulpitis, fogtályog és fogfertőzés.

[d] Kizárólag a POSEIDON-vizsgálatban kemoterápia mellett megfigyelt mellékhatások.

[e] Beleértve: neutropenia és csökkent neutrophilszám.

[f] Beleértve: csökkent vérlemezkeszám és thrombocytopenia.

[g] Beleértve: leukopenia és csökkent fehérvérsejtszám.

[h] A HCC-betegcsoport adathalmazán kívül jelentették. A gyakoriság a POSEIDON vizsgálaton alapul.

[i] Beleértve: emelkedett vér thyreoidea-stimuláló hormonszint, hypothyreosis és immunmediált hypothyreosis.

[j] Beleértve: csökkent vér thyreoidea-stimuláló hormonszint és hyperthyreosis.

[k] Beleértve: autoimmun thyreoiditis, immunmediált thyreoiditis, thyreoiditis és szubakut thyreoiditis.

[l] A HCC-betegcsoport adathalmazán kívül jelentették. A gyakoriság a tremelimumabot durvalumabbal kombinációban kapó betegeknél az összevont adathalmazon alapul.

[m] Beleértve: perifériás neuropathia, paraesthesia és perifériás szenzoros neuropathia.

[n] Beleértve: encephalitis és autoimmun encephalitis.

[o] A POSEIDON-vizsgálat adathalmazán kívül jelentették. A gyakoriság a tremelimumabot durvalumabbal kombinációban kapó betegeknél az összevont adathalmazon alapul.
[p] A POSEIDON-vizsgálat és a HCC-betegcsoport adathalmazán kívül jelentették. A gyakoriság a tremelimumabot durvalumabbal kombinációban kapó betegeknél az összevont adathalmazon alapul.
[q] A POSEIDON-vizsgálat és a HCC-betegcsoport adathalmazán kívül jelentették.
[r] Beleértve: autoimmun myocarditis.
[s] Beleértve: immunmediált pneumonitis és pneumonitis.
[t] Beleértve: szájnyálkahártya-gyulladás és stomatitis.
[u] Beleértve: hasi fájdalom, alhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom és lágyéki fájdalom.
[v] Beleértve: colitis, enteritis és enterocolitis.
[w] Beleértve: autoimmun pancreatitis, pancreatitis és akut pancreatitis.
[x] Beleértve: emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, emelkedett májenzimszint és emelkedett transzaminázszint.
[y] Beleértve: autoimmun hepatitis, hepatitis, hepatocellularis károsodás, hepatotoxicitás, akut hepatitis és immunmediált hepatitis.
[z] Beleértve: eczema, erythema, bőrkiütés, maculosus bőrkiütés, maculo-papulosus bőrkiütés, papulosus bőrkiütés, viszkető bőrkiütés és pustulosus bőrkiütés.
[aa] Beleértve: dermatitis és immunmediált dermatitis.
[bb] Beleértve: rhabdomyolysis, myositis és polymyositis.
[cc] Nem megfigyelt mellékhatás a POSEIDON-vizsgálat adathalmazában, de jelentették tremelimumabot durvalumabbal kombinációban kapó betegeknél, a POSEIDON-vizsgálat adathalmazán kívül.
[dd] Beleértve: autoimmun nephritis és immunmediált nephritis.
[ee] Beleértve: perifériás oedema és perifériás duzzanat.
[ff] Beleértve: infúzióval összefüggő reakció és urticaria.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A tremelimumab immunmediált mellékhatásokkal társul. Ezek többsége, köztük a súlyos reakciók is, a megfelelő gyógyszeres kezelés elkezdését vagy a tremelimumab elhagyását követően megszűntek. Az alábbi immunmediált mellékhatásokra vonatkozó információk, kilenc, több daganattípuson végzett vizsgálatból származó 2280 beteg adatain alapulnak, akiknél a tremelimumabot 4 hetente 75 mg-os vagy 4 hetente 1 mg/ttkg-os dózisban adott durvalumabbal kombinációban 4 hetente 1500 mg-os vagy 4 hetente 20 mg/ttkg-os vagy 2 hetente 10 mg/ttkg-os dózisban adagolták. Ez az összevont biztonságossági adatbázis nem tartalmazza a POSEIDON vizsgálatot (és a tremelimumabot durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban kapó betegeket). A tremelimumab durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban történő alkalmazása esetén jelentkező jelentős mellékhatásokra vonatkozó információk akkor kerülnek bemutatásra, ha klinikailag releváns különbségek mutatkoztak a durvalumabbal kombinált tremelimumab-terápiához képest.

Az alábbi adatok a HCC-betegcsoportban durvalumabbal kombinációban alkalmazott 300 mg tremelimumab-kezelés jelentős mellékhatásaira vonatkozó információkat is tükrözik (n=462).

Ezen mellékhatások kezelésére vonatkozó ajánlásokat a 4.4 pont tartalmazza.

Immunmediált pneumonitis

A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280), 86 (3,8%) betegnél fordult elő immunmediált pneumonitis, beleértve 30 (1,3%) 3. fokozatú, 1 (< 0,1%) 4. fokozatú és 7 (0,3%) 5. fokozatú (halálos) esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 57 nap volt (tartomány: 8–912 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 86 betegből 79 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Hét beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 39 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 51 beteg esetében jelentették.

A HCC-betegcsoportban (n=462), 6 (1,3%) betegnél fordult elő immunmediált pneumonitis, beleértve 1 (0,2%) 3. fokozatú és 1 (0,2%) 5. fokozatú (halálos) esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam

29 nap volt (tartomány: 5-774 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 6 betegből 5 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Egy beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 2 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 3 beteg esetében jelentették.

Immunmediált hepatitis

A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280), 80 (3,5%) betegnél fordult elő immunmediált hepatitis, beleértve 48 (2,1%) 3. fokozatú, 8 (0,4%) 4. fokozatú és 2 (< 0,1%) 5. fokozatú (halálos) esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 36 nap volt (tartomány: 1–533 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 80 betegből 68 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Nyolc beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 27 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 47 beteg esetében jelentették.

A HCC-betegcsoportban (n=462), 34 (7,4%) betegnél fordult elő immunmediált hepatitis, beleértve 20 (4,3%) 3. fokozatú, 1 (0,2%) 4. fokozatú és 3 (0,6%) 5. fokozatú (halálos) esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 29 nap volt (tartomány: 13–313 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 34 betegből 32 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Kilenc beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 10 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 13 beteg esetében jelentették.

Immunmediált colitis

A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280), 167 (7,3%) betegnél fordult elő immunmediált colitis vagy diarrhoea, beleértve 76 (3,3%) 3. fokozatú és 3 (0,1%) 4. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 57 nap volt (tartomány: 3–906 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 167 betegből 151 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Huszonkét beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 54 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 141 beteg esetében jelentették.

A HCC-betegcsoportban (n=462), 31 (6,7%) betegnél fordult elő immunmediált colitis vagy diarrhoea, beleértve 17 (3,7%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 23 nap volt (tartomány: 2–479 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 31 betegből 28 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Négy beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 5 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 29 beteg esetében jelentették.

Bélperforációt, a tremelimumabot durvalumabbal kombinációban kapó betegeknél (ritka előfordulási gyakorisággal) a HCC-betegcsoportot nem érintő vizsgálatokban figyeltek meg.

Immunmediált endokrin betegségek

Immunmediált hypothyreosis
A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280), 209 (9,2%) betegnél fordult elő immunmediált hypothyreosis, beleértve 6 (0,3%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 85 nap volt (tartomány: 1–624 nap). Tizenhárom beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 13 betegből 8 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A kezelés leállítására 3 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 52 beteg esetében jelentették. Az immunmediált hypothyreosist 25 betegnél immunmediált hyperthyreosis 2 betegnél pedig immunmediált thyreoiditis előzte meg.

A HCC-betegcsoportban (n=462), 46 (10,0%) betegnél fordult elő immunmediált hypothyreosis. A megjelenésig eltelt medián időtartam 85 nap volt (tartomány: 26–763 nap). Egy beteg kapott nagy

dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Minden betegnek szüksége volt egyéb gyógyszeres kezelésre, beleértve a hormonpótló kezelést. A mellékhatás rendeződését 6 beteg esetében jelentették. Az immunmediált hypothyreosist 4 betegnél immunmediált hyperthyreosis előzte meg.

Immunmediált hyperthyreosis
A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280), 62 (2,7%) betegnél fordult elő immunmediált hyperthyreosis, beleértve 5 (0,2%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 33 nap volt (tartomány: 4–176 nap). Tizennyolc beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 18 betegből 11 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Ötvenhárom betegnek volt szüksége egyéb gyógyszeres kezelésre (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorát, kalciumcsatorna-blokkoló vagy béta-blokkoló). A kezelés leállítására a hyperthyreosis okán 1 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 47 beteg esetében jelentették.

A HCC-betegcsoportban (n=462), 21 (4,5%) betegnél fordult elő immunmediált hyperthyreosis, beleértve 1 (0,2%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 30 nap volt (tartomány: 13–60 nap). Négy beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és mind a négyen nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést kaptak. Húsz betegnek volt szüksége egyéb gyógyszeres kezelésre (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorát, kalciumcsatorna-blokkoló vagy béta-blokkoló). A kezelés leállítására a hyperthyreosis okán 1 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 17 beteg esetében jelentették.

