

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMJUDO 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de tremelimumab.

Um frasco para injetáveis de 1,25 ml de concentrado contém 25 mg de tremelimumab.

Um frasco para injetáveis de 15 ml de concentrado contém 300 mg de tremelimumab.

Tremelimumab é um anticorpo monoclonal humano da imunoglobulina G2, IgG2a, que bloqueia o antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4) produzido em células de mieloma murino por tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela, isenta ou praticamente isenta de partículas visíveis. A solução tem um pH aproximado de 5,5 e uma osmolaridade aproximada de 285 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

IMJUDO em associação com durvalumab é indicado para o tratamento em primeira linha em adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irressecável.

IMJUDO em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina é indicado para o tratamento em primeira linha em adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) metastático sem mutações sensibilizantes EGFR ou mutações ALK positivas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de cancro.

Posologia

A dose recomendada de IMJUDO é apresentada na Tabela 1. IMJUDO é administrado como perfusão intravenosa durante 1 hora.

Quando IMJUDO é administrado em associação com outros agentes terapêuticos, consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos agentes terapêuticos para mais informações.

Tabela 1. Dose recomendada de IMJUDO

Indicação	Dose recomendada de IMJUDO	Duração da Terapêutica
CHC avançado ou irressecável	IMJUDO 300 mg ^a em dose única administrada em associação com durvalumab 1500 mg ^a no Ciclo 1/Dia 1, seguido por durvalumab em monoterapia a cada 4 semanas.	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
CPNPC metastático	<p><u>Durante a quimioterapia de platina:</u> 75 mg^b em associação com durvalumab 1500 mg e quimioterapia baseada em platina a cada 3 semanas (21 dias) durante 4 ciclos (12 semanas).</p> <p><u>Após a quimioterapia de platina:</u> Durvalumab 1500 mg a cada 4 semanas e terapêutica de manutenção com pemetrexedo baseado na histologia^c a cada 4 semanas.</p> <p>Deve ser administrada uma quinta dose de IMJUDO 75 mg^{d,e} na semana 16 juntamente com a dose 6 de durvalumab.</p>	Até um máximo de 5 doses. Os doentes podem receber menos de cinco doses de IMJUDO em associação com durvalumab 1500 mg e quimioterapia baseada em platina se houver progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

^a Para IMJUDO, os doentes com CHC com um peso corporal de 40 kg ou menos têm de receber uma dosagem baseada no peso, equivalente a 4 mg/kg de IMJUDO até o peso aumentar para valores acima de 40 kg. Para durvalumab, os doentes com um peso corporal de 30 kg ou menos têm de receber uma dosagem baseada no peso, equivalente a 20 mg/kg até o peso aumentar para valores acima de 30 kg.

^b Para IMJUDO, os doentes com CPNPC metastático com um peso corporal de 34 kg ou menos têm de receber uma dose baseada no peso, equivalente a 1 mg/kg de IMJUDO até o peso aumentar para valores acima de 34 kg. Para durvalumab, os doentes com um peso corporal de 30 kg ou menos têm de receber uma dosagem baseada no peso, equivalente a durvalumab 20 mg/kg até o peso aumentar para valores acima de 30 kg.

^c Considerar a administração de manutenção de pemetrexedo para doentes com tumores não-escamosos que receberam tratamento com pemetrexedo e carboplatina/cisplatina durante a fase de quimioterapia baseada em platina.

^d Em caso de atraso(s) da dose, pode ser administrada uma quinta dose de IMJUDO após a Semana 16, juntamente com durvalumab.

^e Caso os doentes recebam menos de 4 ciclos de quimioterapia baseada em platina, os restantes ciclos de IMJUDO (até um total de 5) juntamente com durvalumab devem ser administrados durante a fase após a quimioterapia de platina.

Não se recomenda aumento ou redução de dose durante o tratamento com IMJUDO em associação com durvalumab. Pode ser necessário suspender ou descontinuar o tratamento com base na segurança e tolerabilidade individuais.

As recomendações para a gestão de reações adversas imunomediadas estão descritas na Tabela 2 (consultar a secção 4.4, para mais recomendações de gestão, monitorização e avaliação da informação). Consultar igualmente o RCM para durvalumab.

Tabela 2. Alterações de tratamento para IMJUDO em associação com durvalumab

Reações adversas	Gravidade ^a	Alteração do tratamento
Pneumonite/doença pulmonar intersticial imunomediadas	Grau 2	Suspender dose ^b
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Hepatite imunomediada	ALT ou AST > 3 - ≤ 5 x LSN ou bilirrubina total > 1,5 - ≤ 3 x LSN	Suspender dose ^b
	ALT ou AST > 5 - ≤ 10 x LSN	Suspender durvalumab e descontinuar permanentemente IMJUDO (quando apropriado)
	ALT ou AST simultaneamente > 3 x LSN e bilirrubina total > 2 x LSN ^c	Descontinuar permanentemente
	ALT ou AST > 10 x LSN ou bilirrubina total > 3 x LSN	
Hepatite imunomediada no CHC (ou envolvimento tumoral secundário do fígado com valores iniciais anormais) ^d	ALT ou AST > 2,5 - ≤ 5 x BLV e ≤ 20 x LSN	Suspender dose ^b
	ALT ou AST > 5 - 7 x BLV e ≤ 20 x LSN ou ALT ou AST simultaneamente 2,5 - 5 x BLV e ≤ 20 x LSN e bilirrubina total > 1,5 - < 2 x LSN ^c	Suspender durvalumab e descontinuar permanentemente IMJUDO (quando apropriado)
	ALT ou AST > 7 x BLV ou > 20 x LSN o que ocorrer primeiro ou bilirrubina > 3 x LSN	Descontinuar permanentemente
Colite ou diarreia imunomediada	Grau 2	Suspender dose ^b
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente ^e

Reações adversas	Gravidade^a	Alteração do tratamento
Perfuração intestinal	QUALQUER grau	Descontinuar permanentemente
Hipertiroidismo imunomediado, tiroidite	Grau 2-4	Suspender dose até clinicamente estável
Hipotiroidismo imunomediado	Grau 2-4	Sem alterações
Insuficiência suprarrenal, hipofisite/hipopituitarismo imunomediados	Grau 2-4	Suspender dose até clinicamente estável
Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 1 imunomediada	Grau 2-4	Sem alterações
Nefrite imunomediada	Grau 2 com creatinina sérica > 1,5-3 x (LSN ou valor inicial)	Suspender dose ^b
	Grau 3 com creatinina sérica > 3 x valor inicial ou > 3-6 x LSN; Grau 4 com creatinina sérica > 6 x LSN	Descontinuar permanentemente
Erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide)	Grau 2 durante > 1 semana ou Grau 3	Suspender dose ^b
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Miocardite imunomediada	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente
Miosite/polimiosite imunomediada/rabdomiólise	Grau 2 ou 3	Suspender dose ^{b,f}
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Reações relacionadas com a perfusão	Grau 1 ou 2	Interromper ou diminuir a taxa de perfusão
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente

Reações adversas	Gravidade ^a	Alteração do tratamento
Miastenia grave imunomediada	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente
Mielite transversa imunomediada	Qualquer grau	Descontinuar permanentemente
Meningite imunomediada	Grau 2	Suspender dose ^b
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente
Encefalite imunomediada	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente
Síndrome de Guillain-Barré imunomediado	Grau 2-4	Descontinuar permanentemente
Outras reações adversas imunomediadas ^g	Grau 2 ou 3	Suspender dose ^b
	Grau 4	Descontinuar permanentemente
Reações adversas não imunomediadas	Grau 2 e 3	Suspender dose até ≤ Grau 1 ou regresso ao valor inicial
	Grau 4	Descontinuar permanentemente ^h

^a Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos, versão 4.03. ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; LSN: limite superior da normalidade; BLV: valor inicial.

^b Após suspensão, IMJUDO e/ou durvalumab podem ser reiniciados dentro de 12 semanas se as reações adversas melhorarem para ≤ Grau 1 e a dose de corticosteroide tiver sido reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. IMJUDO e durvalumab devem ser descontinuados permanentemente para reações adversas recorrentes de Grau 3, conforme aplicável.

^c Para doentes com causa alternativa, seguir as recomendações para aumentos de AST ou ALT sem elevações concomitantes de bilirrubina.

^d Se a AST e a ALT forem menores ou iguais ao LSN no início do estudo em doentes com envolvimento hepático, suspender ou descontinuar permanentemente durvalumab com base nas recomendações para hepatite sem envolvimento hepático.

^e Descontinuar permanentemente IMJUDO para Grau 3, no entanto, o tratamento com durvalumab pode ser reiniciado assim que o acontecimento for resolvido.

^f Descontinuar permanentemente IMJUDO e durvalumab se a reação adversa não melhorar para ≤ Grau 1 dentro de 30 dias ou se houver sinais de insuficiência respiratória.

^g Inclui trombocitopenia imune, pancreatite, cistite não infecciosa, artrite imunomediada, uveíte e polimialgia reumática.

^h Com exceção de alterações laboratoriais de Grau 4, sobre as quais a decisão de descontinuar o tratamento deve-se basear no acompanhamento de sinais/sintomas clínicos e no julgamento clínico.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose para doentes idosos (≥ 65 anos de idade) (ver secção 5.2). Dados de doentes com idade igual ou superior 75 anos com CPNPC metastático são limitados (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não é recomendado ajuste de dose de IMJUDO em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Dados de doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para tirar conclusões sobre esta população (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste de dose de IMJUDO em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. IMJUDO não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de IMJUDO em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas no que diz respeito ao CHC e CPNPC. Não existem dados disponíveis. Fora das indicações autorizadas, IMJUDO em associação com durvalumab foi estudado em crianças de 1 a 17 anos com neuroblastoma, tumor sólido e sarcoma, porém os resultados do estudo não permitiram concluir que os benefícios dessa utilização superem os riscos. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2.

Modo de administração

IMJUDO destina-se a utilização intravenosa, é administrado como uma perfusão intravenosa após diluição, durante 1 hora (ver secção 6.6).

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

IMJUDO em associação com durvalumab

Para CHCi, quando IMJUDO é administrado em associação com durvalumab, administrar IMJUDO como uma perfusão intravenosa separada antes de durvalumab no mesmo dia. Consultar o RCM para informação sobre a administração de durvalumab.

IMJUDO em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina

Para CPNPC, quando IMJUDO é administrado em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina, IMJUDO é administrado primeiro, seguido por durvalumab e depois pela quimioterapia baseada em platina no dia do tratamento.

Quando IMJUDO é administrado como uma quinta dose em associação com durvalumab e terapêutica de manutenção com pemetrexedo na semana 16, IMJUDO é administrado primeiro, seguido por durvalumab e depois pela terapêutica de manutenção com pemetrexedo no dia do tratamento.

