

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg tremelimumabu.

Jedna fiolka 1,25 ml koncentratu zawiera 25 mg tremelimumabu.

Jedna fiolka 15 ml koncentratu zawiera 300 mg tremelimumabu.

Tremelimumab jest ludzką immunoglobuliną G2 skierowaną przeciwko antygenowi-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4), przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2a wytwarzanym w mysich komórkach szpiczaka w technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego, pozbawiony lub niemal całkowicie pozbawiony widocznych cząstek. Odczyn pH roztworu wynosi około 5,5, a osmolalność około 285 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular cancer*, HCC).

Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszej linii u dorosłych z uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP), przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu raka.

Dawkowanie

Zalecaną dawkę produktu leczniczego IMJUDO przedstawiono w Tabeli 1. Produkt leczniczy IMJUDO podaje się we wlewie dożylnym, trwającym 1 godzinę.

W przypadku podawania leku IMJUDO w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produktów leczniczych w celu uzyskania dalszych informacji.

Tabela 1. Zalecana dawka produktu leczniczego IMJUDO

Wskazanie	Zalecana dawka produktu leczniczego IMJUDO	Czas trwania leczenia
Zaawansowany lub nieoperacyjny HCC	Produkt leczniczy IMJUDO w dawce 300 mg ^a jako pojedyncza dawka podawana w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg ^a w 1. dniu / 1. cyklu, a następnie monoterapia durwalumabem co 4 tygodnie.	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
Uogólniony NDRP	Podczas chemioterapii z zastosowaniem soli platyny: 75 mg^b w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg i chemioterapią na bazie platyny co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni). Chemioterapia po zastosowaniu soli platyny: Durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie i leczenie pemetreksedem^c w zależności od rozpoznania histopatologicznego, co 4 tygodnie. Piątą dawkę 75 mg^{d,e} IMJUDO należy podać w 16. tygodniu wraz z 6. dawką durwalumabu.	Maksymalnie 5 dawek. Pacjenci mogą otrzymać mniej niż pięć dawek produktu IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, jeśli dojdzie do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

^a W przypadku produktu IMJUDO pacjenci z HCC o masie ciała 40 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 4 mg/kg mc. produktu leczniczego IMJUDO do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 40 kg. W przypadku durwalumabu pacjenci o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. durwalumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg.

^b W przypadku produktu IMJUDO pacjenci z uogólnionym NDRP o masie ciała wynoszącej 34 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę ustaloną w zależności od masy ciała, odpowiadającą dawce 1 mg/kg mc. produktu IMJUDO aż do czasu, gdy ich masa ciała przekroczy 34 kg. W przypadku durwalumabu pacjenci o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. durwalumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg.

^c Rozważyć podanie dawki podtrzymującej pemetreksedu pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy byli leczeni pemetreksedem i karboplatiną/cisplatiną w fazie chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

^d W przypadku opóźnienia (opóźnień) podania dawki, piątą dawkę produktu IMJUDO można podać później niż w tygodniu 16., wraz z durwalumabem.

^e Jeśli pacjenci otrzymają mniej niż 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny, pozostałe cykle leczenia produktem IMJUDO (do łącznej liczby 5) wraz z durwalumabem należy podać podczas kontynuacji leczenia po zakończeniu chemioterapii pochodnymi platyny.

Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki w trakcie leczenia produktem leczniczym IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem. Może zajść konieczność wstrzymania lub zakończenia podawania leku, w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji.

W Tabeli 2 podano wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4, gdzie znajdują się dalsze zalecenia

dotyczące postępowania, informacje dotyczące monitorowania i oceny). Należy także zapoznać się z ChPL durwalumabu.

Tabela 2. Modyfikacje leczenia podczas leczenia produktem IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia
Zapalenie pęcherzyków płucnych/śródmiąższowa choroba płuc o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie ^b
	Stopień 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznawiać
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	AlAT lub AspAT > 3 - ≤ 5 x GGN lub bilirubina całkowita > 1,5 - ≤ 3 x GGN	Wstrzymać podawanie ^b
	AlAT lub AspAT > 5 - ≤ 10 x GGN	Wstrzymać podawanie durwalumabu oraz zakończyć i nie wznawiać podawania produktu IMJUDO (w stosownych przypadkach)
	Jednocześnie AlAT lub AspAT > 3 x GGN oraz bilirubina całkowita > 2 x GGN ^c	Zakończyć i nie wznawiać
	AlAT lub AspAT > 10 x GGN lub bilirubina całkowita > 3 x GGN	
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym w HCC (lub obecność drugiego guza wątroby przy nieprawidłowych wartościach początkowych) ^d	AlAT lub AspAT > 2,5 - ≤ 5 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN	Wstrzymać podawanie ^b
	AlAT lub AspAT > 5 - 7 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN lub jednocześnie AlAT lub AspAT 2,5 - 5 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN oraz bilirubina całkowita > 1,5 - < 2 x GGN ^c	Wstrzymać podawanie durwalumabu oraz zakończyć i nie wznawiać podawania produktu IMJUDO (w stosownych przypadkach)
	AlAT lub AspAT > 7 x wartość początkowa lub > 20 x GGN, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej lub bilirubina > 3 x GGN	Zakończyć i nie wznawiać

Działania niepożądane	Nasilenie^a	Modyfikacja leczenia
Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie ^b
	Stopień 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznowiać ^e
Perforacja jelita	KAŻDEGO stopnia	Zakończyć i nie wznowiać
Nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2. - 4.	Wstrzymać podawanie do stabilizacji stanu klinicznego
Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2. - 4.	Bez zmian
Niewydolność nadnerczy lub zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym	Stopień 2. - 4.	Wstrzymać podawanie do stabilizacji stanu klinicznego
Cukrzyca typu 1. o podłożu immunologicznym	Stopień 2. - 4.	Bez zmian
Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym	Stopień 2. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5-3 x (GGN lub wartość początkowa)	Wstrzymać podawanie ^b
	Stopień 3. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 x wartość początkowa lub > 3-6 x GGN; Stopień 4. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 6 x GGN	Zakończyć i nie wznowiać
Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid)	Stopień 2. przez > 1 tydzień lub stopień 3.	Wstrzymać podawanie ^b
	Stopień 4.	Zakończyć i nie wznowiać
Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym	Stopień 2. - 4.	Zakończyć i nie wznowiać
Zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe o podłożu immunologicznym/rabdomioliza	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie ^{b,f}
	Stopień 4.	Zakończyć i nie wznowiać
Reakcje związane z wlewem	Stopień 1. lub 2.	Przerwać lub zmniejszyć szybkość wlewu

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia
	Stopień 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznowiać
Miastenia o podłożu immunologicznym	Stopień 2. - 4.	Zakończyć i nie wznowiać
Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym	Każdego stopnia	Zakończyć i nie wznowiać
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie ^b
	Stopień 3. lub 4.	Zakończyć i nie wznowiać
Zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym	Stopień 2. - 4.	Zakończyć i nie wznowiać
Zespół Guillaina-Barrégo o podłożu immunologicznym	Stopień 2. - 4.	Zakończyć i nie wznowiać
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym ^g	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie ^b
	Stopień 4.	Zakończyć i nie wznowiać
Działania niepożądane o podłożu innym niż immunologiczne	Stopień 2. i 3.	Wstrzymać podawanie do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 1 . lub powrotu do wartości początkowej
	Stopień 4.	Zakończyć i nie wznowiać ^h

^a Powszechne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 4.03. AlAT: transaminaza alaninowa; AspAT: transaminaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy.

^b Po wstrzymaniu podawania można wznowić podawanie produktu leczniczego IMJUDO i (lub) durwalumabu w ciągu 12 tygodni, jeśli nasilenie działań niepożądanych osiągnęło stopień ≤ 1 ., a dawkę kortykosteroidu zmniejszono do ≤ 10 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę. Należy przerwać i nie wznowiać podawania produktu leczniczego IMJUDO i durwalumabu w przypadku nawracających działań niepożądanych w stopniu 3., jeśli dotyczy.

^c U pacjentów z inną przyczyną należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny.

^d Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność AspAT i AlAT jest mniejsza lub równa GGN u pacjentów z zajęciem wątroby, należy wstrzymać lub zakończyć i nie wznowiać leczenia durwalumabem zgodnie z zaleceniami podanymi dla zapalenia wątroby bez zajęcia wątroby.

- ^e Przerwać i nie wznowiać stosowania produktu leczniczego IMJUDO w przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 3.; jednakże leczenie durwalumabem można wznowić po ustąpieniu zdarzenia.
- ^f Przerwać i nie wznowiać stosowania produktu leczniczego IMJUDO i durwalumabu, jeśli nasilenie działania niepożądanego nie zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . w ciągu 30 dni lub jeśli występują objawy niewydolności oddechowej.
- ^g Obejmuje małopłytkowość immunologiczną, zapalenie trzustki, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka i polimialgię reumatyczną.
- ^h Z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 4., w przypadku których decyzja o przerwaniu leczenia powinna opierać się na towarzyszących klinicznych objawach podmiotowych/przedmiotowych i ocenie klinicznej.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych z NDRP z przerzutami są ograniczone (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki produktu IMJUDO u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są niewystarczające do sformułowania zaleceń dotyczących tej populacji (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki produktu IMJUDO u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu IMJUDO nie było badane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IMJUDO u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w odniesieniu do HCC i NDRP. Dane nie są dostępne. Poza zatwierdzonymi wskazaniami produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem był przedmiotem badania z udziałem dzieci w wieku od 1 do 17 lat leczonych z powodu nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), guzów litych i mięsaków, jednak wyniki tego badania nie pozwoliły stwierdzić, że korzyści z takiego zastosowania leku przewyższają ryzyko. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IMJUDO jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę, po uprzednim rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem

W przypadku zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC, podając produkt IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem, produkt IMJUDO należy podać w osobnym wlewie dożylnym przed podaniem durwalumabu w tym samym dniu. Informacje o podawaniu durwalumabu, patrz ChPL.

IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny

W przypadku NDRP, podając produkt IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, produkt IMJUDO podaje się jako pierwszy, następnie durwalumab, a potem chemioterapię opartą na pochodnych platyny w dniu podania leków.

W ramach leczenia podtrzymującego podczas wlewu piątej dawki produktu IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i pemetreksedem w tygodniu 16., w dniu podania leków produkt IMJUDO należy podać jako pierwszy, następnie durwalumab, a potem pemetreksed.

IMJUDO, durwalumab i chemioterapię opartą na pochodnych platyny podaje się w osobnych wlewach dożylnych. IMJUDO i durwalumab są podawane przez 1 godzinę każdy. Informacje o podawaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, patrz ChPL. Informacje dotyczące leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu, patrz ChPL. Należy zastosować oddzielne worki i filtry infuzyjne do każdego wlewu.