Immunmediált thyreoiditis
A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280), 15 (0,7%) betegnél fordult elő immunmediált thyreoditis, beleértve 1 (< 0,1%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 57 nap volt (tartomány: 22–141 nap). Öt beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és az 5 betegből 2 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Tizenhárom betegnek volt szüksége egyéb gyógyszeres kezelésre, beleértve a hormonpótló kezelést, tiamazolt, karbimazolt, propiltiouracilt, perklorátot, kalciumcsatorna-blokkolót vagy béta-blokkolót. A kezelés leállítására az immunmediált thyreoiditis okán egyetlen esetben sem volt szükség. A mellékhatás rendeződését 5 beteg esetében jelentették.

A HCC-betegcsoportban (n=462), 6 (1,3%) betegnél fordult elő immunmediált thyreoditis. A megjelenésig eltelt medián időtartam 56 nap volt (tartomány: 7–84 nap). Két beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 2 betegből 1 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Minden betegnek szüksége volt egyéb gyógyszeres kezelésre, beleértve a hormonpótló kezelést. A mellékhatás rendeződését 2 beteg esetében jelentették.

Immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség
A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280), 33 (1,4%) betegnél fordult elő immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség, beleértve 16 (0,7%) 3. fokozatú és 1 (< 0,1%) 4. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 105 nap volt (tartomány: 20–428 nap). Harminckét beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 32 betegből 10 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A kezelés leállítására egy beteg esetében volt szükség. A mellékhatás rendeződését 11 beteg esetében jelentették.

A HCC-betegcsoportban (n=462), 6 (1,3%) betegnél fordult elő immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség, beleértve 1 (0,2%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 64 nap volt (tartomány: 43–504 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 6 betegből 1 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A mellékhatás rendeződését 2 beteg esetében jelentették.

Immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus

A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280), 6 (0,3%) betegnél fordult elő immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus, beleértve 1 (< 0,1%) 3. fokozatú és 2 (< 0,1%) 4. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 58 nap volt (tartomány: 7–220 nap). Minden betegnek szüksége volt inzulinra. A kezelés leállítására 1 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 1 beteg esetében jelentették.

1-es típusú diabetes mellitust, a tremelimumabot durvalumabbal kombinációban kapó betegeknél (nem gyakori előfordulási gyakorisággal) a HCC-betegcsoportot nem érintő vizsgálatokban figyeltek meg.

Immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus
A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280), 16 (0,7%) betegnél fordult elő immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus, beleértve 8 (0,4%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 123 nap volt (tartomány: 63–388 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 16 betegből 8 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Négy betegnek endokrin terápiára is szüksége volt. A kezelés leállítására 2 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 7 beteg esetében jelentették.

A HCC-betegcsoportban (n=462), 5 (1,1%) betegnél fordult elő immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus. A megjelenésig eltelt medián időtartam 149 nap volt (tartomány: 27–242 nap). Négy beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 4 betegből 1 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Három betegnek szüksége volt endokrin terápiára is. A mellékhatás rendeződését 2 beteg esetében jelentették.

Immunmediált nephritis

A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280), 9 (0,4%) betegnél fordult elő immunmediált nephritis, beleértve 1 (< 0,1%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 79 nap volt (tartomány: 39–183 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és 7 beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A kezelés leállítására 3 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 5 beteg esetében jelentették.

A HCC-betegcsoportban (n=462), 4 (0,9%) betegnél fordult elő immunmediált nephritis, beleértve 2 (0,4%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 53 nap volt (tartomány: 26–242 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 4 betegből 3 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A kezelés leállítására 2 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 3 beteg esetében jelentették.

Immunmediált bőrkiütés

A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280), 112 (4,9%) betegnél fordult elő immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (pemphigoidot is beleértve), melyek közül 17 (0,7%) eset volt 3. fokozatú. A megjelenésig eltelt medián időtartam 35 nap volt (tartomány: 1–778 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 112 betegből 57 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A kezelés leállítására 10 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 65 beteg esetében jelentették.

A HCC-betegcsoportban (n=462), 26 (5,6%) betegnél fordult elő immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (pemphigoidot is beleértve), beleértve 9 (1,9%) 3. fokozatú és 1 (0,2%) 4. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 25 nap volt (tartomány: 2–933 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 26 betegből 14 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Egy beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 3 betegnél került sor. A mellékhatás rendeződését 19 beteg esetében jelentették.

Infúzióval összefüggő reakciók

A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280), 45 (2,0%) betegnél fordult elő infúzióval összefüggő reakció, beleértve 2 (< 0,1%) 3. fokozatú esetet. 4. vagy 5. fokozatú esetet nem jelentettek.

Laboratóriumi eltérések

A POSEIDON vizsgálatban (n=330), a durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban tremelimumabot kapó betegek közül, a kiindulási értékhez képest 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérést mutató betegek aránya a következőképpen alakult: emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint 6,2%-uknál, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint 5,2%-uknál, emelkedett kreatininszint a vérben 4,0%-uknál, emelkedett amilázszint 9,4%-uknál, emelkedett lipázszint pedig 13,6%-uknál volt tapasztalható. A kiindulási értékhez képest a TSH-szint ≤ ULN-ról (normál érték felső határa) > ULN-ra történő változása a betegek 24,8%-ánál, ≥ LLN-ról (normál érték alsó határa) < LLN-ra történő változása pedig a betegek 32,9%-ánál volt tapasztalható.

Az immunellenőrzőpont-gátlók csoportjára jellemző hatások

Más immunellenőrzőpont-gátlókkal végzett kezelések során a következő mellékhatásokról számoltak be, amelyek a tremelimumab-kezelés során is előfordulhatnak: exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség.

Immunogenitás

Mint minden terápiás protein esetében, az immunogenitás lehetősége fennáll. A tremelimumab immunogenitása 2075 beteg összevont adatain alapszik, akik 75 mg vagy 1 mg/ttkg tremelimumab-kezelést kaptak és alkalmasak voltak a gyógyszerellenes antitest (ADA, anti-drug antibody) jelenlétének vizsgálatára. Kétszázötvenkét beteg (12,1%) eredménye lett pozitív a kezelés hatására kialakuló ADA-ra. Tremelimumab elleni neutralizáló antitesteket a betegek 10,0%-ánál (208/2075) mutattak ki. A gyógyszerellenes antitestek jelenléte nem befolyásolta a tremelimumab farmakokinetikáját és nem volt kimutatható hatása a biztonságosságra.

A HIMALAYA vizsgálatban durvalumabbal kombinációban egyszeri 300 mg-os dózisban alkalmazott tremelimumab-kezelést kapó, 182 betegből, akik alkalmasak voltak a tremelimumab elleni ADA jelenlétének vizsgálatára, 20 (11,0%) beteg eredménye lett pozitív a kezelés hatására kialakuló gyógyszerellenes antitestre. Tremelimumab elleni neutralizáló antitesteket a betegek 4,4%-ánál (8/182) mutattak ki. A gyógyszerellenes antitestek jelenlétének nem volt kimutatható hatása a farmakokinetikára vagy a biztonságosságra.

A POSEIDON vizsgálatban 75 mg tremelimumabot 3 hetente 1500 mg durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kapó 278 betegből, akik alkalmasak voltak az ADA jelenlétének vizsgálatára, 38 (13,7%) beteg eredménye lett pozitív a kezelés hatására kialakuló gyógyszerellenes antitestre. Tremelimumab elleni neutralizáló antitesteket a betegek 11,2%-ánál (31/278) mutattak ki. A gyógyszerellenes antitestek jelenlétének nem volt kimutatható hatása a farmakokinetikára vagy a biztonságosságra.

Idősek

A 75 éves vagy idősebb HCC-ben szenvedő betegek esetében az adatok korlátozottak.

A POSEIDON vizsgálat adatai alapján a durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban tremelimumabot kapó idős (≥ 65 év) és fiatalabb betegek között néhány esetben jelentettek biztonságosságban megmutatkozó különbséget. A 75 éves vagy idősebb betegeknél a biztonságosságra vonatkozó adatok korlátozottak, összesen 74 betegtől származnak. A 75 éves vagy idősebb, a tremelimumabot durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban kapó 35 betegnél a súlyos mellékhatások és valamely vizsgálati kezelés mellékhatások miatt történő

leállítása nagyobb gyakorisággal fordult elő (45,7%, illetve 28,6%), mint ugyanebben a korcsoportban kizárólag platinaalapú kemoterápiát kapó 39 betegnél (35,9%, illetve 20,5%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A tremelimumab túladagolására vonatkozóan nincs információ. Túladagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi jelet és tünetet gondosan monitorozni kell, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell elkezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb monoclonalis antitestek és antitest-gyógyszer konjugátumok. ATC kód: L01FX20

Hatásmechanizmus

A citotoxikus T-lymphocyta asszociált antigén (CTLA-4) elsősorban a T-lymphocyták felszínén expresszálódik. A CTLA-4 és ligandumai, a CD80 és CD86 közötti kölcsönhatás számos lehetséges mechanizmuson keresztül, de elsősorban a CD28-on keresztül történő ko-stimulációs jelátvitel korlátozásával korlátozza az effektor T-sejtek aktiválódását.

A tremelimumab egy szelektív, teljesen humán IgG2 antitest, amely gátolja a CTLA-4, illetve a CD80 és CD86 közötti kölcsönhatást, ezáltal fokozza a T-sejtek aktiválódását és proliferációját, ami a T-sejtek diverzitásának növekedését és fokozott daganatellenes aktivitást eredményez.

A CTLA-4 gátló tremelimumab és a PD-L1-gátló durvalumab kombinációja metasztatikus, nem kissejtes tüdőcarcinoma és hepatocellularis carcinoma esetén fokozott daganatellenes választ eredményez.