IMJUDO, durvalumab e quimioterapia baseada em platina são administrados como perfusões intravenosas separadas. IMJUDO e durvalumab são administrados cada um durante 1 hora. Para a quimioterapia baseada em platina, consultar o RCM para informação sobre a administração. Para a terapêutica de manutenção com pemetrexedo, consultar o RCM para informação sobre a administração. Devem ser utilizados sacos de perfusão e filtros em separado para cada perfusão.

Durante o ciclo 1, IMJUDO deve ser seguido por durvalumab com um início aproximadamente de 1 hora (máximo 2 horas) após o término da perfusão de IMJUDO. A perfusão de quimioterapia baseada em platina deve ser iniciada aproximadamente 1 hora (máximo 2 horas) após o término da perfusão de durvalumab. Caso não existam preocupações clinicamente significativas durante o ciclo 1, nesse caso, a critério do médico, os ciclos subsequentes de durvalumab podem ser administrados imediatamente após IMJUDO e o período de tempo entre o final da perfusão de durvalumab e o início da quimioterapia pode ser reduzido para 30 minutos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Consultar a secção 4.2, Tabela 2 para alterações de tratamento recomendadas. Em caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, deve ser realizada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras etiologias. Com base na gravidade da reação adversa, IMJUDO em associação com durvalumab devem ser suspensos e devem ser administrados corticosteroides. Após melhoria para \leq Grau 1, deve ser iniciada a redução gradual de corticosteroides e continuada durante pelo menos 1 mês. Considerar o aumento da dose de corticosteroides e/ou a utilização adicional de imunossuppressores sistémicos, se houver um agravamento ou não houver melhoria.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Pneumonite imunomediada

Ocorreu pneumonite ou doença pulmonar intersticial imunomediadas, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem qualquer outra etiologia evidente, em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab, ou com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas de pneumonite. A suspeita de pneumonite deve ser confirmada com imagiologia radiográfica e excluir outras etiologias infecciosas e relacionadas com a doença, e tratada como recomendado na secção 4.2. Para acontecimentos de Grau 2, deve ser iniciada uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual. Para acontecimentos de Grau 3 ou 4, deve ser iniciada uma dose inicial de 2-4 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, seguida de uma redução gradual.

Hepatite imunomediada

Ocorreu hepatite imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem outra etiologia evidente, em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab, ou com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Monitorize os níveis de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, bilirrubina total e fosfatase alcalina antes do início do tratamento e antes de cada perfusão subsequente. Deve ser considerada monitorização adicional com base na avaliação clínica. A hepatite imunomediada deve ser tratada como recomendado na secção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados com uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual para todos os graus.

Colite imunomediada

Ocorreu colite ou diarreia imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem outra etiologia evidente, em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab, ou com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Foi notificada perfuração intestinal e perfuração do intestino grosso em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab. Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas de colite/diarreia e perfuração intestinal e tratados como recomendado na secção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados com uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual para Graus 2-4. Consultar um cirurgião imediatamente no caso de suspeita de perfuração intestinal de QUALQUER grau.

Endocrinopatias imunomediadas

Hipotireoidismo, hipertireoidismo e tireoidite imunomediados

Ocorreram hipotireoidismo, hipertireoidismo e tireoidite imunomediados em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab, ou com durvalumab e quimioterapia, e o hipotireoidismo pode seguir-se ao hipertireoidismo (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para alterações das análises da função tiroideia no início e periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica. O hipotireoidismo, hipertireoidismo e tireoidite imunomediados devem ser tratados como recomendado na secção 4.2. Para hipotireoidismo imunomediado, iniciar terapêutica hormonal de substituição para Graus 2-4, conforme indicação clínica. Para hipertireoidismo/tireoidite imunomediados, a gestão sintomática pode ser implementada para Graus 2-4.

Insuficiência suprarrenal imunomediada

Ocorreu insuficiência suprarrenal imunomediada em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab, ou com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal. Para insuficiência suprarrenal sintomática, os doentes devem ser tratados como recomendado na secção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados com uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual e de terapêutica hormonal de substituição conforme indicação clínica para Graus 2-4.

Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada

Ocorreu diabetes *mellitus* tipo 1 imunomediada, que pode inicialmente apresentar-se como cetoacidose diabética, a qual pode ser fatal se não for detetada precocemente, em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab, ou com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas clínicos de diabetes *mellitus* tipo 1. Para doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 sintomática, os doentes devem ser tratados como recomendado na secção 4.2. O tratamento com insulina pode ser iniciado conforme indicação clínica para Graus 2-4.

Hipofisite/hipopituitarismo imunomediados

Ocorreu hipofisite ou hipopituitarismo imunomediados em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab, ou com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas clínicos de hipofisite ou hipopituitarismo. Nos casos de hipofisite ou hipopituitarismo sintomáticos, os doentes devem ser tratados como recomendado na secção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados com uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual e de terapêutica hormonal de substituição conforme indicação clínica para Graus 2-4.

Nefrite imunomediada

Ocorreu nefrite imunomediada, definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem outra etiologia evidente, em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab, ou com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para alterações das análises da função renal no início e periodicamente durante o tratamento e tratados como recomendado na secção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados com uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual para Graus 2-4.

Erupção cutânea imunomediada

Ocorreu erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide), definida como requerendo a utilização de corticosteroides sistémicos e sem outra etiologia evidente, em doentes a

receber tremelimumab em associação com durvalumab, ou com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Acontecimentos de Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica foram notificados em doentes tratados com inibidores PD-1 e CTLA-4. Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas de erupção cutânea ou dermatite e tratados como recomendado na secção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados com uma dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual para Grau 2 > 1 semana ou Grau 3 e 4.

Miocardite imunomediada

Ocorreu miocardite imunomediada, que pode ser fatal, em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab, ou com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas de miocardite imunomediada e tratados como recomendado na secção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados com uma dose inicial de 2-4 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual para Grau 2-4. Se não houver melhoria dentro de 2 a 3 dias, apesar dos corticosteroides, iniciar imediatamente terapêutica imunossupressora adicional. Após resolução (Grau 0), deve ser iniciada a redução gradual de corticosteroide e continuada durante pelo menos 1 mês.

Pancreatite imunomediada

Ocorreu pancreatite imunomediada em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas de pancreatite imunomediada e tratados como recomendado na secção 4.2.

Outras reações adversas imunomediadas

Tendo em conta o mecanismo de ação de tremelimumab em associação com durvalumab, podem ocorrer outras potenciais reações adversas imunomediadas. Foram observadas as seguintes reações adversas imunológicas em doentes tratados com tremelimumab em associação com durvalumab, ou com durvalumab e quimioterapia: miastenia grave, mielite transversa, miosite, polimiosite, rabdomiólise, meningite, encefalite, síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia imune, cistite não infecciosa, artrite imunomediada, uveíte e polimialgia reumática (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas e tratados como recomendado na secção 4.2. Os corticosteroides devem ser administrados numa dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de uma redução gradual para Grau 2-4.

Reações relacionadas com a perfusão

Os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão. Foram notificadas reações graves relacionadas com a perfusão em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab, ou com durvalumab e quimioterapia (ver secção 4.8). Reações relacionadas com a perfusão devem ser tratadas como recomendado na secção 4.2. Para gravidade de Grau 1 ou 2, pode ser considerada terapêutica prévia para profilaxia de reações subsequentes à perfusão. Para Grau 3 ou 4, gerir as reações graves relacionadas com a perfusão de acordo com o padrão institucional, as recomendações da prática clínica e/ou as recomendações das sociedades médicas.

Precaução específica da doença

CPNPC metastático

Estão disponíveis dados limitados em doentes idosos (≥ 75 anos) tratados com tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina (ver secções 4.8 e 5.1). Recomenda-se uma avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco deste regime numa base individual.

Doentes excluídos dos ensaios clínicos

CHC avançado ou irressecável

Foram excluídos dos estudos clínicos os doentes com as seguintes condições: Classificação B ou C de Child-Pugh, trombose da veia porta principal, transplante hepático, hipertensão descontrolada, história ou presença de metástases cerebrais, compressão da medula espinhal, coinfeção pelos vírus da hepatite B e hepatite C, hemorragia gastrointestinal (GI) ativa ou previamente documentada dentro de 12 meses, ascite requerendo intervenção não farmacológica dentro de 6 meses, encefalopatia hepática dentro de 12 meses antes do início do tratamento, doenças autoimunes ou inflamatórias ativas ou previamente documentadas. Na ausência de dados, tremelimumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após uma avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

CPNPC metastático

Foram excluídos dos ensaios clínicos os doentes com as seguintes condições: doença autoimune ativa ou previamente documentada; metástases cerebrais ativas e/ou não tratadas; história de imunodeficiência; administração de imunossupressão sistémica nos 14 dias anteriores ao início de tremelimumab ou durvalumab, com exceção de doses fisiológicas de corticosteroides sistémicos (≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente); doenças intercorrentes descontroladas; tuberculose ativa ou hepatite B ou C ou infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou doentes que recebam uma vacina viva atenuada nos 30 dias anteriores ou posteriores ao início de tremelimumab ou durvalumab. Na ausência de dados, tremelimumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após uma avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se recomenda a utilização de corticosteroides sistémicos ou imunossupressores antes de iniciar tremelimumab, exceto doses fisiológicas de corticosteroides sistémicos (≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente), devido ao seu potencial para interferir com a atividade farmacodinâmica e eficácia de tremelimumab. No entanto, os corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores podem ser utilizados após o início de tremelimumab para tratar reações adversas relacionadas com a imunidade (ver secção 4.4).

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa farmacocinética (PK) com tremelimumab. Dado que as principais vias de eliminação de tremelimumab são o catabolismo proteico através do sistema reticuloendotelial ou o arranjo mediado pelo alvo terapêutico, não são esperadas interações medicamentosas metabólicas. No estudo POSEIDON foram avaliadas as interações medicamentosas PK entre tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina e não demonstraram interações PK clinicamente significativas entre tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabina, pemetrexedo, carboplatina ou cisplatina no tratamento concomitante.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com tremelimumab e durante pelo menos 3 meses após a última dose de tremelimumab.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de tremelimumab em mulheres grávidas. Com base no seu mecanismo de ação e na transferência placentária da IgG2 humana, tremelimumab tem o potencial de afetar a manutenção da gravidez e pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). IMJUDO não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a última dose.