Podczas cyklu 1. po podaniu produktu IMJUDO podaje się durwalumab, rozpoczynając wlew po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godziny) od zakończenia wlewu produktu IMJUDO. Podawanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny należy rozpocząć po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godzinach) od zakończenia wlewu durwalumabu. Jeśli nie występują istotne klinicznie objawy w trakcie 1. cyklu, wówczas w zależności od decyzji lekarza, w kolejnych cyklach durwalumab można podawać bezpośrednio po podaniu produktu IMJUDO, a okres między zakończeniem wlewu durwalumabu a rozpoczęciem chemioterapii można skrócić do 30 minut.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje o zalecanych modyfikacjach leczenia można znaleźć w Tabeli 2 w punkcie 4.2. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1 ., należy rozpocząć i kontynuować zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów i/lub zastosowanie dodatkowych ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych.

Identyfikowalność

W celu poprawienia możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym

Zapalenie pęcherzyków płucnych lub śródmiąższowa choroba płuc o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia pęcherzyków płucnych. Podejrzenie zapalenia pęcherzyków płucnych należy potwierdzić w badaniu radiologicznym wykluczając etiologię związaną z innymi zakażeniami i chorobami oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. W przypadku zdarzeń stopnia 2. należy rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4. należy rozpocząć podawanie 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8). Należy monitorować aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie na podstawie oceny klinicznej. W przypadku zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzenia dowolnego stopnia.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8). Zgłoszono perforację jelita i perforację jelita grubego u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia jelita grubego/biegunki i perforacji jelita oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. W przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku podejrzenia perforacji jelita DOWOLNEGO stopnia należy natychmiast skontaktować się z chirurgiem.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią, a niedoczynność tarczycy może rozwinąć się po nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed i okresowo w trakcie leczenia oraz według wskazań na podstawie oceny klinicznej. W przypadku wystąpienia niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologiczny należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. W przypadku niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym należy rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. W przypadku nadczynności/zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym można wdrożyć leczenie objawowe, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Niewydolność nadnerczy o podłożu immunologicznym

Niewydolność nadnerczy o podłożu immunologicznym występowała u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności nadnerczy. W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności nadnerczy należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym, której pierwszym objawem klinicznym może być kwasica ketonowa, która może zakończyć się zgonem, jeśli nie zostanie wcześniej wykryta, występowała u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w

skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy typu 1. W przypadku wystąpienia objawowej cukrzycy typu 1 należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. Leczenie insuliną można rozpocząć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym

Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w kierunku klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia przysadki mózgowej lub niedoczynności przysadki mózgowej. W przypadku wystąpienia objawowego zapalenia przysadki mózgowej lub niedoczynności przysadki mózgowej należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo w trakcie leczenia oraz należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Wysypka o podłożu immunologicznym

Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid), definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 i CTLA-4 zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórka. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki i zapalenia skóry oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia 2. przez > 1 tydzień lub stopnia 3. i 4.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może zakończyć się zgonem, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym i postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 2 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Jeśli nie dojdzie do poprawy w ciągu 2 do 3 dni pomimo stosowania kortykosteroidów, należy niezwłocznie rozpocząć dodatkowe leczenie immunosupresyjne. Po ustąpieniu objawów (stopień 0.) należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować przez przynajmniej 1 miesiąc.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią występowało zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Biorąc pod uwagę mechanizm działania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, mogą wystąpić inne potencjalne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią: miastenia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, rabdomioliza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barré, małopłytkowość immunologiczna, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka i polimialgia reumatyczna (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów tych zaburzeń i postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Reakcje związane z wlewem

Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z wlewem. U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem zgłaszano ciężkie reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. W przypadku zdarzeń o stopniu nasilenia 1. lub 2. można rozważyć podanie premedykacji w celu profilaktyki kolejnych reakcji na wlew. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4., z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewem należy postępować zgodnie z lokalną praktyką kliniczną i (lub) wytycznymi towarzystw medycznych.

Środki ostrożności związane z leczoną chorobą

NDRP w stadium uogólnionym

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (patrz punkty 4.8 i 5.1). Zaleca się staranne rozważenie stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem tego schematu leczenia w indywidualnych przypadkach.

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Zaawansowany lub nieoperacyjny HCC

Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: zaburzenia czynności wątroby stopnia B lub C w skali Child-Pugh, zakrzepica żyły wrotnej, przeszczep wątroby, niekontrolowane nadciśnienie, przerzuty do mózgu występujące w wywiadzie lub obecnie, ucisk na rdzeń kręgowy, współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i C, aktywne lub występujące w wywiadzie udokumentowane krwawienie z przewodu pokarmowego w okresie 12 miesięcy, wodobrzusze wymagające interwencji niefarmakologicznej występujące w ciągu 6 miesięcy, encefalopatia wątrobowa występująca w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, aktywna lub występująca w wywiadzie udokumentowana choroba autoimmunologiczna lub zapalna. W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność podając tremelimumab pacjentom z tych populacji oraz starannie rozważyć potencjalne korzyści/ryzyko indywidualnie dla każdego pacjenta.

NDRP w stadium uogólnionym

Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: aktywna lub występująca w wywiadzie udokumentowana choroba autoimmunologiczna; aktywne i (lub) nieleczone przerzuty do mózgu; niedobór odporności w wywiadzie; podanie leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia tremelimumabem lub durwalumabem, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika); niekontrolowana choroba współistniejąca; aktywna gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C lub zakażenie wirusem HIV lub pacjenci, którzy otrzymali żywe atenuowane szczepionki w ciągu 30 dni przed lub po rozpoczęciu leczenia tremelimumabem lub durwalumabem. W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność podając tremelimumab w tych populacjach pacjentów oraz starannie rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub immunosupresantów przed rozpoczęciem podawania tremelimumabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika), z powodu ich potencjalnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność tremelimumabu. Jednak można stosować kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym lub inne immunosupresanty po rozpoczęciu podawania tremelimumabu, aby leczyć działania niepożądane o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych (PK) dotyczących interakcji międzylekowych z tremelimumabem. Nie należy oczekiwać wystąpienia metabolicznych interakcji międzylekowych, ponieważ pierwszorzędowym szlakiem eliminacji tremelimumabu jest katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i dystrybucja uzależniona od miejsc wiążących lek. Farmakokinetyczne interakcje leków z tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny oceniono w badaniu POSEIDON i wykazano brak znamiennych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między tremelimumabem, durwalumabem, nab-paklitakselem, gemcytabiną, pemetreksedem, karboplatiną lub cisplatiną podczas jednoczesnego podawania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia tremelimumabem i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tremelimumabu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tremelimumabu u kobiet w okresie ciąży. Biorąc pod uwagę mechanizm działania tremelimumabu oraz przenikanie ludzkiej IgG2 przez barierę łożyska, tremelimumab może on wpływać na utrzymanie ciąży i powodować uszkodzenia płodu, gdy lek jest podawany kobietom w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu IMJUDO w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących obecności tremelimumabu w mleku kobiecym, wchłaniania i wpływu na niemowlęta karmione piersią oraz wpływu na wytwarzanie mleka. Wiadomo, że ludzkie IgG2 przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem IMJUDO i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu tremelimumabu na płodność ludzi lub zwierząt. Jednak w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano naciekanie komórek jednojądrzastych w gruczole krokowym i macicy (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych wyników dla płodności jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tremelimumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem

Ocena bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu podawanego w pojedynczej dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem opiera się na zbiorczych danych uzyskanych od 462 pacjentów z HCC (pula danych dotyczących HCC) uczestniczących w badaniu HIMALAYA oraz w innym badaniu z udziałem pacjentów z HCC, Badaniu 22. Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi była wysypka (32,5%), świąd (25,5%), biegunka (25,3%), ból brzucha (19,7%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (18,0%), gorączka (13,9%), niedoczynność tarczycy (13,0%), kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (10,8%) i obrzęki obwodowe (10,4%) (patrz Tabela 3).

Najczęstszymi (>3%) ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopnia ≥ 3 , według NCI CTCAE) były: zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (8,9%), zwiększenie aktywności lipazy (7,1%), zwiększenie aktywności amylazy (4,3%) i biegunka (3,9%).

Najczęstszymi (>2%) ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie jelita grubego (2,6%), biegunka (2,4%) i zapalenie płuc (2,2%).

Częstość zakończenia badanego leczenia z powodu działań niepożądanych wynosi 6,5%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie wątroby (1,5%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (1,3%).

IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią

Bezpieczeństwo stosowania tremelimumabu podawanego w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią oceniono na podstawie danych uzyskanych od 330 pacjentów z uogólnionym NDRP. Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), zmniejszone łaknienie (28,2%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%), biegunka (21,5%), leukopenia (19,4%), zaparcia (19,1%), wymioty (18,2%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (17,6%), gorączka (16,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (15,5%), zapalenie płuc (14,8%), niedoczynność tarczycy (13,3%), ból stawów (12,4%), kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (12,1%) i świąd (10,9%).

Najczęstszymi (> 3%) ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopnia ≥ 3 , według NCI CTCAE) były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuc (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%) i zwiększenie aktywności amylazy (3,6%).

Najczęstszymi (> 2%) ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc (11,5%), niedokrwistość (5,5%), małopłytkowość (3%), zapalenie jelita grubego (2,4%), biegunka (2,4%), gorączka (2,4%) i gorączka neutropeniczna (2,1%).

Stosowanie tremelimumabu zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 4,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (1,2%) oraz zapalenie jelita grubego (0,9%).

Stosowanie tremelimumabu zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 40,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (13,6%), małopłytkowość (5,8%), leukopenia (4,5%), biegunka (3,0%), zapalenie płuc (2,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (2,4%), uczucie zmęczenia (2,4%), zwiększenie aktywności lipazy (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%), zapalenie wątroby (2,1%) i wysypka (2,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

O ile nie zaznaczono inaczej, w Tabeli 3. wymieniono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych tremelimumabem w dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem w zbiorczej grupie 462 pacjentów z HCC oraz produktem IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w badaniu POSEIDON, w którym 330 pacjentów otrzymało tremelimumab. W badaniu POSEIDON mediana ekspozycji pacjentów na tremelimumab wyniosła 20 tygodni.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W każdej grupie układów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Kategorie częstości występowania określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstotliwości wymieniono według zmniejszającego się nasilenia.

Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem

	Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny			Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem		
	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a	Bardzo często	15,5	0,6	Często	8,4	0
Zapalenie płuc ^b	Bardzo często	14,8	7,3	Często	4,3	1,3
Grypa	Często	3,3	0	Często	2,2	0
Kandydoza jamy ustnej	Często	2,4	0,3	Niezbyt często	0,6	0
Zakażenia zębopochodne oraz	Niezbyt często	0,6	0,3	Często	1,3	0

	Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny			Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem		
	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)
tkanki miękkiej jamy ustnej ^c						
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Niedokrwistość ^d	Bardzo często	49,7	20,6			
Neutropenia ^{d,e}	Bardzo często	41,2	23,9			
Małopłytkowość ^{d,f}	Bardzo często	24,5	8,2			
Leukopenia ^{d,g}	Bardzo często	19,4	5,5			
Gorączka neutropeniczna ^d	Często	3,0	2,1			
Pancytopenia ^d	Często	1,8	0,6			
Małopłytkowość immunologiczna	Niezbyt często	0,3	0	Niezbyt często ^h	0,3	0
Zaburzenia endokrynologiczne						
Niedoczynność tarczycy ⁱ	Bardzo często	13,3	0	Bardzo często	13,0	0
Nadczynność tarczycy ^j	Często	6,7	0	Często	9,5	0,2
Niedoczynność nadnerczy	Często	2,1	0,6	Często	1,3	0,2
Niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej	Często	1,5	0,3	Niezbyt często	0,9	0
Zapalenie tarczycy ^k	Często	1,2	0	Często	1,7	0
Moczówka prosta	Niezbyt często	0,3	0,3	Rzadko ^l	<0,1	0
Cukrzyca typu 1	Niezbyt często	0,3	0,3	Niezbyt często ^l	0,3	<0,1
Zaburzenia oka						
Zapalenie błony naczyniowej oka	Niezbyt często	0,3	0	Rzadko ^l	<0,1	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Zmniejszone łaknienie ^d	Bardzo często	28,2	1,5			
Zaburzenia układu nerwowego						
Neuropatia obwodowa ^{d,m}	Często	6,4	0			
Zapalenie mózgu ⁿ	Niezbyt często	0,6	0,6	Rzadko ^l	<0,1	0
Miastenia	Rzadko ^o	<0,1	<0,1	Niezbyt często	0,4	0
Zespół Guillaina-Barrègo	Rzadko ^p	<0,1	0	Rzadko ^p	<0,1	0
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Rzadko ^o	0,1	0	Niezbyt często	0,2	0,2
Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego ^q	Nieznane	-	-	Nieznane	-	-
Zaburzenia serca						
Zapalenie mięśnia sercowego ^r	Niezbyt często	0,3	0	Niezbyt często	0,4	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						

	Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny			Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem		
	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)
Kaszel/kaszel z odkrztuszaniem	Bardzo często	12,1	0	Bardzo często	10,8	0,2
Zapalenie płuc ^s	Często	4,2	1,2	Często	2,4	0,2
Dysfonia	Często	2,4	0	Niezbyt często	0,9	0
Śródmiąższowa choroba płuc	Niezbyt często	0,6	0	Niezbyt często	0,2	0
Zaburzenia żołądka i jelit						
Nudności ^d	Bardzo często	41,5	1,8			
Biegunka	Bardzo często	21,5	1,5	Bardzo często	25,3	3,9
Zaparcia ^d	Bardzo często	19,1	0			
Wymioty ^d	Bardzo często	18,2	1,2			
Zapalenie jamy ustnej ^{d,t}	Często	9,7	0			
Zwiększona aktywność amylazy	Często ^o	8,5	3,6	Często	8,9	4,3
Ból w jamie brzusznej ^u	Często	7,3	0	Bardzo często	19,7	2,2
Zwiększona aktywność lipazy	Często ^o	6,4	3,9	Często	10,0	7,1
Zapalenie jelita grubego ^v	Często	5,5	2,1	Często	3,5	2,6
Zapalenie trzustki ^w	Często	2,1	0,3	Często	1,3	0,6
Perforacja jelita	Rzadko ^p	<0,1	<0,1	Rzadko ^p	<0,1	<0,1
Perforacja jelita grubego	Niezbyt często ^p	0,1	<0,1	Niezbyt często ^p	0,1	<0,1
Celiakia	Rzadko ^p	0,03	0,03	Rzadko ^p	0,03	0,03
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej / zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ^x	Bardzo często	17,6	2,1	Bardzo często	18,0	8,9
Zapalenie wątroby ^y	Często	3,9	0,9	Często	5,0	1,7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Łysienie ^d	Bardzo często	10,0	0			
Wysypka ^z	Bardzo często	25,8	1,5	Bardzo często	32,5	3,0
Świąd	Bardzo często	10,9	0	Bardzo często	25,5	0
Zapalenie skóry ^{aa}	Niezbyt często	0,6	0	Często	1,3	0
Nocne poty	Niezbyt często	0,6	0	Często	1,3	0
Pemfigoid	Niezbyt często	0,3	0,3	Niezbyt często	0,2	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Ból stawów	Bardzo często	12,4	0,3			
Ból mięśni	Często	4,2	0	Często	3,5	0,2
Zapalenie mięśni ^{bb}	Niezbyt często	0,3	0,3	Niezbyt często	0,6	0,2
Zapalenie wielomięśniowe ^{bb}	Niezbyt często	0,3	0,3	Niezbyt często	0,2	0,2

	Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny			Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem		
	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)		Stopień 3.-4. (%)
Zapalenie stawów o podłożu immunologicznym	Niezbyt często ^o	0,2	0	Niezbyt często	0,6	0
Polimialgia reumatyczna	Częstość nieznana ^{cc}	-	-	Niezbyt często	0,6	0,2
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	6,4	0,3	Często	4,5	0,4
Dyzuria	Często	1,5	0	Często	1,5	0
Zapalenie nerek ^{dd}	Niezbyt często	0,6	0	Niezbyt często	0,6	0,4
Zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne	Niezbyt często	0,3	0	Rzadko ^l	<0,1	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Uczucie zmęczenia ^d	Bardzo często	36,1	5,2			
Gorączka	Bardzo często	16,1	0	Bardzo często	13,9	0,2
Obrzęk obwodowy ^{ee}	Często	8,5	0	Bardzo często	10,4	0,4
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
Reakcja związana z wlewem ^{ff}	Często	3,9	0,3	Często	1,3	0

^a Obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

^b Obejmuje zapalenie płuc wywołane przez *pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc i bakteryjne zapalenie płuc.

^c Obejmuje zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi zęba, ropień zęba i zakażenie zęba.

^d Działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu Poseidon.

^e Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrocytów obojętnochłonnych.

^f Obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.

^g Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.

^h Zgłaszane w badaniach poza zbiorem danych dotyczących HCC. Częstość występowania określono na podstawie badania POSEIDON.

ⁱ Obejmuje zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.

^j Obejmuje zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi i nadczynność tarczycy.

^k Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.

^l Zgłaszane w badaniach poza zbiorem danych dotyczących HCC. Częstość występowania określono na podstawie danych zbiorczych dotyczących pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.

^m Obejmuje neuropatię obwodową, parestezie oraz czuciową neuropatię obwodową.

ⁿ Obejmuje zapalenie mózgu i autoimmunologiczne zapalenie mózgu.

^o Zgłaszane w badaniach, które znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON. Częstość występowania określono na podstawie danych zbiorczych dotyczących pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.

^p Zgłaszane w badaniach, które znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON i poza zbiorem danych dotyczących HCC. Częstość występowania określono na podstawie danych zbiorczych dotyczących pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.

^q Zgłaszane w badaniach, które znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON i poza zbiorem danych dotyczących HCC.

^r Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego.

- ^s Obejmuje zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym i zapalenie pęcherzyków płucnych.
- ^t Obejmuje zapalenie błony śluzowej i zapalenie jamy ustnej.
- ^u Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w boku.
- ^v Obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego oraz zapalenie jelita cienkiego i grubego.
- ^w Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.
- ^x Obejmuje zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności transaminaz.
- ^y Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, hepatotoksyczność, ostre zapalenie wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.
- ^z Obejmuje wyprysk, rumień, wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą i wysypkę krostkową.
- ^{aa} Obejmuje zapalenie skóry i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym.
- ^{bb} Obejmuje rabdomiolizę, zapalenie mięśni i zapalenie wielomięśniowe.
- ^{cc} Działanie niepożądane nie było obserwowane w badaniu POSEIDON, ale było zgłaszane u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem w badaniach klinicznych poza zbiorem danych z badania POSEIDON.
- ^{dd} Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym.
- ^{ee} Obejmuje obrzęk obwodowy i opuchliznę obwodową.
- ^{ff} Obejmuje reakcje związane z wlewem i pokrzywkę.

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie tremelimumabu wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustępowała po wdrożeniu odpowiedniego leczenia lub wstrzymaniu podawania tremelimumabu. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym uzyskano u 2 280 pacjentów uczestniczących w dziewięciu badaniach z różnymi rodzajami guzów, którzy otrzymywali tremelimumab w dawce 75 mg co 4 tygodnie lub 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Te zbiorcze dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie uwzględniają danych z badania POSEIDON (oraz pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny). Szczegółowe informacje o znaczących działaniach niepożądanych tremelimumabu podawanego w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny przedstawiono, jeśli odnotowano klinicznie znamienne różnice w porównaniu z tremelimumabem stosowanym w skojarzeniu z durwalumabem.

Poniższe dane odzwierciedlają również informacje dotyczące istotnych działań niepożądanych występujących podczas leczenia tremelimumabem w dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem w zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462).

Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych opisano w punkcie 4.4.

Zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 86 (3,8%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 30 (1,3%) pacjentów, stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 5. (zgon) u 7 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 8 - 912 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 79 spośród 86 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Siedmiu pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 39 pacjentów. Objawy ustąpiły u 51 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 5-774 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 5 z 6

pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 80 (3,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 48 (2,1%) pacjentów, stopnia 4. - u 8 (0,4%) pacjentów i stopnia 5. (zgon) - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 36 dni (zakres: 1 - 533 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 68 spośród 80 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Ośmiu pacjentów otrzymało także inny lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 27 pacjentów. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 34 (7,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 20 (4,3%) pacjentów, stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) – u 3 (0,6%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 13-313 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 32 spośród 34 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dziewięciu pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 13 pacjentów.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 167 (7,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 76 (3,3%) pacjentów i stopnia 4. - u 3 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 3 - 906 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 151 spośród 167 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu dwóch pacjentów otrzymało także inny lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 54 pacjentów. Objawy ustąpiły u 141 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 31 (6,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 17 (3,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 23 dni (zakres: 2-479 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 28 spośród 31 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 5 pacjentów. Objawy ustąpiły u 29 pacjentów.

W badaniach nieobejmujących pacjentów z HCC obserwowano perforację jelita u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem (rzadko).

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 209 (9,2%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 6 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 1 - 624 dni). Trzynastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 8 spośród 13 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 52 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 25 pacjentów lub zapaleniem tarczycy o podłożu immunologicznym u 2 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 46 (10,0%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 26-763 dni). Jeden pacjent otrzymał leczenie kortykosteroidem w dużych dawkach (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym leczenia hormonozastępczego. Objawy ustąpiły u 6 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 4 pacjentów.

Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 62 (2,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 5 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 33 dni (zakres: 4 - 176 dni). Osiemnastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 11 spośród 18 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Pięćdziesięciu trzech pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistę kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 21 (4,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 30 dni (zakres: 13-60 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym i wszyscy czterej pacjenci otrzymali duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistę kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 17 pacjentów.

Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 15 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 22 - 141 dni). Pięciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 2 spośród 5 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzynastu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej, tiamazolu, karbimazolu, propylotiouracylu, nadchloranu, antagonistów kanału wapniowego lub leku beta-adrenolitycznego. U żadnego z pacjentów nie zakończono leczenia z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 56 dni (zakres: 7-84 dni). Dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 2 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 33 (1,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 16 (0,7%) pacjentów, a stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 105 dni (zakres: 20-428 dni). Trzydziestu dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 10 spośród 32 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u jednego pacjenta. Objawy ustąpiły u 11 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 64 dni (zakres: 43-504 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 6 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (0,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 4. - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 58 dni (zakres: 7 - 220 dni). Wszyscy pacjenci wymagali podania insuliny. Leczenie zakończono u 1 pacjenta. Objawy ustąpiły u 1 pacjenta.