Klinikai hatásosság

HCC – HIMALAYA vizsgálat

A durvalumabbal kombinációban egyszeri 300 mg-os dózisban alkalmazott IMJUDO-kezelés hatásosságát a HIMALAYA vizsgálatban értékelték, amely egy randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat volt, melybe olyan igazoltan nem reszekálható HCC-ben szenvedő betegeket vontak be, akik a HCC kezelésére korábban nem kaptak szisztémás kezelést. A vizsgálatba a Barcelonai stádiumbesorolási rendszer (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) szerint C vagy B stádiumba (lokoregionális kezelésre nem alkalmas) és Child–Pugh A stádiumba sorolható betegeket vontak be.

A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a beválasztáskor vagy a kórtörténetben agyi metasztázis szerepelt, akiknél vírusos hepatitis B és hepatitis C koinfekció állt fenn; akiknél aktív vagy a megelőző 12 hónapban dokumentált gastrointestinalis (GI) vérzés; a megelőző 6 hónapban gyógyszeres kezelést nem igénylő ascites; a kezelés megkezdését megelőző 12 hónapban hepaticus encephalopathia; illetve, aktív vagy korábban dokumentált autoimmun vagy gyulladásos rendellenesség fordult elő.

Oesophagus varix-szal rendelkező betegek részt vehettek a vizsgálatban, kivéve, ha aktív vagy a beválasztást megelőző 12 hónapban dokumentált GI vérzésük volt.

A randomizáció a macrovascularis invázió (MVI) (igen vagy nem), a májbetegség etiológiája (igazolt hepatitis B-vírus vs. igazolt hepatitis C-vírus vs. egyéb) és az ECOG teljesítménystátusz (0 vs. 1) alapján stratifikáltan történt. A HIMALAYA vizsgálatban résztvevő 1171 beteget 1:1:1 arányban a következő kezelési karokba randomizálták:

- 1500 mg durvalumab 4 hetente
- Egyszeri 300 mg-os dózisban alkalmazott IMJUDO + 1500 mg durvalumab; ezt követően 1500 mg durvalumab 4 hetente
- 400 mg szorafenib naponta kétszer

A tumor változását az első 12 hónapban 8 hetente, majd ezt követően 12 hetente értékelték. A túlélést a kezelés befejezését követő első 3 hónapban havonta, majd 2 havonta értékelték.

Az elsődleges végpont a teljes túlélés (OS, Overall survival) volt az IMJUDO 300 mg egyszeri dózisának durvalumabbal és szorafenibbel kombinált összehasonlításakor. A másodlagos végpontok közé tartozott a progressziómentes túlélés (PFS, Progression free survival), a vizsgálók által a szolid tumorokra vonatkozó válaszértékelési kritériumok (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.1 verzió szerint értékelt objektív válaszarány (ORR, Objective response rate) és a terápiás válasz időtartama (DoR, Duration of response).

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei megfelelő egyensúlyban voltak a vizsgálati karok között. A teljes vizsgálati populációban a kiindulási demográfiai jellemzők a következők voltak: férfi (83,7%), életkor < 65 év (50,4%), fehér bőrű (44,6%), ázsiai (50,7%), fekete bőrű vagy afroamerikai (1,7%), egyéb (2,3%), ECOG teljesítménystátusz 0 (62,6%); Child–Pugh A stádium (99,5%), macrovascularis invázió (25,2%), extrahepaticus terjedés (53,4%), kiindulási AFP < 400 ng/ml (63,7%), kiindulási AFP ≥ 400 ng/ml (34,5%), vírusos etiológia: hepatitis B (30,6%), hepatitis C (27,2%), nem fertőzött (42,2%), értékelhető PD-L1 adat (86,3%), tumorterület PD-L1 pozitivitása (TAP, tumor area positivity) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [Ventana PD-L1 (SP263) teszt].

Az eredményeket a 4. táblázat és az 1. ábra mutatja be.

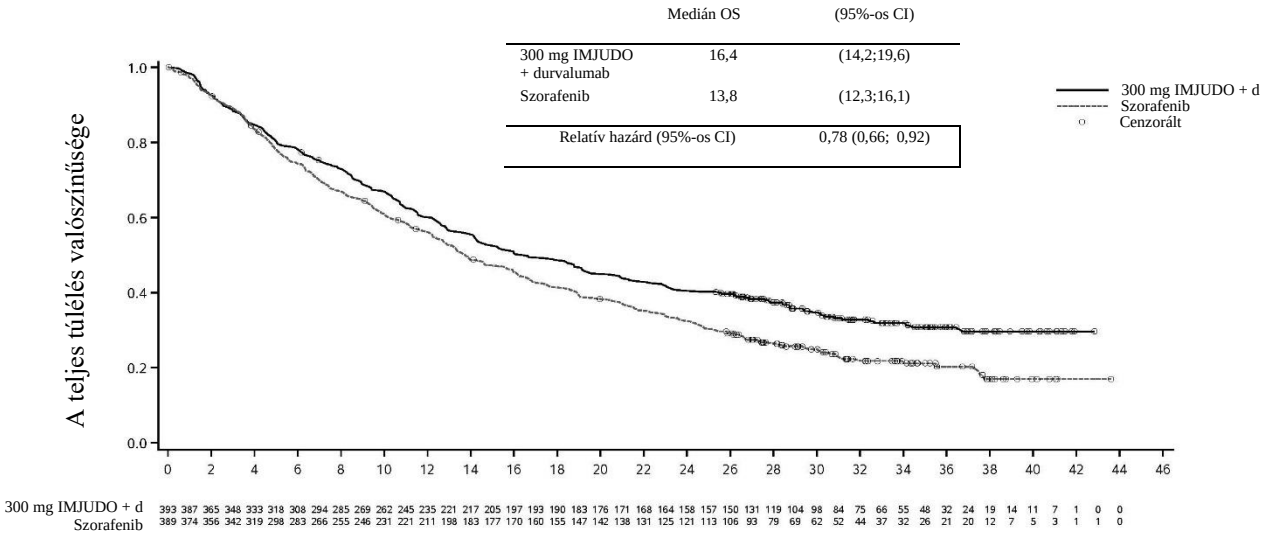
4. táblázat: A HIMALAYA vizsgálat hatásossági eredményei a durvalumabbal kombinációban alkalmazott 300 mg IMJUDO és a szorafenib kezelési karban

	300 mg IMJUDO + durvalumab (n=393)	**Szorafenib (n=389)**
Követés időtartama		
Medián követési idő (hónap)[a]	33,2	32,2
OS		
Halálozások száma (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Medián OS (hónap) (95%-os CI)	**16,4 (14,2; 19,6)**	**13,8 (12,3; 16,1)**
HR (95%-os CI)	**0,78 (0,66; 0,92)**	
p-érték[b]	0,0035	
PFS		
Események száma (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Medián PFS (hónap) (95%-os CI)	**3,78 (3,68; 5,32)**	**4,07 (3,75; 5,49)**
HR (95%-os CI)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
ORR n (%)[c]	79 (20,1)	20 (5,1)

	300 mg IMJUDO + durvalumab (n=393)	Szorafenib (n=389)
Teljes válasz n (%)	12 (3,1)	0
Részleges válasz n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
Medián DoR (hónap)	22,3	18,4

[a] A fordított Kaplan–Meier-féle módszerrel számolva (cenzorálási indikátor megfordításával).
[b] A Lan-DeMets alfa-elosztású függvény alapján az O'Brien–Fleming-féle határérték figyelembe vételével, illetve a megfigyelt események száma alapján, a 300 mg IMJUDO + durvalumab és szorafenib kezelési karok közötti statisztikai szignifikancia határértékét 0,0398-nak határozták meg. (Lan◦and◦DeMets 1983).
[c] Megerősített teljes válasz.
CI=konfidenciaintervallum

1. ábra: Az OS Kaplan–Meier-féle görbéje



NSCLC – POSEIDON vizsgálat

A POSEIDON vizsgálat célja a platinaalapú kemoterápiával kombinációban alkalmazott durvalumab hatásosságának értékelése volt IMJUDO-val vagy anélkül történő együttes adagolást követően. A POSEIDON egy randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat volt, amelybe 1013 olyan, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő beteget vontak be, akik nem hordozták az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) érzékenyítő mutációját vagy az anaplasztikus limfóma kináz (ALK) tumoros genomikai aberrációt. A vizsgálatba szövettanilag vagy citológiailag dokumentált metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeket vontak be. Olyan metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeket, akik a vizsgálatba történő beválasztást megelőzően nem részesültek kemoterápiában vagy más szisztémás kezelésben. A beválasztás előtt a betegek tumor PD-L1 státuszát a Ventana PD-L1 (SP263) teszttel igazolták. Bevonáskor a betegeknek az Egészségügyi Világszervezet (WHO, World Health Organization)/Keleti Szövetkezeti Onkológiai Csoport (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) szerinti teljesítménystátusza 0 vagy 1 volt.

A klinikai vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek aktív vagy korábban dokumentált autoimmun betegsége volt; akiknek aktív és/vagy nem kezelt agyi metasztázisuk volt; akik anamnézisében immundeficiencia szerepelt; akik az IMJUDO- vagy durvalumab-kezelés megkezdése előtti 14 napos időszakban szisztémás immunszuppressziós kezelést kaptak, kivéve a szisztémás kortikoszteroidok fiziológiás dózisát; akik aktív tuberculosis vagy hepatitis B- vagy C- vagy

HIV-fertőzésben szenvedtek; vagy az IMJUDO- és/vagy a durvalumab-kezelés megkezdése előtti vagy utáni 30 napos időszakban élő, attenuált kórokozókat tartalmazó vakcinát kaptak (lásd 4.4 pont).