Amamentação

Não existe informação sobre a presença de tremelimumab no leite materno, a absorção e os efeitos no lactente, ou os efeitos na produção de leite. Sabe-se que a IgG2 humana é excretada no leite materno. Não pode ser excluído o risco para a criança amamentada. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com IMJUDO e durante pelo menos 3 meses após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados sobre os possíveis efeitos de tremelimumab na fertilidade em humanos ou animais. No entanto, foi observada infiltração de células mononucleares na próstata e no útero em estudos de toxicidade de dose repetida (ver Secção 5.3). A relevância clínica destes resultados para a fertilidade é desconhecida.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de tremelimumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

IMJUDO em associação com durvalumab

A segurança de tremelimumab 300 mg em dose única em associação com durvalumab, baseia-se em dados agrupados de 462 doentes com CHC (dados agrupados de CHC) do Estudo HIMALAYA e outro estudo, Estudo 22, em doentes com CHC. As reações adversas mais frequentes (> 10%) foram erupção cutânea (32,5%), prurido (25,5%), diarreia (25,3%), dor abdominal (19,7%), aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (18,0%), pirexia (13,9%), hipotiroidismo (13,0%), tosse/tosse produtiva (10,8%) e edema periférico (10,4%) (ver Tabela 3).

As reações adversas graves (Critérios de Terminologia Comuns para as Reações Adversas do *National Cancer Institute* (NCI CTCAE) Grau \geq 3) mais frequentes (> 3%) foram aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (8,9%), lípase aumentada (7,1%), amilase aumentada (4,3%) e diarreia (3,9%).

As reações adversas graves mais frequentes (> 2%) foram colite (2,6%), diarreia (2,4%) e pneumonia (2,2%).

A frequência de descontinuação do tratamento devido a reações adversas é de 6,5%. As reações adversas que mais frequentemente levaram a descontinuação do tratamento foram hepatite (1,5%) e aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (1,3%).

IMJUDO em associação com durvalumab e quimioterapia

A segurança de tremelimumab administrado em associação com durvalumab e quimioterapia baseia-se em dados de 330 doentes com CPNPC metastático. As reações adversas mais frequentes (> 10%) foram anemia (49,7%), náuseas (41,5%), neutropenia (41,2%), fadiga (36,1%), apetite diminuído (28,2%), erupção cutânea (25,8%), trombocitopenia (24,5%), diarreia (21,5%), leucopenia (19,4%), obstipação (19,1%), vômitos (18,2%), aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (17,6%), pirexia (16,1%), infecções das vias respiratórias superiores (15,5%), pneumonia (14,8%), hipotireoidismo (13,3%), artralgia (12,4%), tosse/tosse produtiva (12,1%) e prurido (10,9%).

As reações adversas graves (NCI CTCAE Grau ≥ 3) mais frequentes (> 3%) foram neutropenia (23,9%), anemia (20,6%), pneumonia (9,4%), trombocitopenia (8,2%), leucopenia (5,5%), fadiga (5,2%), lipase aumentada (3,9%) e amilase aumentada (3,6%).

As reações adversas graves mais frequentes (> 2%) foram pneumonia (11,5%), anemia (5,5%), trombocitopenia (3%), colite (2,4%), diarreia (2,4%), pirexia (2,4%) e neutropenia febril (2,1%).

Tremelimumab foi descontinuado devido a reações adversas em 4,5% dos doentes. As reações adversas que mais frequentemente levaram a descontinuação do tratamento foram pneumonia (1,2%) e colite (0,9%).

Tremelimumab foi interrompido devido a reações adversas em 40,6% dos doentes. As reações adversas que mais frequentemente levaram a interrupção de dose foram neutropenia (13,6%), trombocitopenia (5,8%), leucopenia (4,5%), diarreia (3,0%), pneumonia (2,7%), aspartato aminotransferase aumentada/alanina aminotransferase aumentada (2,4%), fadiga (2,4%), lipase aumentada (2,4%), colite (2,1%), hepatite (2,1%) e erupção cutânea (2,1%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 3, salvo indicação em contrário, lista a incidência de reações adversas (RAMs) em doentes tratados com tremelimumab 300 mg em associação com durvalumab no grupo de 462 doentes com CHC, e IMJUDO em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina no estudo POSEIDON, no qual 330 doentes receberam tremelimumab. No estudo POSEIDON, os doentes foram expostos a tremelimumab durante uma mediana de 20 semanas.

As reações adversas medicamentosas são listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos MedDRA. Em cada classe de sistemas de órgãos, as RAMs são apresentadas em frequência decrescente. A categoria de frequência correspondente a cada RAM é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as RAMs são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3. Reações adversas medicamentosas em doentes tratados com tremelimumab em associação com durvalumab

	Tremelimumab 75 mg em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina			Tremelimumab 300 mg em associação com durvalumab		
	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)
Infeções e infestações						
Infeções das vias respiratórias superiores ^a	Muito frequentes	15,5	0,6	Frequentes	8,4	0
Pneumonia ^b	Muito frequentes	14,8	7,3	Frequentes	4,3	1,3

	Tremelimumab 75 mg em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina			Tremelimumab 300 mg em associação com durvalumab		
	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)
Gripe	Frequentes	3,3	0	Frequentes	2,2	0
Candidíase oral	Frequentes	2,4	0,3	Pouco frequentes	0,6	0
Infeções dentárias e dos tecidos moles da boca ^c	Pouco frequentes	0,6	0,3	Frequentes	1,3	0
Doenças do sangue e do sistema linfático						
Anemia ^d	Muito frequentes	49,7	20,6			
Neutropenia ^{d,e}	Muito frequentes	41,2	23,9			
Trombocitopenia ^{d,f}	Muito frequentes	24,5	8,2			
Leucopenia ^{d,g}	Muito frequentes	19,4	5,5			
Neutropenia febril ^d	Frequentes	3,0	2,1			
Pancitopenia ^d	Frequentes	1,8	0,6			
Trombocitopenia imune	Pouco frequentes	0,3	0	Pouco frequentes ^h	0,3	0
Doenças endócrinas						
Hipotiroidismo ⁱ	Muito frequentes	13,3	0	Muito frequentes	13,0	0
Hipertiroidismo ^j	Frequentes	6,7	0	Frequentes	9,5	0,2
Insuficiência suprarrenal	Frequentes	2,1	0,6	Frequentes	1,3	0,2
Hipopituitarismo/ Hipofisite	Frequentes	1,5	0,3	Pouco frequentes	0,9	0
Tiroidite ^k	Frequentes	1,2	0	Frequentes	1,7	0
Diabetes insípida	Pouco frequentes	0,3	0,3	Raros ^l	<0,1	0
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	Pouco frequentes	0,3	0,3	Pouco frequentes ^l	0,3	<0,1
Afeções oculares						
Uveíte	Pouco frequentes	0,3	0	Raros ^l	<0,1	0
Doenças do metabolismo e da nutrição						
Apetite diminuído ^d	Muito frequentes	28,2	1,5			
Doenças do sistema nervoso						
Neuropatia periférica ^{d,m}	Frequentes	6,4	0			
Encefalite ⁿ	Pouco frequentes	0,6	0,6	Raros ^l	<0,1	0
Miastenia grave	Raros ^o	<0,1	<0,1	Pouco frequentes	0,4	0
Síndrome de Guillain-Barré	Raros ^p	<0,1	0	Raros ^p	<0,1	0
Meningite	Raros ^o	0,1	0	Pouco frequentes	0,2	0,2
Mielite transversa ^q	Desconhecida	-	-	Desconhecida	-	-
Cardiopatias						
Miocardite ^r	Pouco frequentes	0,3	0	Pouco frequentes	0,4	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino						
Tosse/Tosse produtiva	Muito frequentes	12,1	0	Muito frequentes	10,8	0,2
Pneumonite ^s	Frequentes	4,2	1,2	Frequentes	2,4	0,2

	Tremelimumab 75 mg em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina			Tremelimumab 300 mg em associação com durvalumab		
	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)
Disfonia	Frequentes	2,4	0	Pouco frequentes	0,9	0
Doença pulmonar intersticial	Pouco frequentes	0,6	0	Pouco frequentes	0,2	0
Doenças gastrointestinais						
Náuseas ^d	Muito frequentes	41,5	1,8			
Diarreia	Muito frequentes	21,5	1,5	Muito frequentes	25,3	3,9
Obstipação ^d	Muito frequentes	19,1	0			
Vômitos ^d	Muito frequentes	18,2	1,2			
Estomatite ^{d,t}	Frequentes	9,7	0			
Amilase aumentada	Frequentes ^o	8,5	3,6	Frequentes	8,9	4,3
Dor abdominal ^u	Frequentes	7,3	0	Muito frequentes	19,7	2,2
Lípase aumentada	Frequentes ^o	6,4	3,9	Frequentes	10,0	7,1
Colite ^v	Frequentes	5,5	2,1	Frequentes	3,5	2,6
Pancreatite ^w	Frequentes	2,1	0,3	Frequentes	1,3	0,6
Perfuração intestinal	Raros ^p	<0,1	<0,1	Raros ^p	<0,1	<0,1
Perfuração do intestino grosso	Pouco frequentes ^p	0,1	<0,1	Pouco frequentes ^p	0,1	<0,1
Doença celíaca	Raros ^p	0,03	0,03	Raros ^p	0,03	0,03
Afeções hepato biliares						
Aspartato aminotransferase aumentada/Alanina aminotransferase aumentada ^x	Muito frequentes	17,6	2,1	Muito frequentes	18,0	8,9
Hepatite ^y	Frequentes	3,9	0,9	Frequentes	5,0	1,7
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos						
Alopecia ^d	Muito frequentes	10,0	0			
Erupção cutânea ^z	Muito frequentes	25,8	1,5	Muito frequentes	32,5	3,0
Prurido	Muito frequentes	10,9	0	Muito frequentes	25,5	0
Dermatite ^{aa}	Pouco frequentes	0,6	0	Frequentes	1,3	0
Suores noturnos	Pouco frequentes	0,6	0	Frequentes	1,3	0
Penfigoide	Pouco frequentes	0,3	0,3	Pouco frequentes	0,2	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos						
Artralgia	Muito frequentes	12,4	0,3			
Mialgia	Frequentes	4,2	0	Frequentes	3,5	0,2
Miosite ^{bb}	Pouco frequentes	0,3	0,3	Pouco frequentes	0,6	0,2
Polimiosite ^{bb}	Pouco frequentes	0,3	0,3	Pouco frequentes	0,2	0,2
Artrite imunomediada	Pouco frequentes ^o	0,2	0	Pouco frequentes	0,6	0
Polimialgia reumática	Desconhecida ^{cc}	-	-	Pouco frequentes	0,6	0,2
Doenças renais e urinárias						

	Tremelimumab 75 mg em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina			Tremelimumab 300 mg em associação com durvalumab		
	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)	Qualquer grau (%)		Grau 3-4 (%)
Creatininemia aumentada	Frequentes	6,4	0,3	Frequentes	4,5	0,4
Disúria	Frequentes	1,5	0	Frequentes	1,5	0
Nefrite ^{dd}	Pouco frequentes	0,6	0	Pouco frequentes	0,6	0,4
Cistite não infecciosa	Pouco frequentes	0,3	0	Raros ^l	<0,1	0
Perturbações gerais e alterações no local de administração						
Fadiga ^d	Muito frequentes	36,1	5,2			
Pirexia	Muito frequentes	16,1	0	Muito frequentes	13,9	0,2
Edema periférico ^{ee}	Frequentes	8,5	0	Muito frequentes	10,4	0,4
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações						
Reação associada a perfusão ^{ff}	Frequentes	3,9	0,3	Frequentes	1,3	0

^a Inclui laringite, nasofaringite, faringite, rinite, sinusite, tonsilite, traqueobronquite e infecção das vias respiratórias superiores.