W badaniach nieobejmujących pacjentów z HCC obserwowano cukrzycę typu 1 o podłożu immunologicznym u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem (niezbyt często).

Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 16 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 8 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 123 dni (zakres: 63 - 388 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 8 spośród 16 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 7 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 5 (1,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 149 dni (zakres: 27-242 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 4 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 79 dni (zakres: 39 - 183 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 7 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 4 (0,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 2 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 53 dni (zakres: 26-242 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 3 z 4 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów.

Wysypka o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 112 (4,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 17 (0,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 35 dni (zakres: 1 - 778 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 57 ze 112 pacjentów otrzymało duże dawki

kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 65 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 26 (5,6%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 9 (1,9%) pacjentów, a stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 25 dni (zakres: 2-933 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 14 z 26 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał inne lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 19 pacjentów.

Reakcje związane z wlewem

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), reakcje związane z wlewem wystąpiły u 45 (2,0%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Nie było zdarzeń stopnia 4. ani 5.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Wśród pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w badaniu POSEIDON (n=330), odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych od wartości początkowych do stopnia 3. lub 4. był następujący: u 6,2% stwierdzono zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, u 5,2% zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, u 4,0% zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, u 9,4% zwiększoną aktywność amylazy oraz u 13,6% zwiększoną aktywność lipazy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między $\leq$ GGN a $>$ GGN wyniósł 24,8%, a zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między $\geq$ DGN a $<$ DGN wyniósł 32,9%.

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych notowano przypadki następujących działań niepożądanych, mogących wystąpić również podczas leczenia tremelimumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki.

Immunogenność

Tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. Ocena immunogenności tremelimumabu opiera się na danych zbiorczych uzyskanych od 2 075 pacjentów leczonych tremelimumabem w dawce 75 mg lub 1 mg/kg mc., u których możliwa była ocena obecności przeciwciał przeciwlekowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA). U 252 pacjentów (12,1%) wykazano obecność ADA występujących podczas leczenia. Przeciwciała neutralizujące przeciwko tremelimumabowi wykryto u 10,0% (208/2075) pacjentów. Obecność ADA nie wpływała na farmakokinetykę tremelimumabu i nie zaobserwowano wyraźnego wpływu na bezpieczeństwo stosowania.

W badaniu HIMALAYA spośród 182 pacjentów leczonych tremelimumabem w pojedynczej dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem, u których możliwa była ocena obecności ADA przeciwko tremelimumabowi, 20 (11,0%) uzyskało dodatni wynik badania na obecność ADA występujących podczas leczenia. Przeciwciała neutralizujące przeciwko tremelimumabowi wykryto u 4,4% (8/182) pacjentów. Obecność ADA nie miała wyraźnego wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania.

W badaniu POSEIDON spośród 278 pacjentów leczonych tremelimumabem w dawce 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg co 3 tygodnie oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny, u których możliwa była ocena obecności ADA, u 38 (13,7%) pacjentów wykryto ADA występujące podczas leczenia. Przeciwciała neutralizujące przeciwko tremelimumabowi

wykryto u 11,2% (31/278) pacjentów. Obecność ADA nie miała wyraźnego wpływu na farmakokinetykę ani bezpieczeństwo stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące pacjentów z HCC w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

W badaniu POSEIDON z udziałem pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny zgłaszano pewne różnice w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy osobami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące od pacjentów w wieku 75 lat lub starszych ograniczają się do łącznej liczby 74 pacjentów. Odnotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przypadków zakończenia dowolnego leczenia badanego z powodu działań niepożądanych u 35 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 45,7% i 28,6%) w porównaniu z 39 pacjentami w wieku 75 lat lub starszymi, którzy otrzymywali wyłącznie chemioterapię opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 35,9% i 20,5%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu tremelimumabu. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz niezwłocznie rozpocząć właściwe leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami. Kod ATC: L01FX20

Mechanizm działania

Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen*, CTLA-4) ulega ekspresji głównie na powierzchni limfocytów T. Interakcja CTLA-4 ze swoimi ligandami, CD80 i CD86, ogranicza aktywację limfocytów T efektorowych, przy udziale wielu potencjalnych mechanizmów, ale głównie poprzez ograniczenie sygnalizacji kostymulującej za pośrednictwem CD28.

Tremelimumab jest wybiórczym, w pełni ludzkim przeciwciałem klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje zwiększoną różnorodnością limfocytów T i nasileniem działania przeciwnowotworowego.

Skojarzenie tremelimumabu, inhibitora CTLA-4 z durwalumabem, inhibitorem PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca w stadium rozsiewu i raku wątrobowokomórkowym.

Skuteczność kliniczna

HCC – badanie HIMALAYA

Skuteczność produktu leczniczego IMJUDO podawanego w pojedynczej dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem oceniano w badaniu HIMALAYA będącym randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby u pacjentów z udokumentowanym nieoperacyjnym HCC, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia układowego z powodu HCC. Do badania włączono pacjentów z chorobą w stadium C lub B w skali Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (niekwalifikujących się do terapii lokoregionalnej) i z wynikiem A w skali Child-Pugh.

Z badania wykluczono pacjentów z przerzutami do mózgu obecnie lub w wywiadzie, jednoczesnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i zapalenia wątroby typu C; czynnym lub udokumentowanym w wywiadzie krwawieniem z przewodu pokarmowego w ciągu 12 miesięcy; wodobrzuszem wymagającym interwencji niefarmakologicznej w okresie 6 miesięcy; encefalopatią wątrobową w ciągu 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia; udokumentowaną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami zapalnymi, aktywnymi obecnie lub w przeszłości.

Pacjenci z żylakami przełyku zostali włączeni do badania z wyjątkiem osób z udokumentowanym krwawieniem z przewodu pokarmowego aktywnym obecnie lub w przeszłości, w okresie 12 miesięcy poprzedzających przystąpienie do badania.

Randomizację przeprowadzono metodą doboru warstwowego uwzględniającego naciekanie dużych naczyń krwionośnych (ang. *macrovascular invasion*, MVI) (tak / nie), etiologię choroby wątroby (udokumentowane wirusowe zapalenie wątroby typu B / udokumentowane wirusowe zapalenie wątroby typu C / inne) i stan sprawności według ECOG (0 / 1). W badaniu HIMALAYA randomizacji w stosunku 1:1:1 poddano 1171 pacjentów, których przydzielono do następujących grup:

- Durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie
- Produkt leczniczy IMJUDO 300 mg w pojedynczej dawce + durwalumab w dawce 1500 mg; następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie
- Sorafenib w dawce 400 mg dwa razy na dobę

Oceny guza wykonywano co 8 tygodni w pierwszych 12 miesiącach, a następnie co 12 tygodni. Oceny przeżycia przeprowadzano co miesiąc w pierwszych 3 miesiącach po zakończeniu leczenia, a następnie co 2 miesiące.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w celu porównania leczenia produktem IMJUDO 300 mg podawanym w pojedynczej dawce w skojarzeniu z durwalumabem z leczeniem sorafenibem. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) w ocenie badacza i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) według kryteriów RECIST w. 1.1.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były dobrze wyważone pomiędzy grupami badanymi. Wyjściowe dane demograficzne całkowitej populacji badania były następujące: mężczyźni (83,7%), wiek < 65 lat (50,4%), rasa biała (44,6%), Azjaci (50,7%), rasa czarna lub Afroamerykanie (1,7%), inna rasa (2,3%), stan sprawności 0 według ECOG (62,6%); wynik A w skali Child-Pugh (99,5%), naciekanie dużych naczyń krwionośnych (25,2%), rozsiew poza wątrobę (53,4%), wyjściowa wartość AFP < 400 ng/ml (63,7%), wyjściowa wartość AFP ≥ 400 ng/ml (34,5%), etiologia wirusowa; zapalenie wątroby typu B (30,6%), zapalenie wątroby typu C (27,2%), brak zakażenia (42,2%), dane dotyczące PD-L1 możliwe do oceny (86,3%), odsetek PD-L1-dodatnich komórek TC i IC na powierzchni nowotworu (ang. PD-L1 tumour area positivity, PD-L1 TAP) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) (test Ventana PD-L1 (SP263)).

Wyniki przedstawiono w Tabeli 4 i na Rycinie 1.

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu HIMALAYA porównujące leczenie produktem IMJUDO 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem z leczeniem Sorafenibem

	IMJUDO 300 mg + durwalumab (n= 393)	Sorafenib (n= 389)
Czas trwania obserwacji		
Mediana czasu trwania obserwacji (miesiące) ^a	33,2	32,2
OS		
Liczba zgonów (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)
HR (95% CI)	0,78 (0,66; 0,92)	
wartość p ^b	0,0035	
PFS		
Liczba zdarzeń (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)
HR (95% CI)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
ORR n (%) ^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Odpowiedź całkowita n (%)	12 (3,1)	0
Odpowiedź częściowa n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
Mediana DoR (miesiące)	22,3	18,4

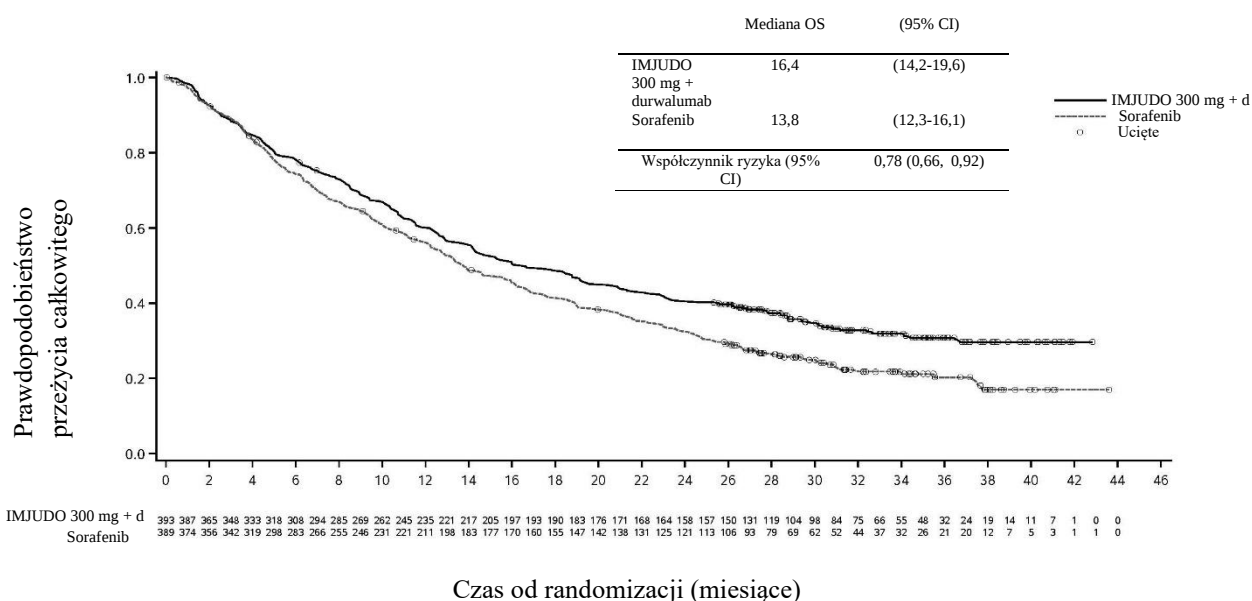
^a Obliczono odwróconą metodą Kaplana-Meiera (z odwróceniem wskaźnika cenzurowania).