A randomizálás a PD-L1 fehérjét expresszáló tumorsejtek (TC) aránya (TC ≥ 50% vs. TC < 50%), a betegség stádiuma [IVA stádium vs. IVB stádium, az Amerikai Egyesült Rákbizottság (American Joint Committee on Cancer) 8. kiadása szerint] és a szövettan (nem laphámsejtes vs. laphámsejtes) szerint stratifikáltan történt.

A betegek randomizálása 1:1:1 arányban történt a következőképpen csoportosítva őket:

- 1. kar: 4 ciklus 75 mg IMJUDO, 1500 mg durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban 3 hetente, majd 1500 mg durvalumab 4 hetente monoterápiában. Az ötödik adag 75 mg IMJUDO-t a 16. héten adták a durvalumab 6. adagjával együtt.
- 2. kar: 4 ciklus 1500 mg durvalumab és platinaalapú kemoterápia 3 hetente, majd 1500 mg durvalumab 4 hetente monoterápiában.
- 3. kar: 4 ciklus platinaalapú kemoterápia 3 hetente. A vizsgáló orvos döntése alapján a betegek, amennyiben ezt klinikai státuszuk indokolta, további 2 ciklust kaphattak (a beválasztás után összesen 6 ciklus).

A betegek a következő platinaalapú kemoterápiás kezelések egyikét kapták:

- Nem laphámsejtes NSCLC
  - 500 mg/m^2 pemetrexed, AUC = 5-6 mg·perc/ml karboplatinnal vagy 75 mg/m^2 ciszplatinnal kombinációban, 3 hetente. A vizsgálatvezető ellenjavallatának hiányában a pemetrexed fenntartó kezelésként is adható volt.
- Laphámsejtes NSCLC
  - 1000 vagy 1250 mg/m^2 gemcitabin az 1. és 8. napon, az 1. napon 75 mg/m^2 ciszplatinnal vagy AUC = 5-6 mg·perc/ml karboplatinnal kombinációban, 3 hetente.
- Nem laphámsejtes vagy laphámsejtes NSCLC
  - 100 mg/m^2 nab-paklitaxel az 1., 8. és 15. napon, az 1. napon AUC = 5-6 mg·perc/ml karboplatinnal kombinációban, 3 hetente.

Az IMJUDO-kezelést legfeljebb 5 dózisig adták, kivéve ha betegségprogresszió vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás lépett fel. A durvalumab-kezelést és a szövettan alapú pemetrexed fenntartó-kezelést (ha indokolt volt) a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták.

A tumor változását a beválasztástól számított 6. és 12. héten, majd 8 hetente a betegség progressziójának objektív igazolásáig értékelték. A túlélést a kezelés leállítását követően 2 havonta vizsgálták.

A vizsgálat kettős elsődleges végpontjaként a progressziómentes túlélést (PFS) és a teljes túlélést (OS) értékelték, durvalumab + platinaalapú kemoterápia (2. kar), illetve platinaalapú kemoterápia (3. kar) mellett. Az IMJUDO + durvalumab + platinaalapú kemoterápia (1. kar), illetve platinaalapú kemoterápia (3. kar) melletti PFS és OS a vizsgálat kulcsfontosságú másodlagos végpontjai voltak. A másodlagos végpontok közé tartozott az objektív válaszarány (ORR) és a terápiás válasz időtartama (DoR). A PFS, ORR és DoR értékelése az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, blinded independent central review) szerint történt a szolid tumorokra vonatkozó válaszértékelési kritériumok (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.1 verziója alapján.

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei megfelelő egyensúlyban voltak a vizsgálati karok között. A teljes vizsgálati populációban a kiindulási demográfiai jellemzők a következők voltak: férfi (76,0%), ≥ 65 év (47,1%), ≥ 75 év (11,3%), medián életkor 64 év (tartomány: 27–87 év), fehér bőrű (55,9%), ázsiai (34,6%), fekete bőrű vagy afroamerikai (2,0%), egyéb (7,6%), nem spanyol vagy latin-amerikai (84,2%), jelenleg dohányzó vagy korábban dohányzott (78,0%), WHO/ECOG teljesítménystátusz 0 (33,4%) és WHO/ECOG teljesítménystátusz 1 (66,5%). A betegség jellegzetességei a következők voltak: IVA stádium (50,0%), IVB stádium (49,6%), szövettani

alcsoportok: laphámsejtes (36,9%), nem laphámsejtes (62,9%), agyi metasztázis (10,5%), PD-L1 fehérjét expresszáló TC ≥ 50% (28,8%) és PD-L1 fehérjét expresszáló TC < 50% (71,1%).

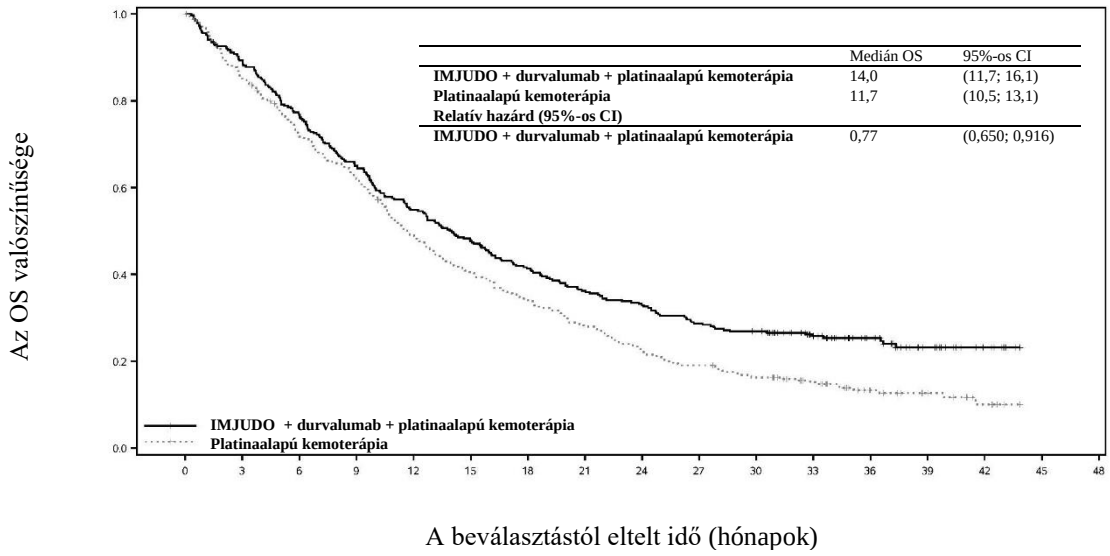
A vizsgálat az OS statisztikailag szignifikáns növekedését mutatta az IMJUDO + durvalumab + platinaalapú kemoterápia (1. kar) mellett, a platinaalapú kemoterápiához (3. kar) képest. Az IMJUDO + durvalumab + platinaalapú kemoterápia a PFS-t is statisztikailag szignifikánsan növelte a platinaalapú kemoterápiához képest. Az eredményeket alább összesítjük.

5. táblázat: A POSEIDON vizsgálat hatásossági eredményei

	1. kar: IMJUDO + durvalumab + platinaalapú kemoterápia (n=338)	**3. kar: platinaalapú kemoterápia (n=337)**
OS[a]		
Halálozások száma (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medián OS (hónap) (95%-os CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95%-os CI)[b]	0,77 (0,650; 0,916)	
p-érték[c]	0,00304	
PFS[a]		
Események száma (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medián PFS (hónap) (95%-os CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95%-os CI)[b]	0,72 (0,600; 0,860)	
p-érték[c]	0,00031	
ORR n (%)[d,e]	130 (38,8)	81 (24,4)
Teljes válasz n (%)	2 (0,6)	0
Részleges válasz n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Medián DoR (hónap) (95%-os CI) [d,e]	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

[a] PFS elemzés az adatgyűjtés lezárásakor, 2019. július 24-én (medián követési idő: 10,15 hónap). OS elemzés az adatgyűjtés lezárásakor, 2021. március 12-én (medián követési idő: 34,86 hónap). A hatásosságot (1. kar vs. 3. kar: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-oldali) egy, az O'Brien–Fleming-féle eljárást megközelítő, Lan-DeMets alfa-elosztású függvény segítségével meghatározott határértékek figyelembe vételével értékelték. A PFS értékelése BICR szerint történt a RECIST v1.1 alapján.
[b] A HR meghatározása a PD-L1 expresszió, szövettani jellemzők és a betegség stádiuma szerint stratifikált Cox pH modell segítségével történt.
[c] 2-oldali p-érték, a PD-L1 expresszió, szövettani jellemzők és a betegség stádiuma szerint stratifikált log-rank teszt alapján.
[d] Megerősített objektív válasz.
[e] Post-hoc elemzés
NR=Nem elért, CI=konfidenciaintervallum