^b Inclui pneumonia por *pneumocystis jirovecii*, pneumonia e pneumonia bacteriana.

^c Inclui periodontite, pulpite dentária, abscesso dentário e infecção dentária.

^d A reação adversa aplica-se apenas a RAMs de quimioterapia no estudo POSEIDON.

^e Inclui neutropenia e contagem de neutrófilos diminuída.

^f Inclui contagem de plaquetas diminuída e trombocitopenia.

^g Inclui leucopenia e contagem de leucócitos diminuída.

^h Notificado em estudos fora do grupo de doentes com CHC. A frequência é baseada no estudo POSEIDON.

ⁱ Inclui aumento da tirotropina no sangue e hipotireoidismo e hipotireoidismo imunomediado.

^j Inclui diminuição da tirotropina no sangue e hipertireoidismo.

^k Inclui tiroidite autoimune, tiroidite imunomediada, tiroidite e tiroidite subaguda.

^l Notificado em estudos fora do grupo de doentes com CHC. A frequência é baseada num conjunto de dados agrupados de doentes tratados com tremelimumab em associação com durvalumab.

^m Inclui neuropatia periférica, parestesia e neuropatia sensitiva periférica.

ⁿ Inclui encefalite e encefalite autoimune.

^o Notificado em estudos fora do estudo POSEIDON. A frequência é baseada num conjunto de dados agrupados de doentes tratados com tremelimumab em associação com durvalumab.

^p Notificado em estudos fora do estudo POSEIDON e do grupo de doentes com CHC. A frequência é baseada num conjunto de dados agrupados de doentes tratados com tremelimumab em associação com durvalumab.

^q Notificado em estudos fora do estudo POSEIDON e do grupo de doentes com CHC.

^r Inclui miocardite autoimune.

^s Inclui pneumonite imunomediada e pneumonite.

^t Inclui inflamação da mucosa e estomatite.

^u Inclui dor abdominal, dor no abdómen inferior, dor no abdómen superior e dor no flanco.

^v Inclui colite, enterite e enterocolite.

^w Inclui pancreatite autoimune, pancreatite e pancreatite aguda.

^x Inclui alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, enzima hepática aumentada e transaminases aumentadas.

^y Inclui hepatite autoimune, hepatite, lesão hepatocelular, hepatotoxicidade hepatite aguda e hepatite imunomediada.

^z Inclui eczema, eritema, erupção cutânea, erupção cutânea maculosa, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papulosa, erupção cutânea pruriginosa e erupção cutânea pustulosa.

^{aa} Inclui dermatite e dermatite imunomediada.

^{bb} Inclui rabdomiólise, miosite e polimiosite.

^{cc} Não foi observada reação adversa no estudo POSEIDON, mas foi notificada em doentes tratados com tremelimumab em associação com durvalumab em estudos clínicos fora do conjunto de dados POSEIDON.

^{dd} Inclui nefrite autoimune e nefrite imunomediada.

^{ee} Inclui edema periférico e tumefação periférica.

^{ff} Inclui reação associada a perfusão e urticária.

Descrição de reações adversas selecionadas

O tremelimumab é associado a reações adversas imunomediadas. A maioria destas, incluindo as reações graves, resolveu-se após o início de terapêutica médica apropriada ou descontinuação de tremelimumab. Os dados relativos às seguintes reações adversas imunomediadas são baseados em 2280 doentes de nove estudos em múltiplos tipos de tumores que receberam tremelimumab 75 mg a cada 4 semanas ou 1 mg/kg a cada 4 semanas em associação com durvalumab 1500 mg a cada 4 semanas, 20 mg/kg a cada 4 semanas ou 10 mg/kg a cada 2 semanas. Este conjunto de dados de segurança combinados exclui o estudo POSEIDON (e doentes tratados com tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina). Os detalhes sobre as reações adversas significativas de tremelimumab quando administrado em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina, são apresentados se forem observadas diferenças clinicamente relevantes em comparação com tremelimumab em associação com durvalumab.

Os dados abaixo também refletem a informação sobre reações adversas significativas para tremelimumab 300 mg em associação com durvalumab no grupo de doentes com CHC (n=462).

As recomendações de tratamento para estas reações adversas estão descritas na secção 4.4.

Pneumonite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab (n=2280), a pneumonite imunomediada ocorreu em 86 (3,8%) doentes, incluindo Grau 3 em 30 (1,3%) doentes, Grau 4 em 1 (< 0,1%) doente e Grau 5 (fatal) em 7 (0,3%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 57 dias (intervalo: 8 - 912 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 79 dos 86 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Sete doentes também receberam outros imunossuppressores. O tratamento foi descontinuado em 39 doentes. A resolução ocorreu em 51 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu pneumonite imunomediada em 6 (1,3%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (0,2%) doente e Grau 5 (fatal) em 1 (0,2%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 29 dias (intervalo: 5-774 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 5 dos 6 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um doente também recebeu outros imunossuppressores. O tratamento foi descontinuado em 2 doentes. A resolução ocorreu em 3 doentes.

Hepatite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab (n=2280), a hepatite imunomediada ocorreu em 80 (3,5%) doentes, incluindo Grau 3 em 48 (2,1%) doentes, Grau 4 em 8 (0,4%) doentes e Grau 5 (fatal) em 2 (< 0,1%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 36 dias (intervalo: 1 - 533 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 68 dos 80 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Oito doentes também receberam outros imunossuppressores. O tratamento foi descontinuado em 27 doentes. A resolução ocorreu em 47 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu hepatite imunomediada em 34 (7,4%) doentes, incluindo Grau 3 em 20 (4,3%) doentes, Grau 4 em 1 (0,2%) doente e Grau 5 (fatal) em 3 (0,6%)

doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 29 dias (intervalo: 13-313 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 32 dos 34 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Nove doentes também receberam outros imunossuppressores. O tratamento foi descontinuado em 10 doentes. A resolução ocorreu em 13 doentes.

Colite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab (n=2280), a colite imunomediada ou diarreia ocorreu em 167 (7,3%) doentes, incluindo Grau 3 em 76 (3,3%) doentes e Grau 4 em 3 (0,1%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 57 dias (intervalo: 3 - 906 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 151 dos 167 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Vinte e dois doentes também receberam outros imunossuppressores. O tratamento foi descontinuado em 54 doentes. A resolução ocorreu em 141 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu colite imunomediada ou diarreia em 31 (6,7%) doentes, incluindo Grau 3 em 17 (3,7%). A mediana de tempo até ao início foi de 23 dias (intervalo: 2-479 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 28 dos 31 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Quatro doentes também receberam outros imunossuppressores. O tratamento foi descontinuado em 5 doentes. A resolução ocorreu em 29 doentes.

Foi observada perfuração intestinal em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab (raro), em estudos fora do grupo de doentes com CHC.

Endocrinopatias imunomediadas

Hipotiroidismo imunomediado

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab (n=2280), o hipotiroidismo imunomediado ocorreu em 209 (9,2%) doentes, incluindo Grau 3 em 6 (0,3%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 85 dias (intervalo: 1 - 624 dias). Treze doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 8 dos 13 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 3 doentes. A resolução ocorreu em 52 doentes. Hipotiroidismo imunomediado foi antecedido por hipertiroidismo imunomediado em 25 doentes ou tiroidite imunomediada em 2 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu hipotiroidismo imunomediado em 46 (10,0%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 85 dias (intervalo: 26-763 dias). Um doente recebeu tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Todos os doentes necessitaram de outra terapêutica incluindo terapêutica de substituição hormonal. A resolução ocorreu em 6 doentes. Hipotiroidismo imunomediado foi antecedido por hipertiroidismo imunomediado em 4 doentes.

Hipertiroidismo imunomediado

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab (n=2280), o hipertiroidismo imunomediado ocorreu em 62 (2,7%) doentes, incluindo Grau 3 em 5 (0,2%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 33 dias (intervalo: 4 - 176 dias). Dezoito doentes receberam corticosteroides sistêmicos e 11 dos 18 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Cinquenta e três doentes necessitaram de outra terapêutica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador dos canais de cálcio ou bloqueador beta). Um doente descontinuou o tratamento devido a hipertiroidismo. A resolução ocorreu em 47 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu hipertireoidismo imunomediado em 21 (4,5%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (0,2%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 30 dias (intervalo: 13-60 dias). Quatro doentes receberam corticosteroides sistémicos e todos os quatro doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Vinte doentes necessitaram de outra terapêutica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador do canal de cálcio ou bloqueador beta). Um doente descontinuou o tratamento devido a hipertireoidismo. A resolução ocorreu em 17 doentes.

Tiroidite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab (n=2280), a tiroidite imunomediada ocorreu em 15 (0,7%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (< 0,1%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 57 dias (intervalo: 22 - 141 dias). Cinco doentes receberam corticosteroides sistémicos e 2 dos 5 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Treze doentes necessitaram de outra terapêutica incluindo, terapêutica de substituição hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador dos canais de cálcio ou bloqueador beta. Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a tiroidite imunomediada. A resolução ocorreu em 5 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu tiroidite imunomediada em 6 (1,3%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 56 dias (intervalo: 7-84 dias). Dois doentes receberam corticosteroides sistémicos e 1 dos 2 doentes recebeu tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Todos os doentes necessitaram de outra terapêutica incluindo terapêutica de substituição hormonal. A resolução ocorreu em 2 doentes.

Insuficiência suprarrenal imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab (n=2280), a insuficiência suprarrenal imunomediada ocorreu em 33 (1,4%) doentes, incluindo Grau 3 em 16 (0,7%) doentes e Grau 4 em 1 (< 0,1%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 105 dias (intervalo: 20-428 dias). Trinta e dois doentes receberam corticosteroides sistémicos e 10 dos 32 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 1 doente. A resolução ocorreu em 11 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu insuficiência suprarrenal imunomediada em 6 (1,3%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (0,2%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 64 dias (intervalo: 43-504 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 1 dos 6 doentes recebeu tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). A resolução ocorreu em 2 doentes.

Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab (n=2280), a diabetes *mellitus* tipo 1 imunomediada ocorreu em 6 (0,3%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (< 0,1%) doente e Grau 4 em 2 (< 0,1%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 58 dias (intervalo: 7 - 220 dias). Todos os doentes necessitaram de insulina. O tratamento foi descontinuado em 1 doente. A resolução ocorreu em 1 doente.

Foi observada diabetes *mellitus* tipo 1 imunomediada em doentes a receber tremelimumab em associação com durvalumab (pouco frequente), em estudos fora do grupo de doentes com CHC.

Hipofisite/hipopituitarismo imunomediados

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab (n=2280), a hipofisite/hipopituitarismo imunomediados ocorreu em 16 (0,7%) doentes, incluindo Grau 3 em 8 (0,4%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 123 dias (intervalo: 63 - 388 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 8 dos 16 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente

por dia). Quatro doentes também necessitaram de terapêutica endócrina. O tratamento foi descontinuado em 2 doentes. A resolução ocorreu em 7 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu hipofisite/hipopituitarismo imunomediados em 5 (1,1%) doentes. A mediana de tempo até ao início dos acontecimentos foi de 149 dias (intervalo: 27-242 dias). Quatro doentes receberam corticosteroides sistémicos e 1 dos 4 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Três doentes também necessitaram de terapêutica endócrina. A resolução ocorreu em 2 doentes.

Nefrite imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab (n=2280), a nefrite imunomediada ocorreu em 9 (0,4%) doentes, incluindo Grau 3 em 1 (< 0,1%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 79 dias (intervalo: 39 - 183 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 7 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 3 doentes. A resolução ocorreu em 5 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu nefrite imunomediada em 4 (0,9%) doentes, incluindo Grau 3 em 2 (0,4%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 53 dias (intervalo: 26-242 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 3 dos 4 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 2 doentes. A resolução ocorreu em 3 doentes.

Erupção cutânea imunomediada

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab (n=2280), a erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide) ocorreu em 112 (4,9%) doentes, incluindo Grau 3 em 17 (0,7%) doentes. A mediana de tempo até ao início foi de 35 dias (intervalo: 1 - 778 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 57 dos 112 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). O tratamento foi descontinuado em 10 doentes. A resolução ocorreu em 65 doentes.

No grupo de doentes com CHC (n=462), ocorreu erupção cutânea ou dermatite imunomediada (incluindo penfigoide) em 26 (5,6%) doentes, incluindo Grau 3 em 9 (1,9%) doentes e Grau 4 em 1 (0,2%) doente. A mediana de tempo até ao início foi de 25 dias (intervalo: 2-933 dias). Todos os doentes receberam corticosteroides sistémicos e 14 dos 26 doentes receberam tratamento com doses elevadas de corticosteroides (pelo menos 40 mg de prednisona ou equivalente por dia). Um doente recebeu outros imunossuppressores. O tratamento foi descontinuado em 3 doentes. A resolução ocorreu em 19 doentes.

Reações relacionadas com a perfusão

Na base de dados de segurança combinada de tremelimumab em associação com durvalumab (n=2280), as reações relacionadas com a perfusão ocorreram em 45 (2,0%) doentes, incluindo Grau 3 em 2 (< 0,1%) doentes. Não houve acontecimentos de Grau 4 ou 5.

Alterações laboratoriais

Em doentes tratados com tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina no estudo POSEIDON (n=330), a proporção de doentes que tiveram uma alteração do valor laboratorial inicial de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 6,2% para alanina aminotransferase aumentada; 5,2% para aspartato aminotransferase aumentada; 4,0% para creatininemia aumentada; 9,4% para amilase aumentada e 13,6% para lipase aumentada. A proporção de doentes que tiveram uma alteração do

valor inicial da imunoglobulina tiroestimulante (TSH) desde o valor inicial \leq LSN (limite superior da normalidade) para qualquer grau $>$ LSN foi de 24,8% e uma mudança da TSH do valor inicial \geq LIN (limite inferior da normalidade) para qualquer grau $<$ LIN foi de 32,9%.

Efeitos da classe de inibidores de checkpoint imunológico

Foram notificados casos das seguintes reações adversas durante o tratamento com outros inibidores de *checkpoint* imunológico que também podem ocorrer durante o tratamento com tremelimumab: insuficiência pancreática exócrina.

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A imunogenicidade de tremelimumab é baseada em dados agrupados de 2075 doentes que foram tratados com tremelimumab 75 mg ou 1 mg/kg e avaliáveis para a presença de anticorpos antimedicação (ADAs). Duzentos e cinquenta e dois doentes (12,1%) apresentaram testes positivos para ADAs emergentes do tratamento. Anticorpos neutralizantes contra tremelimumab foram detetados em 10,0% (208/2075) dos doentes. A presença de ADAs não impactou a farmacocinética de tremelimumab e não houve efeito aparente na segurança.

No estudo HIMALAYA, dos 182 doentes tratados com tremelimumab 300 mg em dose única em associação com durvalumab e avaliáveis para a presença de ADAs contra tremelimumab, 20 (11,0%) doentes apresentaram testes positivos para ADAs emergentes do tratamento. Foram detetados anticorpos neutralizantes contra tremelimumab em 4,4% (8/182) dos doentes. A presença de ADAs não teve um efeito aparente na farmacocinética ou segurança.

No estudo POSEIDON, dos 278 doentes tratados com tremelimumab 75 mg em associação com durvalumab 1500 mg a cada 3 semanas e quimioterapia baseada em platina e avaliáveis para a presença de ADAs, 38 (13,7%) dos doentes apresentaram testes positivos para ADAs emergentes do tratamento. Foram detetados anticorpos neutralizantes contra tremelimumab em 11,2% (31/278) dos doentes. A presença de ADAs não teve um efeito aparente na farmacocinética ou segurança.

Idosos

Os dados de doentes com CHC com idade igual ou superior a 75 anos são limitados.

No estudo POSEIDON em doentes tratados com tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina, foram notificadas algumas diferenças na segurança entre idosos (\geq 65 anos) e doentes mais jovens. Os dados de segurança de doentes com idade igual ou superior a 75 anos estão limitados a um total de 74 doentes. Houve uma maior frequência de reações adversas graves e descontinuação de qualquer tratamento do estudo devido a reações adversas em 35 doentes com idade igual ou superior a 75 anos tratados com tremelimumab em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina (45,7% e 28,6%, respetivamente) em relação a 39 doentes com idade igual ou superior a 75 anos que receberam apenas quimioterapia baseada em platina (35,9% e 20,5%, respetivamente).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre sobredosagem com tremelimumab. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações adversas, e tratamento sintomático apropriado imediatamente instituído.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco. Código ATC: L01FX20

Mecanismo de ação

O antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) é expresso principalmente na superfície dos linfócitos T. A interação do CTLA-4 com os seus ligandos, CD80 e CD86, limita a ativação das células T efectoras, através de diversos mecanismos potenciais, mas principalmente limitando a sinalização coestimulatória através do CD28.

Tremelimumab é um anticorpo IgG2 seletivo, totalmente humano, que bloqueia a interação do CTLA-4 com o CD80 e o CD86, aumentando assim a ativação e proliferação das células T, resultando num aumento da diversidade de células T e aumento da atividade antitumoral.

A associação de tremelimumab, um inibidor do CTLA-4 e durvalumab, um inibidor do PD-L1 resulta em respostas antitumorais melhoradas em cancro do pulmão de não-pequenas células metastático e carcinoma hepatocelular.

Eficácia clínica

CHC - Estudo HIMALAYA

A eficácia de IMJUDO 300 mg em dose única em associação com durvalumab foi avaliada no Estudo HIMALAYA, um estudo aleatorizado, aberto e multicêntrico em doentes com CHCi confirmado que não receberam tratamento sistémico prévio para CHC. O estudo incluiu doentes com Estadio C ou B (não elegíveis para terapêutica locorregional) segundo o sistema de estadiamento *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) e Classificação A de Child-Pugh.

O estudo excluiu doentes com metástases cerebrais ou história de metástases cerebrais, coinfeção pelos vírus da hepatite B e hepatite C; hemorragia gastrointestinal (GI) ativa ou previamente documentada em 12 meses; ascite requerendo intervenção não farmacológica em 6 meses; encefalopatia hepática nos 12 meses anteriores ao início do tratamento; doenças autoimunes ou inflamatórias ativas ou previamente documentadas.

Foram incluídos doentes com varizes esofágicas, exceto aqueles com hemorragia GI ativa ou documentada nos 12 meses anteriores à entrada no estudo.

A aleatorização foi estratificada por invasão macrovascular (MAV) (sim vs. não), etiologia da doença hepática (vírus da hepatite B confirmado vs. vírus da hepatite C confirmado vs. outros) e estado de desempenho ECOG (0 vs. 1). O estudo HIMALAYA aleatorizou 1171 doentes 1:1:1 para receber:

- Durvalumab 1500 mg a cada 4 semanas
- IMJUDO 300 mg em dose única + durvalumab 1500 mg; seguido por durvalumab 1500 mg a cada 4 semanas
- Sorafenib 400 mg duas vezes por dia

Foram realizadas avaliações do tumor a cada 8 semanas para os primeiros 12 meses e depois a cada 12 semanas. Foram realizadas avaliações de sobrevivência todos os meses durante os primeiros 3 meses após descontinuação do tratamento e depois a cada 2 meses.

O *endpoint* primário foi a Sobrevivência Global (OS) para a comparação de IMJUDO 300 mg em dose única em associação com durvalumab vs. sorafenib. Os *endpoints* secundários incluíram a Sobrevivência Livre de Progressão (PFS), a Taxa de Resposta Objetiva (ORR) avaliada pelo investigador e a Duração da Resposta (DoR) de acordo com RECIST v1.1.

As características demográficas e iniciais da doença foram bem equilibradas entre os braços do estudo. A demografia inicial da população global do estudo foi a seguinte: homens (83,7%), idade < 65 anos (50,4%), Caucasianos (44,6%), Asiáticos (50,7%), Negros ou Afro-Americanos (1,7%), Outras raças (2,3%), ECOG PS 0 (62,6%), Classificação A de Child-Pugh (99,5%), invasão macrovascular (25,2%), disseminação extra-hepática (53,4%), AFP basal < 400 ng/ml (63,7%), AFP basal ≥ 400 ng/ml (34,5%), etiologia viral; hepatite B (30,6%), hepatite C (27,2%), não infectado (42,2%), dados PD-L1 avaliáveis (86,3%), PD-L1 Positividade da área tumoral (TAP) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [ensaio Ventana PD-L1 (SP263)].