^b Granica stwierdzenia istotności statystycznej dla porównania schematu leczenia IMJUDO 300 mg + durwalumab z Sorafenibem wyniosła 0,0398 na podstawie funkcji wydatkowania błędu I rodzaju Lana-DeMetsa z granicą O'Briena Fleminga i rzeczywistą liczbą obserwowanych zdarzeń. (Lan^aand^aDeMets 1983).

^c Potwierdzona odpowiedź całkowita.

CI=Przedział ufności

Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS



Celem badania POSEIDON była ocena skuteczności durwalumabu podawanego z produktem IMJUDO lub bez tego produktu, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Badanie POSEIDON było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem, w którym uczestniczyło 1013 pacjentów z uogólnionym NDRP bez mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK). Pacjenci z uogólnionym NDRP potwierdzonym w badaniu histologicznym lub cytologicznym spełniali kryteria włączenia do badania. Pacjenci nie otrzymywali wcześniej chemioterapii ani innej terapii systemowej w ramach leczenia uogólnionego NDRP. Przed randomizacją u pacjentów określono poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych przy użyciu testu Ventana PD-L1 (SP263). Stan sprawności według World Health Organization (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) w chwili włączenia do badania wyniósł 0 lub 1.

Z badania wykluczono pacjentów z udokumentowaną i aktualnie aktywną chorobą autoimmunologiczną lub występującą w przeszłości; aktywnymi i (lub) nieleczonymi przerzutami do mózgu; niedoborem odporności w wywiadzie; przyjmowaniem leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem podawania produktu IMJUDO lub durwalumabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym; aktywną gruźlicą lub wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem wirusem HIV; lub pacjentów, którzy otrzymali szczepionki żywe atenuowane w ciągu 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu IMJUDO i (lub) durwalumabu (patrz punkt 4.4).

Randomizację przeprowadzono z uwzględnieniem czynnika stratyfikującego jakim był poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych (ang. *tumour cells*, TC) ($TC \geq 50\%$ w porównaniu z $TC < 50\%$), stadium choroby (stadium IVA lub stadium IVB, według 8. wydania American Joint Committee on Cancer) i typu histologicznego (rak niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy).

Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących:

- Grupa 1: IMJUDO w dawce 75 mg z durwalumabem w dawce 1 500 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii. Piątą dawkę 75 mg produktu IMJUDO podawano w tygodniu 16. wraz z 6. dawką durwalumabu.
- Grupa 2: Durwalumab w dawce 1 500 mg i chemioterapia oparta na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii.
- Grupa 3: Chemioterapia oparta na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle. Pacjenci mogli otrzymać 2 dodatkowe cykle (łącznie 6 cykli po randomizacji), według wskazań klinicznych, zgodnie z decyzją badacza.

Pacjenci byli leczeni według jednego z następujących schematów chemioterapii opartej na pochodnych platyny:

- Niepłaskonabłonkowy NDRP
 - Pemetreksed 500 mg/m² pc. z karboplatiną AUC 5-6 lub cisplatyną 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie. O ile nie było przeciwwskazań w opinii badacza, można było podać pemetreksed w leczeniu podtrzymującym.
- Płaskonabłonkowy NDRP
 - Gemcytabina 1 000 lub 1 250 mg/m² pc. w 1. i 8. dniu z cisplatyną 75 mg/m² pc. lub karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu co 3 tygodnie.
- Niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP
 - Nab-paklitaksel 100 mg/m² pc. w 1., 8. i 15. dniu z karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu co 3 tygodnie.

Podawano maksymalnie 5 dawek produktu IMJUDO, o ile nie doszło do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie podtrzymujące durwalumabem i pemetreksedem w zależności od wyników badań histologicznych (jeśli dotyczy) było kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Ocenę nowotworu przeprowadzano w 6. tygodniu i 12. tygodniu od daty randomizacji, a następnie co 8 tygodni do czasu potwierdzenia obiektywnej progresji choroby. Ocenę przeżycia przeprowadzano co 2 miesiące po zakończeniu leczenia.

Pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniu obejmowały czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) i czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) dla leczenia durwalumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (grupa 2) w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny (grupa 3). Najważniejszymi drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu były PFS i OS dla leczenia produktem IMJUDO + durwalumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (grupa 1) i dla leczenia samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny (grupa 3). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR). PFS, ORR i DoR oceniano na podstawie niezależnej analizy centralnej prowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. *blinded independent central review*, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.

Dane demograficzne i początkowa charakterystyka choroby były dobrze zrównoważone pomiędzy grupami badanymi. Początkowe dane demograficzne całkowitej populacji badania były następujące: mężczyźni (76,0%), wiek ≥ 65 lat (47,1%), wiek ≥ 75 lat (11,3%), mediana wieku 64 lata (zakres: 27 do 87 lat), rasa biała (55,9%), Azjaci (34,6%), rasa czarna lub Afroamerykanie (2,0%), inna (7,6%), osoby niebędące pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego (84,2%), osoby palące tytoń aktualnie lub w przeszłości (78,0%), stan sprawności 0 według WHO/ECOG (33,4%), stan sprawności 1 według WHO/ECOG (66,5%). Charakterystyka choroby była następująca: stadium IVA (50,0%), stadium IVB (49,6%), podgrupy histologiczne: rak płaskonabłonkowy (36,9%), rak niepłaskonabłonkowy (62,9%), przerzuty do mózgu (10,5%), ekspresja PD-L1 na TC $\geq 50\%$ (28,8%), ekspresja PD-L1 na TC $< 50\%$ (71,1%).

W badaniu wykazano statystycznie znaczącą poprawę OS po zastosowaniu leczenia IMJUDO + durwalumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (grupa 1) w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny (grupa 3). Wykazano statystycznie znaczącą poprawę PFS po zastosowaniu leczenia IMJUDO + durwalumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Wyniki podsumowano poniżej.

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu POSEIDON

	Grupa 1: IMJUDO +durwalumab+ chemioterapia oparta na pochodnych platyny (n=338)	Grupa 3: chemioterapia oparta na pochodnych platyny (n=337)
OS^a		
Liczba zgonów (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95% CI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
Wartość p ^c	0,00304	
PFS^a		
Liczba zdarzeń (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95% CI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
Wartość p ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Odpowiedź całkowita n (%)	2 (0,6)	0
Odpowiedź częściowa n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)

Mediana DoR (miesiące) (95% CI)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)
--	------------------	-------------------

^a Analiza PFS z datą odcięcia danych 24 lipca 2019 r. (mediana obserwacji: 10,15 miesiąca). Analiza OS z datą odcięcia danych 12 marca 2021 r. (mediana obserwacji: 34,86 miesiąca). Granice stwierdzenia skuteczności (grupa 1 w porównaniu z grupą 3: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-stronny) ustalono za pomocą funkcji rozdziału alfa Lana i DeMetsa, przybliżonej podejściem O'Brien i Fleminga. PFS był oceniany przez BICR według RECIST v1.1.

^b HR uzyskano stosując model Coxa pH z doborem warstwowym według PD-L1, typu histologicznego i stadium choroby.

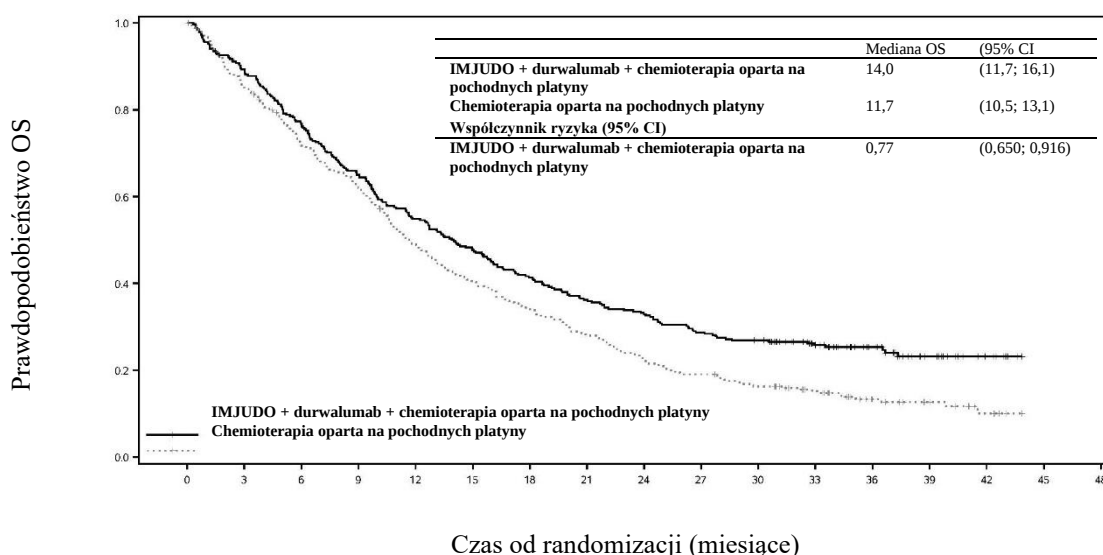
^c 2-stronna wartość p na podstawie logarytmicznego testu rang z doborem warstwowym według PD-L1, typu histologicznego i stadium choroby.

^d Potwierdzona odpowiedź obiektywna.

^e Analiza post-hoc.