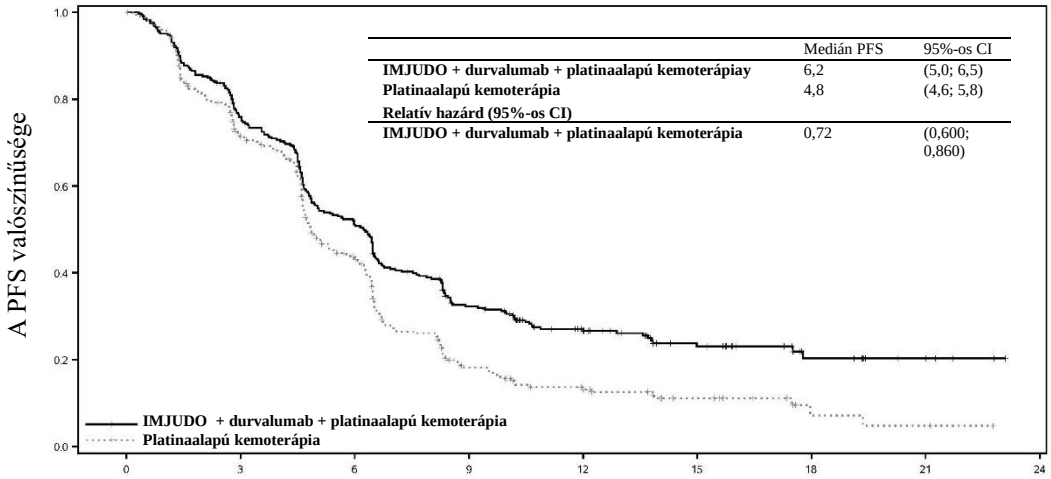
2. ábra: Az OS Kaplan–Meier-féle görbéje



Kockázatnak kitett betegek száma

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

3. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje

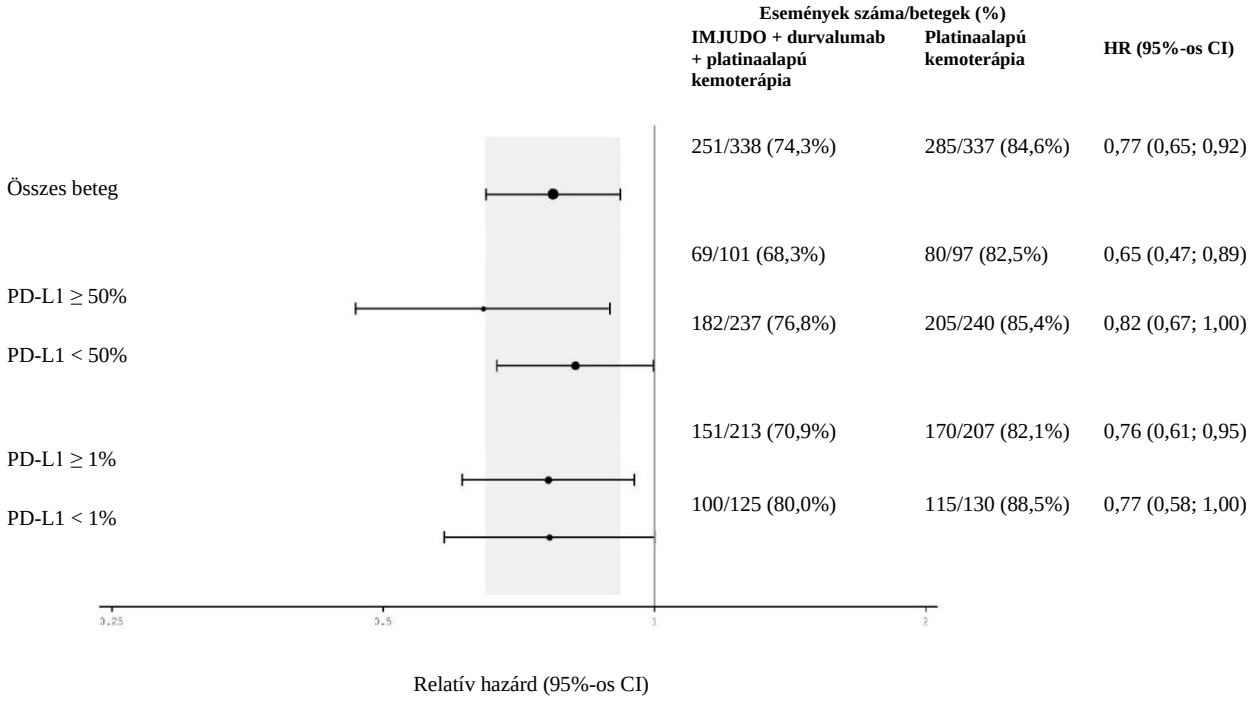


Kockázatnak kitett betegek száma

Hónap	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + platinaalapú kemoterápia	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinaalapú kemoterápia	337	219	121	43	23	12	3	2	0

A 4. ábra az előre meghatározott alcsoport-elemzések tumor PD-L1 fehérje expressziója szerinti OS hatásossági eredményeit mutatja be.

4. ábra. Az OS PD-L1 fehérje-expresszió szerinti fasor-ábrája IMJUDO + durvalumab + platinaalapú kemoterápia vs. platinaalapú kemoterápia mellett



Idősek
Összesen 75, 75 éves vagy idősebb beteget vontak be a POSEIDON vizsgálatba az IMJUDO-t durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban kapó (n=35) karba vagy a kizárólag platinaalapú kemoterápiát kapó (n=40) karba. Ebben a vizsgálati alcsoportban a durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMJUDO-kezelés esetében az OS vonatkozásában megfigyelt feltáró HR a platinaalapú kemoterápiával összehasonlítva 1,05 (95%-os CI: 0,64; 1,71) volt. Az alcsoportelemzés feltáró jellegéből adódóan nem lehet végleges következtetéseket levonni, de óvatosság javasolt, amennyiben ez a kezelési mód idős betegek esetében felmerül.

Gyermekek és serdülők

A durvalumabbal kombinációban adott IMJUDO biztonságosságát és hatásosságát a 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A D419EC00001 vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, dóziskereső és dózisnövelő vizsgálat volt, melyben a durvalumabbal kombinációban adott IMJUDO, illetve ezt követően monoterápiaként adott durvalumab biztonságosságát, előzetes hatásosságát és farmakokinetikáját olyan gyermekeken és serdülőkön vizsgátlák, akik előrehaladott rosszindulatú szolid tumorokban (kivéve a központi idegrendszer elsődleges daganatait) szenvedtek és rendelkezésre álló standard kezelés hiányában betegségük progrediált. A vizsgálatba 50 gyermek- és serdülőkorú beteget vontak be, akiknek életkora 1 és betöltött 18. életév közötti volt és akiket a következő elsődleges tumor csoportokba soroltak: neuroblastoma, szolid tumor és szarkóma. A betegek 4 hetente adott 1 mg/ttkg IMJUDO-t kaptak 20 mg/ttkg vagy 30 mg/ttkg durvalumabbal kombinációban 4 cikluson keresztül, amit 4 hetente adott durvalumab-monoterápia követett. A dóziskereső szakaszban az IMJUDO és durvalumab kombinációs kezelést egy egyszeri durvalumab ciklus előzte meg; 8 betegnél a kezelést ezen szakaszban, azaz még az IMJUDO beadása előtt, felfüggesztették. Így, a vizsgálatba bevont 50 beteg közül 42 kapott IMJUDO-t durvalumabbal kombinációban és 8 kapott kizárólag durvalumabot. A dózisnövelő szakaszban, a válaszarány-elemzésbe bevonható betegek csoportjában az ORR 5,0% (1/20 beteg) volt. Az IMJUDO és

durvalumab biztonságossági profiljában a felnőtt betegeknél megfigyelthez képest új biztonságossági szignált nem figyeltek meg. A gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tremelimumab farmakokinetikáját (PK) monoterápiában, durvalumabbal kombinációban és platinaalapú kemoterápiával kombinációban vizsgálták.

A tremelimumab PK-ját monoterápiában 4 vagy 12 hetente egyszer intravénásan adott 75 mg, illetve 750 mg vagy 10 mg/ttkg közötti dózistartományban, vagy 300 mg egyszeri adagolása után vizsgálták. A ≥ 75 mg-os dózisok beadását követően a PK expozíció dózisarányosan nőtt (lineáris PK). A dinamikus egyensúlyi állapot megközelítőleg a 12. héten következett be. A tremelimumabot 3 vagy 4 hetente ≥ 75 mg (vagy 1 mg/ttkg) dózisban, monoterápiában, illetve egyéb gyógyszerekkel kombinációban kapó betegek (n=1605) adatainak populációs PK elemzése alapján, a tremelimumab becsült clearance-e (CL) 0,309 l/nap és eloszlási térfogata (Vd) 6,33 l volt. A terminális felezési idő megközelítőleg 14,2 nap volt. A tremelimumab elsődlegesen a reticuloendothelialis rendszeren keresztüli fehérjekatabolizmus vagy célpontmediált diszpozíció révén eliminálódik.

Különleges betegcsoportok

Az életkor (18–87 év), testtömeg (34–149 kg), a beteg neme, a pozitív gyógyszerellenes antitest (ADA) státusz, albuminszint, LDH-szint, kreatininszint, tumortípus, rassz vagy az ECOG/WHO státusz nem befolyásolta klinikailag jelentősen a tremelimumab farmakokinetikáját.

Vesekárosodás

Az enyhe (kreatinin-clearance (CrCl) 60–89 ml/perc) és közepesen súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance (CrCl) 30–59 ml/perc) nem befolyásolta klinikailag jelentősen a tremelimumab farmakokinetikáját. A súlyos vesekárosodás (CrCl 15–29 ml/perc) tremelimumab farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem ismert; a dózismódosítás szükségessége nem határozható meg. Mivel az IgG monoklonális antitestek elsősorban nem a vesén keresztül választódnak ki, a vesefunkcióban bekövetkező változás várhatóan nem befolyásolja a tremelimumab expozícióját.