Os resultados são apresentados na Tabela 4 e na Figura 1.

Tabela 4. Resultados de eficácia para o estudo HIMALAYA para IMJUDO 300 mg com durvalumab vs. Sorafenib

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n=393)	Sorafenib (n=389)
Duração do seguimento		
Seguimento mediano (meses) ^a	33,2	32,2
OS		
Número de mortes (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
OS mediana (meses) (IC 95%)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)
HR (IC 95%)	0,78 (0,66; 0,92)	
valor- <i>p</i> ^b	0,0035	
PFS		
Número de acontecimentos (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
PFS mediana (meses) (IC 95%)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)
HR (IC 95%)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
n ORR (%) ^c	79 (20,1)	20 (5,1)
n Resposta Completa (%)	12 (3,1)	0
n Resposta Parcial (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
DoR mediana (meses)	22,3	18,4

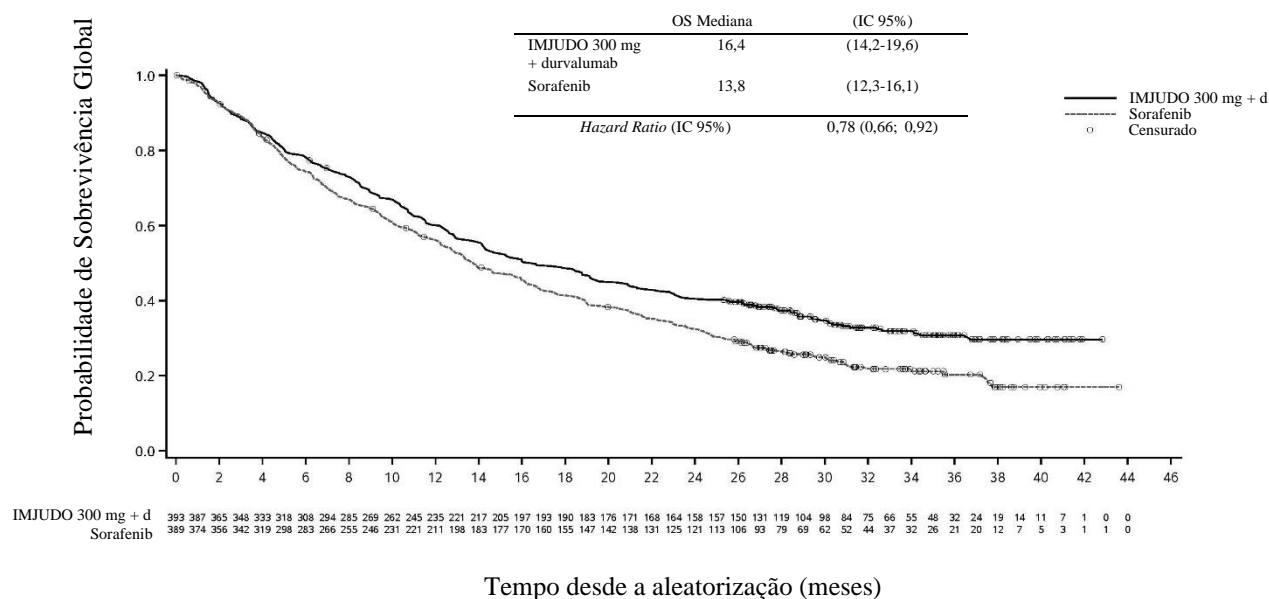
^a Calculado utilizando a técnica inversa de Kaplan-Meier (com o indicador do censor invertido).

^b Com base numa função de gastos alfa de *Lan-DeMets* com limite do tipo *O'Brien Fleming* e o número real de acontecimentos observados, o limite para declarar significância estatística para IMJUDO 300 mg + durvalumab vs. Sorafenib foi 0,0398 (*Lan^oand^oDeMets* 1983).

^c Resposta objetiva confirmada.

IC= Intervalo de Confiança

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier da OS



CPNPC – estudo POSEIDON

POSEIDON foi um estudo desenhado para avaliar a eficácia de durvalumab com ou sem IMJUDO em associação com quimioterapia baseada em platina. POSEIDON foi um estudo aleatorizado, aberto, multicêntrico com 1013 doentes com CPNPC metastático sem mutação sensibilizante do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou aberrações tumorais genómicas da cinase do linfoma anaplásico (ALK). Foram elegíveis para recrutamento doentes com CPNPC metastático documentado histologicamente ou citologicamente. Os doentes não tinham sido tratados com quimioterapia prévia ou qualquer outra terapêutica sistémica para CPNPC metastático. Antes da aleatorização, os doentes tinham o estado PD-L1 do tumor confirmado utilizando o ensaio Ventana PD-L1 (SP263). Os doentes apresentavam um estado de desempenho da Organização Mundial de Saúde (OMS)/*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1 no recrutamento.

O estudo excluiu doentes com doença autoimune ativa ou previamente documentada; metástases cerebrais ativas e/ou não tratadas; história de imunodeficiência; administração de imunossupressão sistémica nos 14 dias anteriores ao início de IMJUDO ou durvalumab, exceto dose fisiológica de corticosteroides sistémicos; tuberculose ativa ou hepatite B ou C ou infeção por VIH; ou doentes a receber vacina viva atenuada nos 30 dias anteriores ou posteriores ao início de IMJUDO e/ou durvalumab (ver secção 4.4).

A aleatorização foi estratificada pela expressão de PD-L1 nas células tumorais (CT) ($CT \geq 50\%$ vs. $CT < 50\%$), estadio da doença (Estadio IVA vs. Estadio IVB, de acordo com a 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer*), e histologia (não-escamoso vs. escamoso).

Os doentes foram aleatorizados 1:1:1 para receber:

- Braço 1: IMJUDO 75 mg com durvalumab 1500 mg e quimioterapia baseada em platina a cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido por durvalumab 1500 mg a cada 4 semanas como monoterapia. Foi administrada uma quinta dose de IMJUDO 75 mg na Semana 16 juntamente com a dose 6 de durvalumab.
- Braço 2: Durvalumab 1500 mg e quimioterapia baseada em platina a cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido por durvalumab 1500 mg a cada 4 semanas como monoterapia.
- Braço 3: Quimioterapia baseada em platina a cada 3 semanas durante 4 ciclos. Os doentes podiam receber 2 ciclos adicionais (um total de 6 ciclos após a aleatorização), conforme indicado clinicamente, a critério do investigador.

Os doentes receberam um dos seguintes regimes de quimioterapia baseada em platina:

- CPNPC não-escamoso
 - Pemetrexedo 500 mg/m² com carboplatina AUC 5-6 ou cisplatina 75 mg/m² a cada 3 semanas. Exceto se contraindicado pelo investigador, a manutenção com pemetrexedo pode ser administrada.
- CPNPC escamoso
 - Gemcitabina 1000 ou 1250 mg/m² nos Dias 1 e 8 com cisplatina 75 mg/m² ou carboplatina AUC 5-6 no Dia 1 a cada 3 semanas.
- CPNPC não-escamoso ou escamoso
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² nos Dias 1, 8 e 15 com carboplatina AUC 5-6 no Dia 1 a cada 3 semanas.

IMJUDO foi administrado até um máximo de 5 doses, a menos que houvesse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Durvalumab e a terapêutica de manutenção com pemetrexedo baseada na histologia (quando aplicável) foi continuada até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Foram realizadas avaliações do tumor na Semana 6 e na Semana 12 a partir da data de aleatorização e depois a cada 8 semanas até progressão objetiva da doença confirmada. Foram realizadas avaliações de sobrevivência a cada 2 meses após descontinuação do tratamento.

Os dois *endpoints* primários do estudo foram a sobrevivência livre de progressão (PFS) e a sobrevivência global (OS) para durvalumab + quimioterapia baseada em platina (Braço 2) vs. quimioterapia baseada em platina isolada (Braço 3). Os principais *endpoints* secundários do estudo foram a PFS e a OS para IMJUDO + durvalumab + quimioterapia baseada em platina (Braço 1) e quimioterapia baseada em platina isolada (Braço 3). Os *endpoints* secundários incluíram a taxa de resposta objetiva (ORR) e a duração da resposta (DoR). A PFS, ORR e DoR foram avaliadas por um Comité Central Independente em Ocultação (CCIO) de acordo com RECIST v1.1.

As características demográficas e iniciais da doença foram bem equilibradas entre os braços do estudo. A demografia inicial da população global do estudo foi a seguinte: homens (76,0%), idade ≥ 65 anos (47,1%), idade ≥ 75 anos (11,3%), idade mediana de 64 anos (intervalo: 27 a 87 anos), Caucasianos (55,9%), Asiáticos (34,6%), Negros ou Afro-Americanos (2,0%), outros (7,6%), não Hispânicos ou Latinos (84,2), fumador ou ex-fumador (78,0%), Estado OMS/ECOG PS 0 (33,4%), Estado OMS/ECOG PS 1 (66,5%). As características da doença foram as seguintes: Estadio IVA (50,0%), Estadio IVB (49,6%), subgrupos histológico escamoso (36,9%), não-escamoso (62,9%), metástases cerebrais (10,5%), expressão de PD-L1 CT ≥ 50% (28,8%), expressão de PD-L1 CT < 50% (71,1%).

O estudo mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS com IMJUDO + durvalumab + quimioterapia baseada em platina (Braço 1) vs. quimioterapia baseada em platina isolada (Braço 3). IMJUDO + durvalumab + quimioterapia baseada em platina mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS vs. quimioterapia baseada em platina isolada. Os resultados estão resumidos na tabela seguinte.

Tabela 5. Resultados de eficácia para o estudo POSEIDON

	Braço 1: IMJUDO+durvalumab+ quimioterapia baseada em platina (n=338)	Braço 3: Quimioterapia baseada em platina (n=337)
OS^a		
Número de mortes (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
OS mediana (meses) (IC 95%)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (IC 95%) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
valor- <i>p</i> ^c	0,00304	
PFS^a		
Número de acontecimentos (%)	238 (70,4)	258 (76,6)

PFS mediana (meses) (IC 95%)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (IC 95%) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
valor- <i>p</i> ^c	0,00031	
n ORR n (%) ^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
n Resposta Completa (%)	2 (0,6)	0
n Resposta Parcial (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DoR mediana (meses) (IC 95%) ^{d,e}	9,5 (7,2; NA)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Análise de PFS nos dados de *cut-off* a 24 de julho de 2019 (seguimento mediano de 10,15 meses). Análise de OS nos dados de *cut-off* a 12 de março de 2021 (seguimento mediano de 34,86 meses). Os limites para declarar eficácia (Braço 1 vs. Braço 3: PFS 0,00735; OS 0,00797; bilateral) foram determinados por uma função de gastos alfa de *Lan-DeMets* que se aproxima de uma abordagem de *O'Brien Fleming*. A PFS foi avaliada por CCIO de acordo com RECIST v1.1.