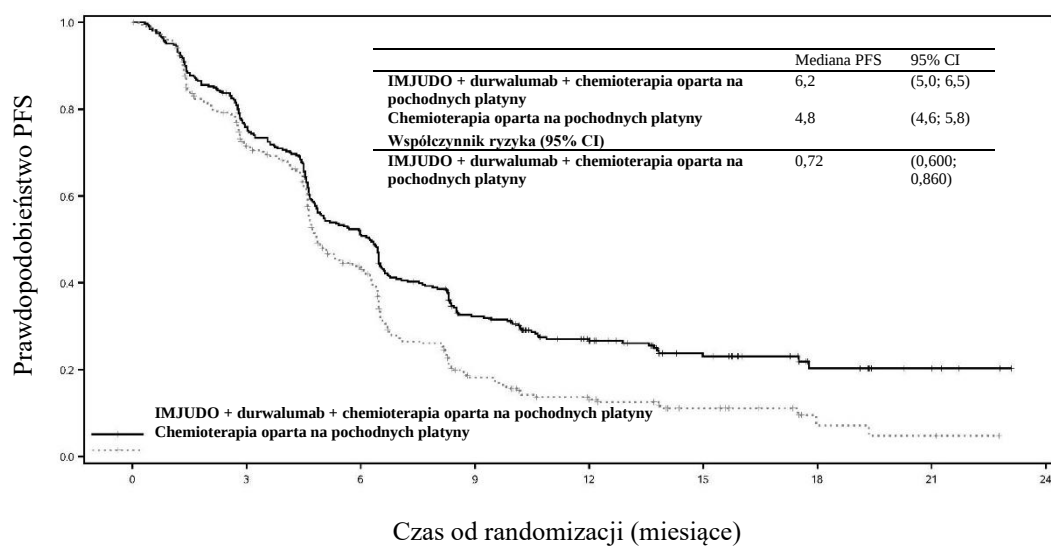
NR=nie osiągnięto, CI=przedział ufności

Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko																
Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO + durwalumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

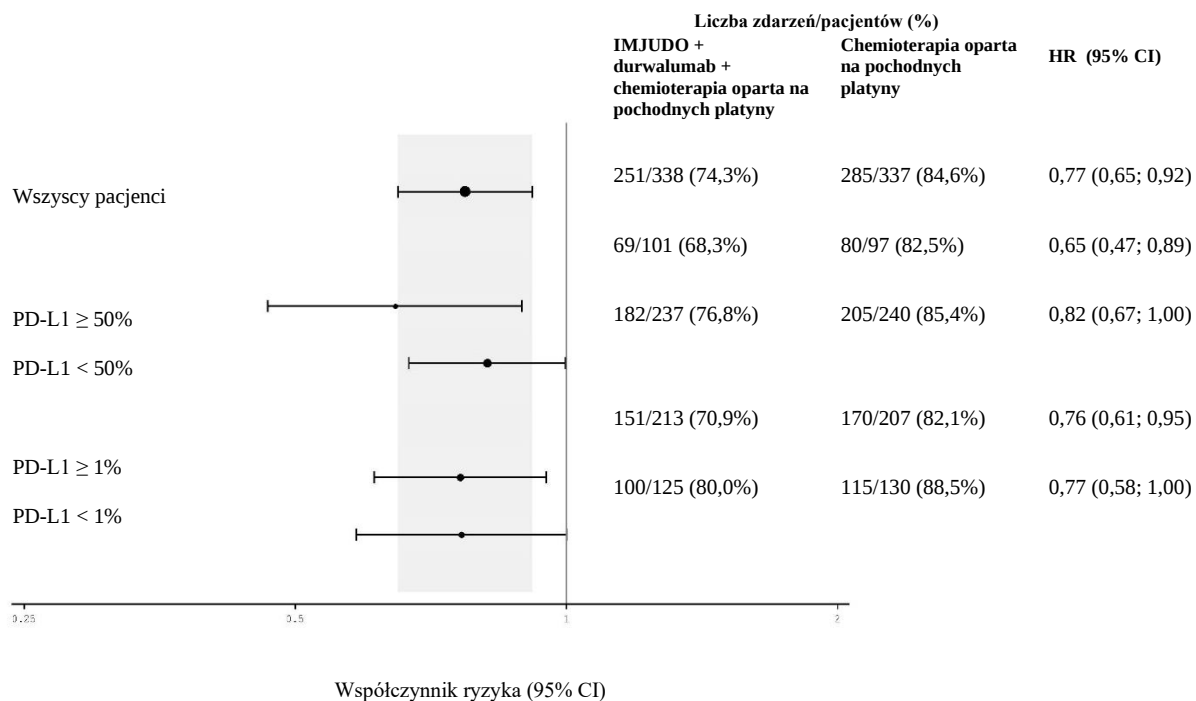
Rycina 3. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca PFS



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko									
Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durwalumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Na Rycinie 4. podsumowano wyniki dotyczące skuteczności pod względem OS w zależności od ekspresji PD-L1 w analizach podgrup określonych *a priori*.

Rycina 4. Wykres typu „forest plot” przedstawiający OS według ekspresji PD-L1 dla leczenia IMJUDO + durwalumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny



Pacjenci w podeszłym wieku

Łącznie 75 pacjentów w wieku 75 lat i starszych zostało włączonych do grupy otrzymującej leczenie produktem IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=35) lub do grupy leczonej samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=40) w ramach badania POSEIDON. W tej podgrupie badania odnotowano eksploracyjny HR = 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71) dla OS w leczeniu produktem IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Ze względu na eksploracyjny charakter tej analizy podgrup, nie można sformułować ostatecznych wniosków, ale sugeruje się zachowanie ostrożności rozważając zastosowanie tego schematu leczenia u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Badanie D419EC00001 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem prowadzonym w celu ustalenia i rozszerzenia dawki oraz oceny bezpieczeństwa stosowania, wstępnej skuteczności i farmakokinetyki produktu leczniczego IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem, z następową monoterapią durwalumabem u dzieci i młodzieży z zaawansowanymi guzami litymi (z wyjątkiem pierwotnych guzów ośrodkowego układu nerwowego), u których wystąpiła progresja choroby i dla których nie ma standardowego leczenia. Do badania włączono 50 dzieci i młodzieży w wieku z przedziału od 1 do 17 lat z guzami pierwotnymi mieszczącymi się w następujących kategoriach: nerwiak zarodkowy (neuroblastoma), guz lity i mięsak. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy IMJUDO w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 20 mg/kg mc. lub w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 30 mg/kg mc. co 4 tygodnie przez 4 cykle, a następnie pacjenci otrzymywali durwalumab w monoterapii co 4 tygodnie. W fazie ustalania dawki leczenie skojarzone produktem IMJUDO i durwalumabem było poprzedzone pojedynczym cyklem podawania durwalumabu; jednak w tej fazie 8 pacjentów zakończyło leczenie przed otrzymaniem produktu IMJUDO. Z tego względu, spośród 50 pacjentów włączonych do badania, 42 otrzymało produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem, a 8 otrzymało wyłącznie durwalumab. W fazie rozszerzania dawki zgłoszono, że ORR wyniósł 5,0% (1/20 pacjentów) w analizowanej grupie uczestników, u których możliwe było dokonanie oceny. Nie obserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania w kontekście znanego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego IMJUDO i durwalumabu stosowanych u osób dorosłych. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę (PK) tremelimumabu oceniono badając stosowanie tremelimumabu w monoterapii, w skojarzeniu z durwalumabem i w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Farmakokinetykę tremelimumabu badano u pacjentów, którym dożylnie podawano dawki w zakresie od 75 mg do 750 mg lub 10 mg/kg mc. jeden raz co 4 lub 12 tygodni w monoterapii, lub po podaniu pojedynczej dawki 300 mg. Ekspozycja farmakokinetyczna wzrastała proporcjonalnie do dawki (farmakokinetyka liniowa) dla dawek ≥ 75 mg. Stan stacjonarny osiągnęto po około 12 tygodniach. Na podstawie analizy PK populacyjnej obejmującej pacjentów (n=1605), którzy otrzymali tremelimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, dla zakresu dawek ≥ 75 mg (lub 1 mg/kg mc.) co 3 lub 4 tygodnie, szacunkowy klirens tremelimumabu (CL) i objętość dystrybucji (V_d) wyniosły odpowiednio 0,309 L/dobę i 6,33 L. Okres półtrwania w fazie końcowej wyniósł około 14,2 dnia. Główne szlaki eliminacji tremelimumabu to katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym lub dystrybucja uzależniona od miejsc wiążących lek.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek (18–87 lat), masa ciała (34–149 kg), płeć, obecność przeciwciał przeciwlekowych (ADA), stężenie albuminy, stężenie LDH, stężenie kreatyniny, rodzaj nowotworu, rasa ani stan sprawności według ECOG/WHO nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tremelimumabu.

Zaburzenia czynności nerek

Łagodne (klirens kreatyniny (CrCL) 60 do 89 ml/min) i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) 30 do 59 ml/min) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tremelimumabu. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek (CrCL 15 do 29 ml/min) na farmakokinetykę tremelimumabu nie jest znany; nie można określić potencjalnej konieczności dostosowania dawki. Ponieważ przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są głównie usuwane przez nerki, nie należy spodziewać się, by zmiany czynności nerek miały wpływ na ekspozycję na tremelimumab.

Zaburzenia czynności wątroby

Łagodne zaburzenia czynności wątroby (bilirubina $\leq$ GGN i AspAT $>$ GGN lub bilirubina $>$ 1,0 do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) oraz umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (bilirubina $>$ 1,5 do $3 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tremelimumabu. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (bilirubina $>$ $3,0 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) na farmakokinetykę tremelimumabu nie jest znany; nie można określić potencjalnej konieczności dostosowania dawki. Ponieważ jednak przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane głównie szlakami wątrobowymi, nie należy spodziewać się, by zmiana czynności wątroby wpłynęła na ekspozycję na tremelimumab.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem oceniano w badaniu D419EC00001 z udziałem 50 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku z przedziału od 1 do 17 lat. Pacjenci otrzymywali tremelimumab w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 20 mg/kg mc. lub w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 30 mg/kg mc. co 4 tygodnie przez 4 cykle, a następnie pacjenci otrzymywali durwalumab w monoterapii co 4 tygodnie. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że AUC tremelimumabu u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 35 kg otrzymujących tremelimumab w dawce 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie było podobne do AUC tremelimumabu u osób dorosłych otrzymujących tremelimumab w dawce 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie, natomiast u dzieci i młodzieży o masie ciała < 35 kg, ekspozycja była mniejsza niż u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia zwierząt

W 6-miesięcznym badaniu toksyczności przewlekłej u małp cynomolgus, leczenie tremelimumabem wiązało się z występowaniem związanej z dawką uporczywej biegunki i wysypki skórnej, strupów i otwartych ran, które powodowały ograniczenie dawki. Wymienione objawy kliniczne wiązały się także ze zmniejszeniem łaknienia i masy ciała oraz powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych. Wyniki badań histopatologicznych korelujące z obserwowanymi objawami klinicznymi obejmowały odwracalne przewlekłe zapalenie kątnicy i okrężnicy oraz naciekanie komórek jednojądrzastych w wielu różnych tkankach, w tym w skórze i tkance limfoidalnej.

Zależne od dawki zwiększenie częstości występowania i intensywności naciekania komórek jednojądrzastych z zapaleniem komórek jednojądrzastych lub bez obserwowano w śliniankach, trzustce (komórki groniaste), tarczycy, przytarczycach, nadnerczach, sercu, przełyku, języku, okolicy naczyń wrotnych wątroby, mięśniach szkieletowych, gruczole krokowym, macicy, przysadce, oku (spojówki, mięśnie zewnętrzne gałki ocznej) i splocie naczyniówkowym mózgu. W tym badaniu określono wartości NOAEL, ponieważ zwierzęta były leczone najmniejszą dawką wynoszącą 5 mg/kg mc./tydzień, jednak dawkę pośrednią wynoszącą 15 mg/kg mc./tydzień uważano za największą dawkę niepowodującą ciężkich działań toksycznych (ang. *highest non-severely toxic dose*, HNSTD). Ta dawka zapewniała margines bezpieczeństwa w oparciu o ekspozycję równy 1,77-5,33 względem

klinicznie istotnej ekspozycji w oparciu o kliniczny schemat dawkowania z zastosowaniem dawki pojedynczej 300 mg lub dawki 75 mg co trzy tygodnie.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Nie oceniano potencjalnego działania rakotwórczego i genotoksycznego tremelimumabu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano naciekanie komórek jednojądrzastych w gruczole krokowym i macicy. Ponieważ nie przeprowadzono badań płodności zwierząt po zastosowaniu tremelimumabu, znaczenie tych obserwacji dla płodności jest nieznane. W badaniach reprodukcji podanie tremelimumabu ciężarnym samicom małp cynomolgus w okresie organogenezy nie wiązało się z występowaniem toksycznych działań na matkę lub wpływem na utratę ciąży, masę ciała płodu bądź wady dotyczące narządów zewnętrznych, wewnętrznych, kośćca lub masę wybranych narządów płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Trehaloza dwuwodna
Disodu edetynian dwuwodny
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata w temperaturze 2 °C - 8 °C.