Májkárosodás

Az enyhe májkárosodás (bilirubin ≤ ULN és GOT > ULN vagy bilirubin > 1,0-1,5 × ULN és bármilyen GOT-érték) és a közepesen súlyos májkárosodás (bilirubin > 1,5-3 × ULN és bármilyen GOT-érték) nem befolyásolta klinikailag jelentősen a tremelimumab farmakokinetikáját. A súlyos májkárosodás (bilirubin > 3,0 × ULN és bármilyen GOT-érték) tremelimumab farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem ismert; a dózismódosítás szükségessége nem határozható meg. Mivel az IgG monoklonális antitestek elsősorban nem a májon keresztül választódnak ki, a májfunkcióban bekövetkező változás várhatóan nem befolyásolja a tremelimumab expozícióját.

Gyermekek és serdülők

A durvalumabbal kombinációban adott tremelimumab farmakokinetikáját 50, 1 és betöltött 18. életév közötti beteg adatai alapján, a D419EC00001 vizsgálatban értékelték. A betegek 4 hetente adott 1 mg/ttkg tremelimumabot kaptak 20 mg/ttkg vagy 30 mg/ttkg durvalumabbal kombinációban 4 cikluson keresztül, amit 4 hetente adott durvalumab-monoterápia követett. Populációs PK elemzés alapján, a tremelimumab szisztémás expozíciója a 4 hetente 1 mg/ttkg tremelimumabot kapó, ≥35 kg testtömegű, gyermek- és serdülőkorú betegeknél a 4 hetente 1 mg/ttkg tremelimumabot kapó felnőttekéhez hasonló volt, míg a <35 kg testtömegű, gyermek- és serdülőkorú betegek esetében a felnőttekénél alacsonyabb volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állat-toxikológia

A cynomolgus majmokon végzett 6 hónapos ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban a tremelimumab-kezelés során dózisfüggő gyakorisággal tartós hasmenés és bőrkiütés, hegesedés és nyílt sebek jelentkeztek, amelyek dóziskorlátozóak voltak. Ezen klinikai jelek étvágy- és testtömegcsökkenéssel, valamint perifériás nyirokcsomó-duzzanatokkal társultak. A megfigyelt klinikai jelekkel korreláló szövettani leletek magukba foglalták a reverzibilis krónikus gyulladást a cecumban és vastagbélben, a mononukleáris sejtes infiltrációt a bőrben, valamint a hiperpláziát a nyirokszövetekben.

A mononukleáris sejtes infiltráció előfordulásának és súlyosságának dózisfüggő növekedését figyelték meg, mononukleáris sejtes gyulladással vagy anélkül, a nyálmirigyben, hasnyálmirigyben (acinárisan), pajzsmirigyben, mellékpajzsmirigyben, mellékvesében, szívben, nyelőcsőben, nyelvben, a periportális májterületen, a vázizomzatban, prosztatában, uterusban, hypophysisben, szemben (kötőhártyában, extraocularis izmokban), valamint az agyi choroid plexusban. A vizsgálatban a heti 5 mg/ttkg legalacsonyabb dózist kapó állatoknál NOAEL érték nem volt meghatározható, azonban a köztes heti 15 mg/ttkg legmagasabb dózist tekintették a nem súlyosan toxikus szintnek. A klinikailag releváns expozíció mellett ezen dózis alapján meghatározott expozícióalapú terápiás index értéke 1,77-5,33 volt, a 300 mg-os egyszeri vagy háromhetente 75 mg-os klinikai adagolási rend alapján.

Karcinogenitás és mutagenitás

A tremelimumab karcinogén és mutagén potenciálját nem értékelték.

Reproduktív toxicitás

Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során mononukleáris sejtes infiltrációt figyeltek meg a prosztatában és a méhben. Mivel fertilitási állatkísérletes vizsgálatokat tremelimumabbal nem végeztek, ezen megfigyelések jelentősége a termékenység szempontjából nem ismert. Reprodukciós vizsgálatokban a tremelimumab vemhes cynomolgus majmoknak az organogenezis időszakában történő beadása nem okozott anyai toxicitást és nem befolyásolta a vetélést, a magzat súlyát, a külső-, zsigeri- vagy a vázrendszer rendellenességeit vagy a vizsgált magzati szervek súlyát.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hisztidin
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
trehalóz-dihidrát
dinátrium-edetát-dihidrát
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év 2°C – 8°C-on tárolva.

Hígított oldat

A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása legfeljebb 28 napig 2°C – 8°C-on és legfeljebb 48 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) bizonyított az elkészítés időpontjától számítva.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor hígítás után a tárolási idő és annak körülményei a felhasználó felelőssége, és ez nem haladhatja meg a 24 órát 2°C – 8°C-on vagy a 12 órát szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on), kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

Az elkészített oldatos infúzióban a mikroorganizmusok szaporodásának hiányát 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten legfeljebb 28 napig, szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) pedig az elkészítéstől számított 48 óráig igazolták.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az IMJUDO kétféle kiszerelésben kapható:

- 1,25 ml (összesen 25 mg tremelimumabot tartalmazó) koncentrátum egy elasztomer zárással és lila, lepattintható alumínium kupakkal ellátott, I-es típusú üveg injekciós üvegben. 1 darab, egyadagos injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

- 15 ml (összesen 300 mg tremelimumabot tartalmazó) koncentrátum egy elasztomer zárással és sötétkék, lepattintható alumínium kupakkal ellátott, I-es típusú üveg injekciós üvegben. 1 darab, egyadagos injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

<u>Az oldat elkészítése</u>

Az IMJUDO egyadagos injekciós üvegben kerül forgalomba, és nem tartalmaz semmilyen tartósítószert, aszeptikus technikát kell alkalmazni.

- A gyógyszert szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot és nem színeződött-e el. Az IMJUDO átlátszó vagy enyhén opálos, és színtelen vagy halványsárga oldat. Dobja ki az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy látható részecskék észlelhetők benne. Ne rázza fel az injekciós üveget!

- Az IMJUDO injekciós üveg(ek)ből szívja ki a szükséges térfogatot, és juttassa be egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot. A hígított oldat végső koncentrációja 0,1 mg/ml és 10 mg/ml között kell legyen. Az oldat nem fagyasztható és nem szabad felrázni!

- Ügyelni kell az elkészített oldat sterilitására.

- A gyógyszer felszívását követően ne fecskendezze vissza az injekciós üvegbe.
- Az injekciós üvegben maradt összes fel nem használt mennyiséget ki kell dobni.

Alkalmazás

- Az infúziós oldatot egy steril, alacsony fehérjekötő-képességű, 0,2 vagy 0,22 mikrométeres pórusméretű beépített szűrőt tartalmazó infúziós szereléken keresztül adja be intravénásan, 60 perc alatt.
- Ne adjon egyidejűleg más gyógyszereket ugyanazon az infúziós szereléken keresztül.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1713/001 25 mg injekciós üveg
EU/1/22/1713/002 300 mg injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. február 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svédország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az IMJUDO minden tagállamban történő forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultja megállapodik az Illetékes Nemzeti Hatósággal a betegoktatási program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs csatornákat, a terjesztés módját és a program bármely egyéb elemét. A kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedés célja a tudatosság növelése és az immunmediált mellékhatások tüneteivel kapcsolatos tájékoztatás.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden olyan tagállamban, ahol az IMJUDO forgalomba kerül, biztosítania kell, hogy az összes, IMJUDO-t várhatóan alkalmazó kezelőorvos hozzáférjen/megkapja és betegeinek biztosítsa az alábbiakat:

Betegkártya

A Betegkártya tartalmazza a következő kulcsfontosságú információkat:

- Figyelmeztetés az immunmediált mellékhatások (laikus nyelvezettel) előfordulásának lehetőségéről és arról, hogy ezek súlyosak lehetnek.
- Az immunmediált mellékhatások tüneteinek leírása.
- Figyelemfelhívás, a jelek és tünetek megbeszélése érdekében azonnal forduljon egy egészségügyi szakemberhez.
- A gyógyszert felíró kezelőorvos elérhetőségeinek a helye.
- Figyelemfelhívás, hogy a kártyát mindig vigye magával.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

IMJUDO 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
tremelimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 20 mg tremelimumabot tartalmaz milliliterenként.
25 mg tremelimumabot tartalmaz 1,25 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
300 mg tremelimumabot tartalmaz 15 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, trehalóz-dihidrát, dinátrium-edetát-dihidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1713/001 25 mg injekciós üveg
EU/1/22/1713/002 300 mg injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

IMJUDO 20 mg/ml steril koncentrátum
tremelimumab
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

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

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

AstraZeneca

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

IMJUDO 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
tremelimumab

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdik Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az IMJUDO és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az IMJUDO beadása előtt
3. Hogyan adják be Önnek az IMJUDO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az IMJUDO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az IMJUDO és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az IMJUDO egy daganatellenes gyógyszer. Hatóanyaga a tremelimumab, ami egy *monoklonális antitestnek* nevezett gyógyszer. Ezt a gyógyszert úgy tervezték, hogy felismerjen a szervezetben egy specifikus célpontot. Az IMJUDO úgy hat, hogy segíti az Ön immunrendszerét a daganat leküzdésében.