^b HR são derivados utilizando um modelo pH de Cox estratificado por PD-L1, histologia e estadió da doença.

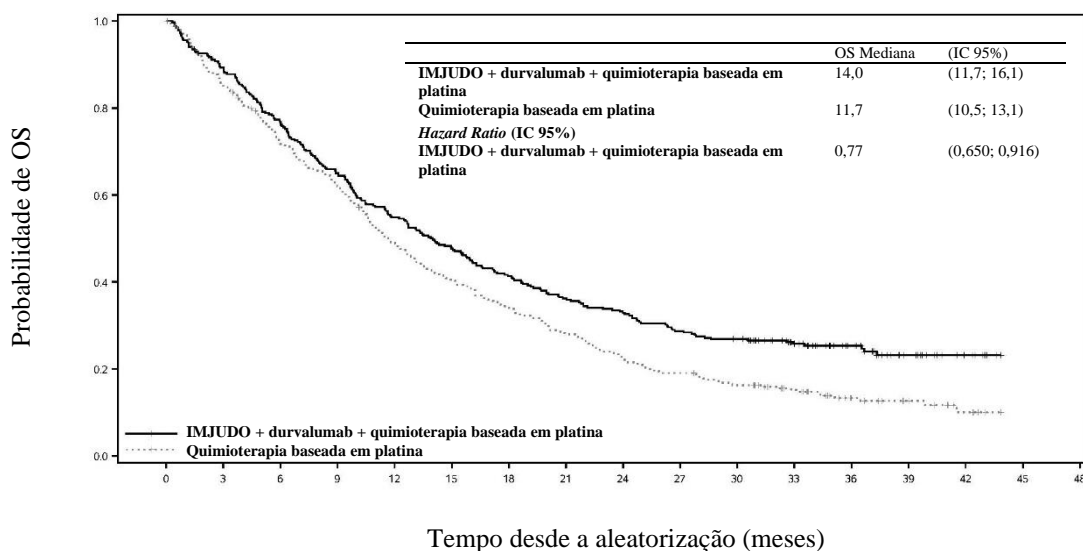
^c Valor-*p* bilateral baseado num teste *log-rank* estratificado por PD-L1, histologia e estadió da doença.

^d Resposta Objetiva Confirmada.

^e Análise *post-hoc*.

NA= Não atingida, IC= Intervalo de Confiança

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier da OS

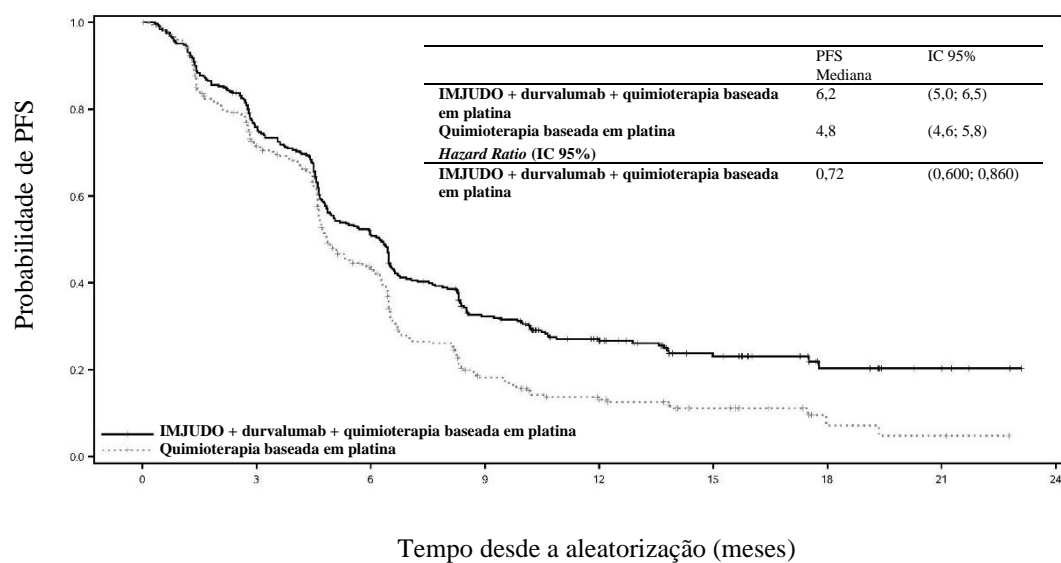


Número de doentes em risco

Mês

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

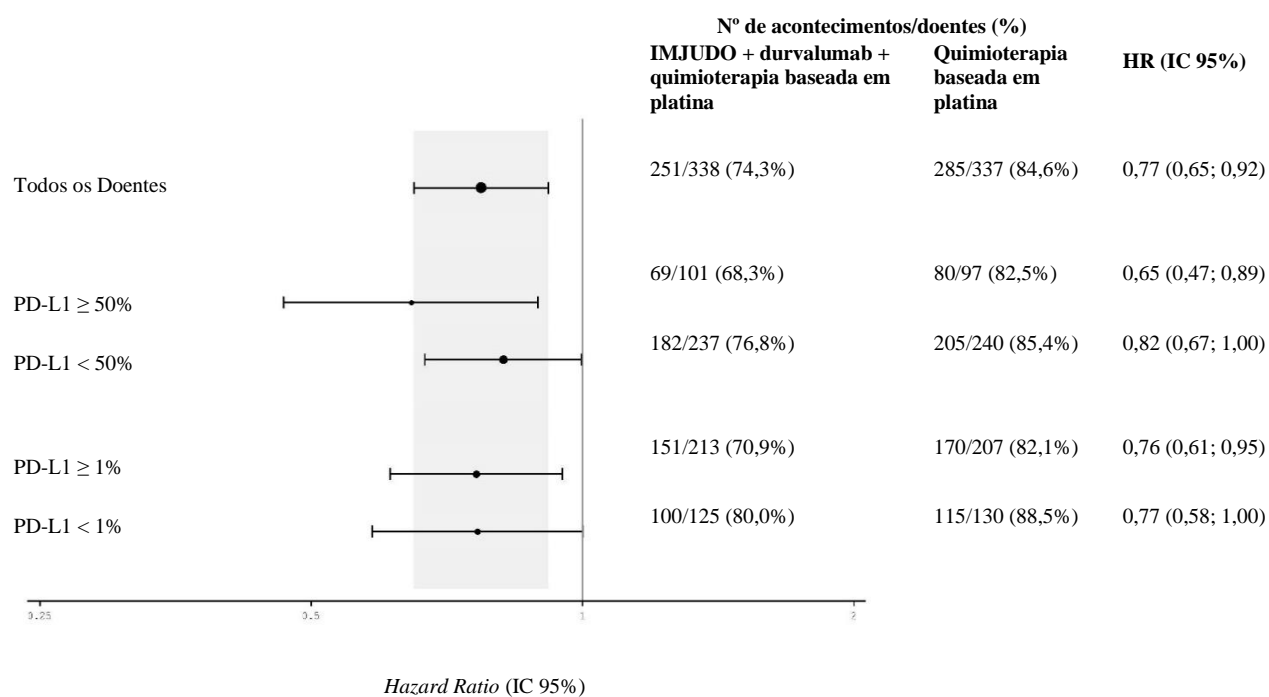
Figura 3. Curva de Kaplan-Meier da PFS



Número de doentes em risco									
Mês	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + quimioterapia baseada em platina	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Quimioterapia baseada em platina	337	219	121	43	23	12	3	2	0

A Figura 4 resume os resultados de eficácia de OS por expressão de PD-L1 tumoral nas análises de subgrupo pré-especificadas.

Figura 4. Gráfico de floresta da OS por expressão PD-L1 para IMJUDO + durvalumab + quimioterapia baseada em platina vs. quimioterapia baseada em platina



População idosa

Um total de 75 doentes com idade ≥ 75 anos foram incluídos no estudo POSEIDON, nos braços IMJUDO em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina (n=35) e quimioterapia baseada em platina isolada (n=40). Um HR exploratório de 1,05 (IC 95%: 0,64; 1,71) para a OS foi observado para IMJUDO em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina *vs.* quimioterapia baseada em platina neste subgrupo de estudo. Devido à natureza exploratória desta análise de subgrupo, nenhuma conclusão definitiva pode ser retirada, mas recomenda-se precaução ao considerar este regime para doentes idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de IMJUDO em associação com durvalumab em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. O estudo D419EC00001 foi um estudo multicêntrico, aberto, de determinação de dose e expansão de dose para avaliar a segurança, a eficácia preliminar e a farmacocinética de IMJUDO em associação com durvalumab seguido de durvalumab em monoterapia, em doentes pediátricos com tumores sólidos malignos avançados (exceto tumores primários do sistema nervoso central) que tiveram progressão da doença e para os quais não existe tratamento padrão. O estudo incluiu 50 doentes pediátricos com idade entre 1 e 17 anos com categorias de tumores primários: neuroblastoma, tumor sólido e sarcoma. Os doentes receberam IMJUDO 1 mg/kg em associação com durvalumab 20 mg/kg ou durvalumab 30 mg/kg a cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de durvalumab em monoterapia a cada 4 semanas. Na fase de determinação de dose, a terapêutica combinada de IMJUDO e durvalumab foi precedida por um ciclo único de durvalumab; no entanto, 8 doentes nesta fase descontinuaram o tratamento antes de receberem IMJUDO. Assim, dos 50 doentes incluídos no estudo, 42 receberam IMJUDO em associação com durvalumab e 8 receberam apenas durvalumab. Na fase de expansão de dose, foi notificada uma ORR de 5,0% (1/20 doentes) no conjunto avaliável para análise de resposta. Não foram observados novos sinais de segurança relativamente aos perfis de segurança conhecidos de IMJUDO e durvalumab em adultos. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de tremelimumab foi avaliada para tremelimumab como monoterapia, em associação com durvalumab e em associação com quimioterapia baseada em platina.

A PK de tremelimumab foi estudada em doentes com doses variando entre 75 mg a 750 mg ou 10 mg/kg administradas por via intravenosa uma vez a cada 4 ou 12 semanas em monoterapia, ou em dose única de 300 mg. A exposição PK aumentou proporcionalmente à dose (PK linear) em doses ≥ 75 mg. O estado estacionário foi alcançado em aproximadamente 12 semanas. Com base na análise PK populacional que incluiu doentes (n = 1605) que receberam tremelimumab em monoterapia ou em associação com outros medicamentos no intervalo posológico de ≥ 75 mg (ou 1 mg/kg) a cada 3 ou 4 semanas, a depuração (CL) estimada de tremelimumab e o volume de distribuição (Vd) foram de 0,309 l/dia e de 6,33 l, respetivamente. A semivida terminal foi de aproximadamente 14,2 dias. As principais vias de eliminação de tremelimumab são o catabolismo proteico através do sistema reticuloendotelial ou o arranjo mediado pelo alvo terapêutico.