Rozcieńczony roztwór

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez maksymalnie 28 dni w temperaturze od 2 °C do 8 °C i przez maksymalnie 48 godzin w temperaturze pokojowej (maksymalnie 25 °C) od czasu przygotowania.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy natychmiast zużyć. Jeśli produkt nie zostanie od razu zużyty, użytkownik jest odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania przed podaniem, a czas przechowywania nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C lub 12 godzin w temperaturze pokojowej (maksymalnie 25 °C), chyba, że rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Brak wzrostu drobnoustrojów w przygotowanym roztworze do infuzji wykazano przez maksymalnie 28 dni w temperaturze od 2 °C do 8 °C i przez maksymalnie 48 godzin w temperaturze pokojowej (maksymalnie 25 °C) od czasu przygotowania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dostępne są dwie wielkości opakowań z produktem leczniczym IMJUDO:

- 1,25 ml (łącznie 25 mg tremelimumabu) koncentratu w fiolce ze szkła typu I, z korkiem z elastomeru i fioletowym kapsłem z aluminium. Wielkość opakowania: 1 fiolka zawierająca pojedynczą dawkę leku.
- 15 ml (łącznie 300 mg tremelimumabu) koncentratu w fiolce ze szkła typu I, z korkiem z elastomeru i ciemnoniebieskim kapsłem z aluminium. Wielkość opakowania: 1 fiolka zawierająca pojedynczą dawkę leku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie roztworu

Produkt leczniczy IMJUDO jest dostępny w jednodawkowych fiolkach i nie zawiera konserwantów, należy stosować techniki aseptyczne.

- Sprawdzić wzrokowo, czy produkt leczniczy nie zawiera cząstek stałych i przebarwień. Produkt leczniczy IMJUDO to roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego. Wyrzucić fiolkę, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki. Nie wstrząsać fiolki.
- Pobrać wymaganą objętość płynu z fiolki (fiolek) z produktem leczniczym IMJUDO i przenieść ją do worka infuzyjnego z roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Wymieszać rozcieńczony roztwór, delikatnie odwracając worek. Stężenie końcowe rozcieńczonego roztworu powinno wynosić pomiędzy 0,1 mg/ml a 10 mg/ml. Nie zamrażać ani nie wstrząsać roztworu.
- Należy zadbać o zapewnienie jałowości przygotowanego roztworu.
- Po pobraniu produktu leczniczego nie umieszczać igły ponownie w fiolce.
- Wyrzucić niewykorzystane resztki produktu pozostałe w fiolce.

Podawanie

- Podawać roztwór do infuzji dożylnie przez 60 minut przez linię infuzyjną z wbudowanym jałowym filtrem o małym stopniu wiązania białka i wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrona.
- Nie podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lutego 2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem na rynek produktu IMJUDO w każdym Państwie Członkowskim Podmiot odpowiedzialny uzgodni z Narodowym Organem Kompetentnym treść i format materiałów edukacyjnych, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu. Dodatkowe działania dotyczące minimalizacji ryzyka mają na celu zwiększenie świadomości oraz dostarczenie informacji o objawach działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, by w każdym Państwie Członkowskim, w którym produkt IMJUDO jest wprowadzany do obrotu, wszyscy lekarze, którzy będą stosować produkt IMJUDO mieli dostęp/otrzymali następujące materiały do przekazania swoim pacjentom:

Karta dla Pacjenta

Najważniejsze informacje zawarte w Karcie dla Pacjenta obejmują:

- Ostrzeżenie o możliwości wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (podane językiem niefachowym) oraz informację, że działania te mogą być poważne.
- Opis objawów działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.
- Przypomnienie o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w celu omówienia występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych.
- Miejsce do umieszczenia danych kontaktowych lekarza.
- Przypomnienie o konieczności noszenia ze sobą karty przez cały czas.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tremelimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml koncentratu zawiera 20 mg tremelimumabu.
Jedna fiolka 1,25 ml koncentratu zawiera 25 mg tremelimumabu.
Jedna fiolka 15 ml koncentratu zawiera 300 mg tremelimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehaloza dwuwodna, disodu edetynian dwuwodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użytku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

IMJUDO 20 mg/ml jałowy koncentrat
tremelimumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

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

6. INNE

AstraZeneca

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji tremelimumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek IMJUDO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku IMJUDO
3. Jak lek IMJUDO jest podawany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IMJUDO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek IMJUDO i w jakim celu się go stosuje

IMJUDO jest lekiem przeciwnowotworowym. Zawiera substancję czynną tremelimumab, która jest rodzajem leku zwanego *przeciwciałem monoklonalnym*. Ten lek został opracowany w celu rozpoznawania konkretnej substancji docelowej w organizmie. Działanie leku IMJUDO polega na wspomaganiu układu immunologicznego pacjenta w walce z rakiem.

Lek IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem jest stosowany w leczeniu pewnego rodzaju raka wątroby zwanego zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC). Lek jest stosowany, gdy HCC występujący u pacjenta:

- nie może zostać usunięty podczas operacji chirurgicznej (jest nieoperacyjny) i
- mógł rozprzestrzenić się w obrębie wątroby lub do innych części organizmu.

Lek IMJUDO jest stosowany w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc u osób dorosłych. Lek będzie stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi (durwalumabem i chemioterapią).

Ponieważ lek IMJUDO będzie podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, ważne jest, by pacjent również przeczytał ulotki dołączone do opakowań z tymi lekami. W przypadku pytań dotyczących tych leków należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku IMJUDO

Kiedy pacjent nie powinien otrzymać leku IMJUDO

jeśli pacjent ma uczulenie na tremelimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku IMJUDO należy porozmawiać z lekarzem, jeśli:

- u pacjenta występuje choroba autoimmunologiczna (choroba, w której układ immunologiczny organizmu atakuje własne komórki)
- pacjent otrzymał przeszczep narządu
- u pacjenta występują choroby płuc lub problemy z oddychaniem
- u pacjenta występują choroby wątroby.

Należy porozmawiać z lekarzem przed otrzymaniem leku IMJUDO, jeśli którakolwiek z tych sytuacji może odnosić się do pacjenta.

Po otrzymaniu leku IMJUDO mogą wystąpić **ciężkie działania niepożądane**.

Lekarz może zlecić podanie pacjentowi innych leków, aby zapobiec wystąpieniu ciężkich powikłań i pomóc złagodzić objawy. Lekarz może opóźnić podanie następnej dawki leku IMJUDO lub zakończyć leczenie lekiem IMJUDO. **Należy natychmiast porozmawiać z lekarzem**, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z podanych niżej działań niepożądanych:

- nowy lub nasilający się kaszel; duszność; ból w klatce piersiowej (mogą to być objawy zapalenia **płuc**)
- nudności lub wymioty; mniejsze odczuwanie głodu; ból z prawej strony brzucha; zażółcenie skóry lub białkówek oczu; senność; ciemne zabarwienie moczu lub łatwiejsze niż zwykle występowanie krwawień lub siniaków (mogą to być objawy zapalenia **wątroby**)
- biegunka lub częstsze niż zwykle opróżnienia; czarne, smoliste lub lepkie stolce z krwią lub śluzem; silny ból lub tkliwość brzucha (mogą to być objawy zapalenia **jelita** lub powstania otworu w jelicie)
- szybkie bicie serca; skrajne zmęczenie; zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała; zawroty głowy lub omdlenie; łysienie; uczucie zimna; zaparcie; ból głowy, który nie przemija lub nietypowe bóle głowy (mogą to być objawy zapalenia **gruczołów**, zwłaszcza tarczycy, nadnerczy, przysadki lub trzustki)
- większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia; częstsze niż zwykle oddawanie moczu; duże stężenie cukru we krwi; szybkie i głębokie oddychanie; splątanie; słodki zapach wydychanego powietrza; słodki lub metaliczny posmak w ustach bądź zmiana zapachu moczu lub potu (mogą to być objawy **cukrzycy**)
- zmniejszenie ilości wydalanego moczu (mogą to być objawy zapalenia **nerek**)
- wysypka; swędzenie; pęcherze na skórze lub owrzodzenia w ustach bądź na innych wilgotnych powierzchniach ciała (mogą to być objawy zapalenia **skóry**)
- ból w klatce piersiowej; duszność; nieregularne bicie serca (mogą to być objawy zapalenia **mięśnia sercowego**)
- ból mięśni lub sztywność lub osłabienie lub szybkie zmęczenie mięśni (mogą to być objawy zapalenia lub innych zaburzeń **mięśni**)
- dreszcze lub drżenie, swędzenie lub wysypka, zaczerwienienie twarzy, duszność lub świszczący oddech, zawroty głowy lub gorączka (mogą to być objawy **reakcji związanych z wlewem**)
- drgawki; sztywność karku; ból głowy; gorączka, dreszcze; wymioty; wrażliwość oczu na światło; splątanie i senność (mogą to być objawy zapalenia **mózgu** lub błony otaczającej mózg i **rdzeń kręgowy**)
- **zapalenie rdzenia kręgowego** (poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego): objawy mogą obejmować ból, drętwienie, mrowienie lub osłabienie ramion lub nóg; problemy z pęcherzem moczowym lub jelitami, w tym częstszą potrzebę oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności z oddawaniem moczu i zaparcia
- ból; osłabienie i porażenie dłoni, stóp lub ramion (mogą to być objawy zapalenia **nerwów**, zespół Guillain-Barré)
- ból, obrzęk i (lub) sztywność stawów (mogą to być objawy zapalenia **stawów** o podłożu immunologicznym)
- zaczerwienienie oka, ból oka, wrażliwość na światło i (lub) zmiany widzenia (mogą to być objawy zapalenia błony naczyniowej **oka**)

- krwawienie (z nosa lub dziąseł) i (lub) powstawanie siniaków (mogą to być objawy **małej liczby płytek krwi**).

Jeśli którykolwiek z wymienionych wyżej objawów występuje u pacjenta, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi**.

Dzieci i młodzież

Leku IMJUDO nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ lek nie był badany u tych pacjentów.

Lek IMJUDO a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków ziołowych i leków wydawanych bez recepty.