A durvalumabbal kombinációban adott IMJUDO-t a májrák egy előrehaladott vagy nem reszekálható hepatocelluláris karcinómának (HCC) nevezett formájának kezelésére alkalmazzák. Akkor alkalmazzák, amikor a hepatocelluláris karcinómája:
- műtéti úton nem távolítható el (nem reszekálható), és
- szétterjedhetett a máján belül vagy átterjedhet a test más részeire.

Az IMJUDO-t a tüdőrák egy formájában (előrehaladott, nem kissejtes tüdőrák) szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák, kombinálva más daganatellenes gyógyszerekkel (durvalumabbal és kemoterápiával).

Mivel az IMJUDO más daganatellenes gyógyszerekkel kombinálva kerül alkalmazásra, fontos, hogy elolvassa az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek betegtájékoztatóját is. Ha bármilyen további kérdése van ezekről a gyógyszerekről, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az IMJUDO beadása előtt

Nem kaphat IMJUDO-t
ha allergiás a tremelimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Beszéljen kezelőorvosával, ha nem biztos ebben.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadják Önnek az IMJUDO-t, ha:

- autoimmun betegsége van (egy olyan betegség, amelyben a szervezet immunrendszere a saját sejteket támadja meg)
- szervátültetésen esett át
- tüdőbetegsége vagy légzési problémái vannak
- májbetegsége van.

Beszéljen kezelőorvosával az IMJUDO beadása előtt, ha ezek bármelyike igaz lehet Önre.

Amikor IMJUDO-t adnak Önnek, bizonyos **súlyos mellékhatások** jelentkezhetnek Önnél.

Kezelőorvosa a még súlyosabb szövődmények megelőzésére és a tünetei enyhítésére más gyógyszereket adhat. Kezelőorvosa késleltetheti az IMJUDO következő adagját, vagy leállíthatja az IMJUDO-kezelést. **Azonnal beszéljen kezelőorvosával**, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

- újonnan kialakuló vagy súlyosbodó köhögés; légszomj; mellkasi fájdalom (ezek a **tüdő**gyulladás jelei lehetnek)
- hányinger vagy hányás; csökkent éhségérzet; a has jobb oldalán jelentkező fájdalom; a bőr vagy a szemfehérje besárgulása; álmosság; sötét vizelet vagy a szokottnál könnyebben kialakuló vérzések vagy véraláfutások (a **máj**gyulladás jelei lehetnek)
- hasmenés vagy a szokásosnál gyakoribb székletürítés; fekete, kátrányszerű vagy tapadós, vért vagy nyákot tartalmazó széklet; erős hasi fájdalom vagy nyomásérzékenység (ezek a **bél**gyulladás vagy bélperforáció jelei lehetnek)
- gyors szívverés; rendkívüli fáradtság; testtömeg-növekedés vagy testtömegcsökkenés; szédülés vagy ájulás; hajhullás; hidegség érzés; székrekedés; nem múló vagy szokatlan fejfájás (ezek a **mirigyek** gyulladásának jelei lehetnek, különösen a pajzsmirigy, a mellékvese, az agyalapi mirigy vagy a hasnyálmirigy)
- a szokásosnál erősebb éhségérzet vagy szomjúság; a szokottnál gyakoribb vizeletürítés; magas vércukorszint; gyors és mély légzés; zavartság; édes illatú lehelet; édes vagy fémes íz a szájban vagy a vizelet vagy az izzadtság szagának megváltozása (ezek a **cukorbetegség** jelei lehetnek)
- az ürített vizelet mennyiségének csökkenése (ez a **vese**gyulladás jele lehet)
- bőrkiütés; viszketés; a bőr felhólyagosodása vagy a szájüreg vagy más nyálkahártyák kifekélyesedése (ezek a **bőr**gyulladás jelei lehetnek)
- mellkasi fájdalom; légszomj; szívritmuszavar (ezek a **szívizom**gyulladás jelei lehetnek)
- izomfájdalom, izommerevség vagy izomgyengeség vagy az izmok gyors kifáradása (ezek az **izom**gyulladás vagy egyéb izomprobléma jelei lehetnek)
- hidegrázás vagy remegés, viszketés vagy bőrkiütés, kipirulás, légszomj vagy sípoló légzés, szédülés vagy láz (ezek az **infúzióval összefüggő reakciók** jelei lehetnek)
- görcsrohamok; nyaki merevség; fejfájás; láz, hidegrázás; hányás; a szem fényérzékenysége; zavartság és aluszékonyság (ezek az **agyvelő**gyulladás vagy az agyat és a **gerincvelő**t körülvevő hártya gyulladásának jelei lehetnek)
- **a gerincvelő gyulladása** (mielitisz transzverza): a tünetek közé tartozhat a fájdalom, zsibbadás, bizsergés vagy gyengeség a karokban vagy lábakban; húgyhólyag- vagy bélproblémák, beleértve a gyakoribb vizelési szükségletet, vizelet-visszatartási problémákat, vizelési nehézséget és székrekedést
- fájdalom; gyengeség és a kezek, a lábfejek vagy a karok bénulása (ezek az **ideg**gyulladás, a Guillain–Barré-szindróma jelei lehetnek)
- ízületi fájdalom, duzzanat és/vagy merevség (ezek az **ízületek** gyulladásának, az immunmediált artritisznek a jelei lehetnek)
- a szem pirossága, szemfájdalom, fényérzékenység és/vagy megváltozott látás (ezek a **szem** gyulladásának, az uveitisznek a jelei lehetnek)
- vérzés (orrvérzés vagy ínyvérzés) és/vagy véraláfutás (ezek az **alacsony vérlemezkeszám** jelei lehetnek).

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha a fent felsorolt tünetek bármelyike fennáll Önnél.

Gyermekek és serdülők
Az IMJUDO-t 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem szabad alkalmazni, mert ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az IMJUDO
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség és termékenység
A gyógyszer alkalmazása **nem javasolt terhesség alatt**. Mondja el kezelőorvosának, ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne. Ha Ön fogamzóképes korú nő, akkor hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia az IMJUDO-kezelés ideje alatt és az utolsó adag után még legalább 3 hónapig.

Szoptatás
Mondja el kezelőorvosának, ha Ön szoptat. Nem ismert, hogy az IMJUDO bejut-e az anyatejbe. Kezelőorvosa azt javasolhatja Önnek, hogy ne szoptasson a kezelés ideje alatt és az utolsó adag után még legalább 3 hónapig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem valószínű, hogy az IMJUDO befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ugyanakkor, ha Önnél olyan mellékhatások jelentkeznek, amelyek befolyásolják a koncentrációs és reakciókészségét, akkor gépjárművezetés és gépek kezelése közben legyen óvatos.

Az IMJUDO kis mennyiségű nátriumot tartalmaz
Az IMJUDO kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az IMJUDO poliszorbátot tartalmaz
Ez a gyógyszer 0,3 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 1,25 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként vagy 3 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 15 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként, ami megfelel 0,2 mg/ml-nek.
A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan adják be Önnek az IMJUDO-t?

Az IMJUDO-t egy tapasztalt orvos felügyelete alatt kórházban vagy rendelőben fogják beadni Önnek. Kezelőorvosa az IMJUDO-t cseppinfúzió formájában (infúzió) fogja beadni a vénájába, körülbelül 1 óra alatt.

Durvalumabbal kombinálva alkalmazzák a májrákja kezelésére.

Az ajánlott adag
- 40 kg vagy e fölötti testtömeg esetén az adag egyszeri 300 mg.
- 40 kg alatti testtömeg esetén az adag 4 mg/testtömegkilogramm.

Ha az IMJUDO-t durvalumabbal kombinálva alkalmazzák a májrákja kezelésére, elsőként az IMJUDO-t fogja kapni, aztán a durvalumabot.

Durvalumabbal és kemoterápiával kombinálva alkalmazzák a tüdőrákja kezelésére.

Az ajánlott adag
- 34 kg vagy e fölötti testtömeg esetén az adag 75 mg 3 hetente.
- 34 kg alatti testtömeg esetén az adag 1 mg/testtömegkilogramm 3 hetente.

Általában összesen 5 adag IMJUDO alkalmazása szükséges. Az első 4 adagot az 1., 4., 7. és a 10. héten adják be. Az ötödik adagot általában 6 héttel később, a 16. héten adják be. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy Önnek pontosan hány kezelésre van szüksége.

Ha az IMJUDO-t durvalumabbal és kemoterápiával kombinálva alkalmazzák, elsőként az IMJUDO-t fogja kapni, aztán a durvalumabot, majd a kemoterápiát.

Ha elfelejtett elmenni a megbeszélt kezelésre
Nagyon fontos, hogy egyetlen adagot se hagyjon ki ebből a gyógyszerből. Ha elfelejtett elmenni a kezelésre, **azonnal hívja fel kezelőorvosát**, hogy kapjon egy másik időpontot.

Ha bármilyen további kérdése van a kezelésével kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amikor IMJUDO-t kap, bizonyos súlyos mellékhatások jelentkezhetnek Önnél. Ezek részletes felsorolását **lásd a 2. pontban**.

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha a következő, az IMJUDO-t durvalumabbal kombinálva kapó betegekkel végzett klinikai vizsgálatban jelentett mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél.

A következő mellékhatásokat a durvalumabbal együtt alkalmazott IMJUDO-kezelésben részesülő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban jelentették:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)
- alulműködő pajzsmirigy, ami fáradtságot vagy testtömeg-növekedést okozhat
- köhögés
- hasmenés
- hasi fájdalom
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint; emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint)
- bőrkiütés
- viszketés
- láz
- az alsó végtagok duzzanata (perifériás ödéma)

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- felső légúti fertőzések
- tüdőfertőzés (pneumonia)
- influenzaszerű betegség
- fog- és szájüregi lágyrészfertőzések
- túlműködő pajzsmirigy, ami gyors szívverést vagy testtömegcsökkenést okozhat
- pajzsmirigy-gyulladás (tireoiditisz)
- a mellékvesék által termelt hormonok elválasztásának csökkenése, ami fáradtságot okozhat
- a tüdők szöveteinek gyulladása (pneumonitisz)
- kóros hasnyálmirigy-vizsgálati eredmények
- a vékony- vagy a vastagbél gyulladása (kolitisz)
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz)

- májgyulladás (hepatitisz)
- bőrgyulladás
- éjszakai verejtékezés
- izomfájdalom (mialgia)
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett kreatininszint a vérben)
- fájdalmas vizeletürítés (diszuria)
- a gyógyszer infúziójára adott reakció, ami lázat vagy kipirulást okozhat

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- gombás fertőzés a szájüregben
- alacsony vérlemezkeszám, amelynek jele a túlzott vérzékenység és véraláfutások megjelenése (immun trombocitopénia)
- az agyalapi mirigy alulműködése; az agyalapi mirigy gyulladása
- 1-es típusú cukorbetegség (diabétesz mellitusz)
- olyan állapot, amelyben az izmok elgyengülnek és gyorsan fáradnak (miaszténia grávisz)
- az agyat és a gerincvelőt körülvevő hártya gyulladása (meningitisz)
- szívizomgyulladás (miokarditisz)
- rekedt hang (diszfónia)
- a tüdőszövet hegesedése
- a bőr felhólyagosodása
- izomgyulladás (miozitisz)
- az izmok és az erek gyulladása
- vesegyulladás (nefritisz), ami csökkentheti a vizelet mennyiségét
- ízületi gyulladás (immunmediált artritisz)
- az izmok gyulladása, ami fájdalmat vagy merevséget okoz (polimialgia reumatika)

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- nagy mennyiségű, híg, vízszerű vizelet ürítése és csillapíthatatlan szomjúságérzés (diabétesz inszipidusz)
- szemgyulladás (uveitisz)
- agyvelőgyulladás (enkefalitisz)
- ideggyulladás (Guillain–Barré-szindróma)
- a bélfal kilyukadása (bélperforáció)
- cöliákia (amely a gluténtartalmú élelmiszerek fogyasztását követően kialakuló tünetekkel például hasfájás, hasmenés és puffadás – jár)
- a húgyhólyag gyulladása (cisztitisz). A jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizelési inger, a véres vizelet, valamint alhasi fájdalom vagy nyomásérzés

Egyéb jelentett mellékhatások, amelyek gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
- a hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek hiánya vagy mennyiségének csökkenése (exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség)
- a gerincvelő egy részének gyulladása (mielitisz transzverza)

A következő mellékhatásokat az IMJUDO-t durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinálva kapó betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentették:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)
- felső légúti fertőzések
- tüdőfertőzés (pneumonia)
- alacsony vörösvértestszám
- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vérlemezkeszám
- alulműködő pajzsmirigy, ami fáradtságot vagy testtömeg-növekedést okozhat

- étvágycsökkenés
- köhögés
- hányinger
- hasmenés
- hányás
- székrekedés
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint; emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint)
- hajhullás
- bőrkiütés
- viszketés
- ízületi fájdalom (artralgia)
- fáradtság vagy gyengeség
- láz

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- influenzaszerű betegség
- gombás fertőzés a szájüregben
- alacsony fehérvérsejtszám láz jeleivel
- alacsony vörösvértest-, fehérvérsejt- és vérlemezkeszám (pancitopénia)
- túlműködő pajzsmirigy, ami gyors szívverést vagy testtömegcsökkenést okozhat
- a mellékvesék által termelt hormonok szintjének csökkenése, ami fáradtságot okozhat
- az agyalapi mirigy alulműködése; az agyalapi mirigy gyulladása
- pajzsmirigy-gyulladás (tireoiditisz)
- ideggyulladás, ami a karok és lábak zsibbadását, gyengeségét, bizsergő vagy égő fájdalmát okozza (perifériás neuropátia)
- a tüdő szöveteinek gyulladása (pneumonitisz)
- rekedt hang (diszfónia)
- a száj vagy az ajkak gyulladása
- kóros hasnyálmirigy-vizsgálati eredmények
- hasi fájdalom
- a vékony- vagy a vastagbél gyulladása (kolitisz)
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz)
- májgyulladás, ami hányingert vagy csökkent éhségérzetet okozhat (hepatitisz)
- izomfájdalom (mialgia)
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett kreatininszint a vérben)
- fájdalmas vizeletürítés (diszuria)
- az alsó végtagok duzzanata (perifériás ödéma)
- a gyógyszer infúziójára adott reakció, ami lázat vagy kipirulást okozhat

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fog- és szájüregi lágyrészfertőzések
- alacsony vérlemezkeszám, amelynek jele a túlzott vérzékenység és véraláfutások megjelenése (immun trombocitopénia)
- nagy mennyiségű, híg, vízszerű vizelet ürítése és csillapíthatatlan szomjúságérzés (diabétesz inszipidusz)
- 1-es típusú cukorbetegség (diabétesz mellitusz)
- agyvelőgyulladás (enkefalitisz)
- szívizomgyulladás (miokarditisz)
- a tüdőszövet hegesedése
- a bőr felhólyagosodása
- éjszakai verejtékezés
- bőrgyulladás
- izomgyulladás (miozitisz)

- az izmok és az erek gyulladása
- vesegyulladás (nefritisz), ami csökkentheti a vizelet mennyiségét
- a húgyhólyag gyulladása (cisztitisz). A jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizelési inger, a véres vizelet, valamint alhasi fájdalom vagy nyomásérzés
- szemgyulladás (uveitisz)
- ízületi gyulladás (immunmediált artritisz)

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- olyan állapot, amelyben az izmok elgyengülnek és gyorsan fáradnak (miaszténia grávisz)
- ideggyulladás (Guillain–Barré szindróma)
- az agyat és a gerincvelőt körülvevő hártya gyulladása (meningitisz)
- a bélfal kilyukadása (bélperforáció)
- cöliákia (amely a gluténtartalmú élelmiszerek fogyasztását követően kialakuló tünetekkel – például hasfájás, hasmenés és puffadás – jár)

Egyéb jelentett mellékhatások, amelyek gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
- a hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek hiánya vagy mennyiségének csökkenése (exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség)
- a gerincvelő egy részének gyulladása (mielitisz transzverza)
- az izmok gyulladása, ami fájdalmat vagy merevséget okoz (polimialgia reumatika)

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, **tájékoztassa kezelőorvosát**. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az IMJUDO-t tárolni?

Az IMJUDO-t egy kórházban vagy rendelőben fogják beadni Önnek és a tárolásért az egészségügyi szakember lesz felelős.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha zavaros, elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz.

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az IMJUDO?
A hatóanyag a tremelimumab.

A koncentrátum oldatos infúzióhoz 20 mg tremelimumabot tartalmaz milliliterenként.

Egy injekciós üveg vagy 300 mg tremelimumabot tartalmaz 15 ml koncentrátumban, vagy 25 mg tremelimumabot 1,25 ml koncentrátumban.

Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, trehalóz-dihidrát, dinátrium-edetát-dihidrát (lásd 2. pont „Az IMJUDO kis mennyiségű nátriumot tartalmaz”), poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen az IMJUDO külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Az IMJUDO koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) egy tartósítószer-mentes, átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga, látható részecskéktől mentes oldat.

1 darab 1,25 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget vagy 1 darab 15 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

Tel: +372 6549 600

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

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az infúzió elkészítése és beadása:

- A beadás előtt a parenterális gyógyszert szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot és nem színeződött-e el. A koncentrátum átlátszó vagy opálos,

színtelen vagy halványsárga, látható részecskéktől mentes oldat. Dobja ki az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy látható részecskék észlelhetők benne.

- Ne rázza fel az injekciós üveget!
- Az injekciós üveg(ek)ből szívja ki a szükséges térfogatot, és juttassa be egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba, hogy 0,1 mg/ml és 10 mg/ml közötti végső koncentrációjú hígított oldatot készítsen. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.
- A gyógyszert a hígítást követően azonnal fel kell használni. A hígított oldatot tilos fagyasztani. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, az injekciós üveg átszúrásától az adagolás elkezdéséig eltelt idő, nem haladhatja meg a 24 órát 2°C – 8°C-on, vagy a 12 órát szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on). Ha hűtőszekrényben tárolják, akkor az alkalmazás előtt az infúziós zsákot hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni. Az infúziós oldatot egy steril, alacsony fehérjekötő-képességű, 0,2 vagy 0,22 mikrométeres pórusméretű beépített szűrőt tartalmazó infúziós szereléken keresztül adja be intravénásan, 1 órán keresztül.
- Ne adjon egyidejűleg más gyógyszereket ugyanazon az infúziós szereléken keresztül.
- Az IMJUDO egyadagos kiszerelésű. Az injekciós üvegben maradt összes fel nem használt mennyiséget ki kell dobni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a tremelimumabra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A polymyalgia rheumaticára vonatkozó elérhető adatokra való tekintettel, a PRAC úgy ítéli meg, hogy a tremelimumab-terápia és a polymyalgia rheumatica közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a tremelimumabot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A tremelimumabra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a tremelimumabot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.