Ciąża i płodność

Ten lek **nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży**. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza się że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem IMJUDO i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Karmienie piersią

Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Nie wiadomo, czy lek IMJUDO przenika do mleka kobiecego. Lekarz może zalecić pacjentce, by nie karmiła piersią podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by lek IMJUDO wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli jednak u pacjenta wystąpią działania niepożądane wpływające na zdolność koncentracji i reagowania, pacjent powinien zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek IMJUDO zawiera małą ilość sodu

Lek IMJUDO zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek IMJUDO zawiera polisorbát

Ten lek zawiera 0,3 mg polisorbátu 80 w fiolce 1,25 ml lub 3 mg polisorbátu 80 w fiolce 15 ml, co odpowiada 0,2 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak lek IMJUDO jest podawany

Lek IMJUDO będzie podawany w szpitalu lub klinice pod nadzorem doświadczonego lekarza. Lekarz poda lek IMJUDO w postaci kroplówki do żyły (wlew) trwającej około godzinę.

Lek jest podawany w skojarzeniu z durwalumabem w leczeniu raka wątroby.

Zalecana dawka

- Dla pacjentów ważących 40 kg lub więcej, dawka wynosi 300 mg jako jednorazowa dawka pojedyncza.
- Dla pacjentów ważących mniej niż 40 kg, dawka wynosi 4 mg na kg masy ciała.

Gdy lek IMJUDO jest podawany w skojarzeniu z durwalumabem w leczeniu raka wątroby, pacjent najpierw otrzyma lek IMJUDO, a następnie durwalumab.

Lek jest podawany w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią w leczeniu raka płuc.

Zalecana dawka:

- Dla pacjentów o masie ciała 34 kg lub więcej, dawka wynosi 75 mg co 3 tygodnie.
- Dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 34 kg, dawka wynosi 1 mg na kg masy ciała co 3 tygodnie.

Zazwyczaj pacjent otrzyma łącznie 5 dawek leku IMJUDO. Pierwsze 4 dawki są podawane w tygodniu 1., 4., 7. i 10. Piątą dawkę zazwyczaj podaje się 6 tygodni później, w tygodniu 16. Lekarz zdecyduje o dokładnej liczbie dawek potrzebnych pacjentowi.

Jeśli lek IMJUDO jest podawany w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią, pacjent otrzyma najpierw lek IMJUDO, następnie durwalumab, a potem chemioterapię.

Pominięcie wizyty

Bardzo ważne jest, by nie pomijać dawek tego leku. W przypadku opuszczenia wizyty, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**, aby umówić się na kolejną wizytę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych z leczeniem należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Po otrzymaniu leku IMJUDO u pacjenta mogą wystąpić pewne ciężkie działania niepożądane. Szczegółowy wykaz tych działań, **patrz punkt 2**.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, które były zgłaszane w badaniu klinicznym u pacjentów otrzymujących lek IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem.

Niżej wymienione działania niepożądane były zgłaszane w badaniu klinicznym u pacjentów przyjmujących lek IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- niedoczynność tarczycy, która może powodować zmęczenie lub przyrost masy ciała
- kaszel
- biegunka
- ból brzucha
- nieprawidłowe wyniki badań wątroby (zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej; zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej)
- wysypka skórna
- swędzenie
- gorączka
- opuchnięcie nóg (obrzęk tkanek obwodowych)

Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 osoby na 10)

- zakażenie górnych dróg oddechowych
- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- choroba grypopodobna
- zakażenia zębów i tkanek miękkich jamy ustnej
- nadczynność tarczycy, która może powodować szybką czynność serca lub utratę masy ciała
- zapalenie tarczycy

- zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza, co może powodować zmęczenie
- zapalenie płuc (zapalenie pęcherzyków płucnych)
- nieprawidłowe wyniki badania czynności trzustki
- zapalenie jelita grubego lub cienkiego
- zapalenie trzustki
- zapalenie wątroby
- zapalenie skóry
- nocne poty
- ból mięśni
- nieprawidłowe wyniki badania czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi)
- bolesne oddawanie moczu
- reakcja na wlew leku, która może powodować gorączkę lub zaczerwienienie skóry twarzy

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- zakażenie grzybicze jamy ustnej
- mała liczba płytek krwi z objawami nadmiernego krwawienia i powstawania siniaków (małopłytkowość immunologiczna)
- niedoczynność przysadki; zapalenie przysadki
- cukrzyca typu I
- stan osłabienia mięśni, w którym dochodzi do szybkiego zmęczenia mięśni (miastenia)
- zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg (zapalenie opon mózgowych)
- zapalenie serca (zapalenie mięśnia sercowego)
- chrypka (dysfonia)
- bliznowacenie tkanki płuc
- powstawanie pęcherzy na skórze
- zapalenie mięśni
- zapalenie mięśni i naczyń
- zapalenie nerek, które może zmniejszać ilość wydalanego moczu
- zapalenie stawów (zapalenie stawów o podłożu immunologicznym)
- zapalenie mięśni powodujące ból lub sztywność (polimialgia reumatyczna)

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)

- moczówka prosta
- zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka)
- zapalenie mózgu
- zapalenie nerwów: (zespół Guillain-Barré)
- otwór w jelicie (perforacja jelita)
- celiakia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)
- zapalenie pęcherza moczowego. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, parcie na mocz, obecność krwi w moczu, ból lub ucisk w dolnej części brzucha

Inne działania niepożądane, które zgłaszano z częstością nieznana (częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

- zapalenie części rdzenia kręgowego (poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Następujące działania niepożądane były zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących lek IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- zakażenia górnych dróg oddechowych
- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- mała liczba czerwonych krwinek
- mała liczba białych krwinek
- mała liczba płytek krwi
- niedoczynność tarczycy, która może powodować zmęczenie lub zwiększenie masy ciała
- zmniejszone łaknienie
- kaszel
- nudności
- biegunka
- wymioty
- zaparcie
- nieprawidłowe wyniki badań wątroby (zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej; zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej)
- wypadanie włosów
- wysypka skórna
- swędzenie
- ból stawów (artralgia)
- uczucie zmęczenia lub osłabienia
- gorączka

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- choroba grypopodobna
- zakażenie grzybicze jamy ustnej
- mała liczba białych krwinek z objawami gorączki
- mała liczba czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi (pancytopenia)
- nadczynność tarczycy, która może powodować przyspieszenie czynności serca lub utratę masy ciała
- zmniejszone stężenie hormonów wytwarzanych przez nadnercza, co może powodować zmęczenie
- niedoczynność przysadki mózgowej; zapalenie przysadki mózgowej
- zapalenie tarczycy
- zapalenie nerwów powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból w ramionach i nogach (neuropatia obwodowa)
- zapalenie płuc (zapalenie pęcherzyków płucnych)
- chrypka (dysfonia)
- zapalenie jamy ustnej lub warg
- nieprawidłowe wyniki badań czynności trzustki
- ból brzucha
- zapalenie jelita (zapalenie jelita grubego)
- zapalenie trzustki
- zapalenie wątroby, które może powodować nudności lub zmniejszać uczucie głodu
- ból mięśni (mialgia)
- nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi)
- ból podczas oddawania moczu
- obrzęk nóg (obrzęki obwodowe)
- reakcja na wlew leku, która może powodować gorączkę lub zaczerwienienie skóry twarzy

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- zakażenia zębów i tkanek miękkich jamy ustnej
- mała liczba płytek krwi z objawami nadmiernego krwawienia i powstawania siniaków (małopłytkowość immunologiczna)
- moczówka prosta

- cukrzyca typu 1
- zapalenie mózgu
- zapalenie serca (zapalenie mięśnia sercowego)
- bliznowacenie tkanki płuc
- powstawanie pęcherzy na skórze
- nocne poty
- zapalenie skóry
- zapalenie mięśni
- zapalenie mięśni i naczyń krwionośnych
- zapalenie nerek, które może zmniejszać ilość wydalanego moczu
- zapalenie pęcherza moczowego. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych należą: częste oddawanie moczu i (lub) ból podczas oddawania moczu, parcie na mocz, obecność krwi w moczu, ból lub ucisk w dolnej części brzucha
- zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka)
- zapalenie stawów (zapalenie stawów o podłożu immunologicznym).

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)

- stan osłabienia mięśni, w którym dochodzi do szybkiego zmęczenia mięśni (miastenia)
- zapalenie nerwów (zespół Guillaina-Barrégo)
- zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- otwór w jelicie (perforacja jelita)
- celiakia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Inne działania niepożądane, które zgłaszano z częstością nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych)

- zapalenie części rdzenia kręgowego (poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)
- zapalenie mięśni powodujące ból lub sztywność (polimialgia reumatyczna)

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z wymienionych wyżej działań niepożądanych, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek IMJUDO

Lek IMJUDO będzie podawany w szpitalu lub klinice, a za jego przechowywanie będzie odpowiedzialna osoba z fachowego personelu medycznego.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie pudełka tekturowego i fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że lek jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki.

Nie przechowywać wszelkich niezużytych pozostałości roztworu do infuzji do ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek IMJUDO

Substancją czynną leku jest tremelimumab.

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg tremelimumabu.

Jedna fiolka zawiera 300 mg tremelimumabu w 15 ml koncentratu lub 25 mg tremelimumabu w 1,25 ml koncentratu.

Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehaloza dwuwodna, disodu edetynian dwuwodny (patrz punkt 2 „Lek IMJUDO zawiera małą ilość sodu”), polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek IMJUDO i co zawiera opakowanie

IMJUDO koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat) to roztwór niezawierający konserwantów, przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasno żółtego, pozbawiony widocznych cząstek.

Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 szklaną fiolkę z 1,25 ml koncentratu lub 1 szklaną fiolkę z 15 ml koncentratu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie i podanie wlewu:

- Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo pod kątem cząstek stałych i przebarwień. Koncentrat to roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego, niezawierający widocznych cząstek. Wyrzucić fiolkę, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki.
- Nie wstrząsać fiolki.
- Pobrać wymaganą objętość koncentratu z fiolki (fiolek) i przenieść ją do worka infuzyjnego z roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%), aby przygotować rozcieńczony roztwór o końcowym stężeniu z zakresu od 0,1 do 10 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek.
- Zużyć produkt leczniczy bezpośrednio po rozcieńczeniu. Nie wolno zamrażać rozcieńczonego roztworu. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, całkowity czas od przekłucia fiolki do rozpoczęcia podawania produktu nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C lub 12 godzin w temperaturze pokojowej (do 25 °C). Po wyjęciu z lodówki należy odczekać, aż worki infuzyjne osiągną temperaturę pokojową przed podaniem leku. Podawać roztwór do infuzji dożylnie przez 1 godzinę przez wbudowany jałowy filtr o małym stopniu wiązania białka i wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrona.
- Nie podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.
- Lek IMJUDO zawiera pojedynczą dawkę. Wyrzucić wszelkie niezużyte pozostałości roztworu znajdujące się w fiolce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących tremelimumabu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących polimialgii reumatycznej, PRAC uważa, że istnieje co najmniej uzasadniona możliwość związku przyczynowego między tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem a polimialgią reumatyczną. PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających tremelimumab należy odpowiednio zmienić.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących tremelimumabu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną tremelimumab pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.