Populações especiais

Idade (18–87 anos), peso corporal (34-149 kg), género, estado positivo para anticorpos antimedicação (ADA), níveis de albumina, níveis de lactatodesidrogenase (LDH), níveis de creatinina, tipo de tumor, raça ou estado ECOG/OMS não tiveram efeito clinicamente significativo na PK de tremelimumab.

Compromisso renal

O compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina (CLCr) 60 a 89 ml/min) e moderado (depuração de creatinina (CLCr) 30 a 59 ml/min) não tiveram efeito clinicamente significativo na PK de tremelimumab. O efeito do compromisso renal grave (CLCr 15 a 29 ml/min) na PK de tremelimumab

é desconhecido; não pode ser determinada a necessidade potencial de ajuste de dose. No entanto, como os anticorpos monoclonais IgG não são eliminados primariamente através das vias renais, não é expectável que uma alteração na função renal influencie a exposição de tremelimumab.

Compromisso hepático

O compromisso hepático ligeiro (bilirrubina \leq LSN e AST $>$ LSN ou bilirrubina $> 1,0$ a $1,5 \times$ LSN e qualquer AST) e o compromisso hepático moderado (bilirrubina $> 1,5$ a $3 \times$ LSN e qualquer AST) não tiveram efeito clinicamente significativo na PK de tremelimumab. O efeito do compromisso hepático grave ($> 3,0 \times$ LSN e qualquer AST) na PK de tremelimumab é desconhecido; não pode ser determinada a necessidade potencial de ajuste de dose. No entanto, como os anticorpos monoclonais IgG não são eliminados primariamente através das vias hepáticas, não é expectável que uma alteração na função hepática influencie a exposição de tremelimumab.

População pediátrica

A PK de tremelimumab em associação com durvalumab foi avaliada num estudo de 50 doentes pediátricos com idade entre 1 e 17 anos no estudo D419EC00001. Os doentes receberam tremelimumab 1 mg/kg em associação com durvalumab 20 mg/kg ou em associação com durvalumab 30 mg/kg a cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de durvalumab em monoterapia a cada 4 semanas. Com base na análise PK populacional, a exposição sistémica a tremelimumab em doentes pediátricos ≥ 35 kg a receber tremelimumab 1 mg/kg a cada 4 semanas foi semelhante à exposição em adultos a receber 1 mg/kg a cada 4 semanas, enquanto que em doentes pediátricos < 35 kg, a exposição foi menor em relação à dos adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia animal

No estudo crónico de 6 meses em macacos cinomolgos, o tratamento com tremelimumab foi associado à incidência relacionada com a dose de diarreia persistente e erupção cutânea, crostas e feridas abertas, que foram limitantes da dose. Estes sinais clínicos também foram associados a diminuição do apetite e do peso corporal e edema dos gânglios linfáticos periféricos. Os resultados histopatológicos correlacionados com os sinais clínicos observados incluíram inflamação crónica reversível no cego e no cólon, infiltração de células mononucleares na pele e hiperplasia nos tecidos linfoides.

Um aumento dependente da dose na incidência e gravidade da infiltração de células mononucleares com ou sem inflamação de células mononucleares foi observado na glândula salivar, pâncreas (acinar), tireoide, paratiroide, suprarrenal, coração, esófago, língua, zona periportal do fígado, músculo esquelético, próstata, útero, hipófise, olho (conjuntiva, músculos extraoculares) e plexo coroide do cérebro. Nenhum *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) foi encontrado neste estudo com animais tratados com a dose mais baixa de 5 mg/kg/semana, no entanto, a dose intermediária de 15 mg/kg/semana foi considerada a dose mais alta não severamente tóxica (*Highest Non Severely Toxic Dose* (HNSTD)). Esta dose forneceu uma margem de segurança com base na exposição de 1,77-5,33 para exposição clinicamente relevante com base no regime de dosagem clínica de uma dose única de 300 mg ou 75 mg a cada três semanas.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

O potencial carcinogénico e genotóxico de tremelimumab não foi avaliado.

Toxicologia reprodutiva

A infiltração de células mononucleares na próstata e no útero foi observada em estudos de toxicidade de dose repetida. Como não foram realizados estudos de fertilidade animal com tremelimumab, a relevância destes resultados para a fertilidade é desconhecida. Em estudos de reprodução, a

administração de tremelimumab a fêmeas grávidas de macacos cinomolgos durante o período de organogénese não foi associada com toxicidade materna ou efeitos de perdas na gravidez, pesos fetais ou anormalidades externas, viscerais, esqueléticas ou pesos de órgãos fetais selecionados.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratado
Trealose di-hidratada
Edetato dissódico di-hidratado
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

4 anos a 2 °C - 8 °C.

Solução diluída

Foi demonstrada estabilidade química e física durante a utilização até 28 dias de 2 °C a 8 °C e até 48 horas à temperatura ambiente (até 25 °C), desde o momento da preparação.

Do ponto de vista microbiológico, a solução preparada para perfusão deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos de conservação em utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não seriam superiores a 24 horas de 2 °C a 8 °C ou 12 horas à temperatura ambiente (até 25 °C), a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Foi demonstrada ausência de crescimento microbiano na solução para perfusão preparada até 28 dias de 2 °C a 8 °C e até 48 horas à temperatura ambiente (até 25 °C) desde o momento da preparação.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Estão disponíveis duas apresentações de IMJUDO:

- 1,25 ml (um total de 25 mg de tremelimumab) concentrado num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com uma rolha elastomérica e um selo destacável em alumínio violeta. Apresentação de 1 frasco para injetáveis unidose.

- 15 ml (um total de 300 mg de tremelimumab) concentrado num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com uma rolha elastomérica e um selo destacável em alumínio azul escuro. Apresentação de 1 frasco para injetáveis unidose.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação da solução

IMJUDO é fornecido num frasco para injetáveis unidose e não contém conservantes, tendo de ser utilizada uma técnica asséptica.

- Inspeccionar visualmente o medicamento relativamente a partículas e descoloração. IMJUDO é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela. Deitar fora o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se observar partículas visíveis. Não agitar o frasco para injetáveis.
- Retirar o volume necessário do(s) frasco(s) para injetáveis de IMJUDO e transferir para um saco intravenoso contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Misturar a solução diluída por inversão suave. A concentração final da solução diluída deve estar entre 0,1 mg/ml e 10 mg/ml. Não congelar ou agitar a solução.
- Assegurar a esterilidade das solução preparada.
- Não voltar a introduzir a agulha no frasco para injetáveis após retirar o medicamento.
- Rejeitar qualquer porção não utilizada remanescente no frasco para injetáveis.

Administração

- Administrar a solução para perfusão por via intravenosa durante 60 minutos através de uma linha intravenosa contendo um filtro esterilizado em linha de 0,2 ou 0,22 micrómetros, com baixa ligação às proteínas.
- Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1713/001 25 mg frasco para injetáveis

EU/1/22/1713/002 300 mg frasco para injetáveis

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de fevereiro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107 °-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de IMJUDO em cada Estado Membro, o titular da AIM acordará o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

A medida adicional de minimização do risco visa aumentar a conscientização e disponibilizar informações sobre os sintomas de reações adversas imunomediadas.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde IMJUDO é comercializado, todos os médicos que são expectáveis de utilizar IMJUDO tenham acesso/recebam o seguinte para disponibilizar aos seus doentes:

Cartão do doente

As principais mensagens do Cartão do Doente incluem:

- Um aviso de que podem ocorrer reações adversas imunomediadas (em termos leigos) e que podem ser graves.
- Uma descrição dos sintomas das reações adversas imunomediadas.
- Um alerta para contactarem um profissional de saúde imediatamente para discutir sinais e sintomas.
- Espaço para detalhes de contacto do prescriptor.
- Um alerta para levar sempre o cartão.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMJUDO 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
tremelimumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml de concentrado contém 20 mg de tremelimumab.
Um frasco para injetáveis de 1,25 ml de concentrado contém 25 mg de tremelimumab.
Um frasco para injetáveis de 15 ml de concentrado contém 300 mg de tremelimumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, trealose di-hidratada, edetato dissódico di-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

25 mg/1,25 ml
300 mg/15 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1713/001 25 mg frasco para injetáveis
EU/1/22/1713/002 300 mg frasco para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IMJUDO 20 mg/ml concentrado estéril
tremelimumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTROS

AstraZeneca

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

IMJUDO 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão tremelimumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é IMJUDO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado IMJUDO
3. Como lhe é administrado IMJUDO
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar IMJUDO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é IMJUDO e para que é utilizado

IMJUDO é um medicamento anticancerígeno. Contém a substância ativa tremelimumab, que é um tipo de medicamento chamado *anticorpo monoclonal*. Este medicamento foi desenhado para reconhecer uma substância alvo específica no corpo. IMJUDO atua para ajudar o seu sistema imunitário a combater o seu cancro.

IMJUDO em combinação com durvalumab é utilizado para tratar um tipo de cancro do fígado, chamado carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou irressecável. É utilizado quando o seu CHC:

- não pode ser removido por cirurgia (irressecável), e
- pode ter-se espalhado para dentro do seu fígado ou para outras partes do corpo.

IMJUDO é utilizado para tratar um tipo de cancro do pulmão chamado cancro do pulmão de não-pequenas células avançado em adultos. Será utilizado em associação com outros medicamentos anticancerígenos (durvalumab e quimioterapia).

Dado que IMJUDO será administrado em associação com outros medicamentos anticancerígenos, é importante que também leia o folheto informativo destes medicamentos. Se tiver dúvidas sobre estes medicamentos, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado IMJUDO

Não lhe deve ser administrado IMJUDO

se tem alergia ao tremelimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Fale com o seu médico se não tem a certeza.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado IMJUDO se:

- tem uma doença autoimune (uma doença em que o sistema imunitário do corpo ataca as suas próprias células)
- recebeu um transplante de órgão
- tem problemas pulmonares ou respiratórios
- tem problemas no fígado.

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado IMJUDO, se alguma das situações acima se aplicar a si.

Quando lhe é administrado IMJUDO, pode ter alguns **efeitos indesejáveis graves**.

O seu médico pode dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações mais graves e ajudar a reduzir os seus sintomas. O seu médico pode adiar a próxima dose de IMJUDO ou parar o seu tratamento com IMJUDO. **Fale com o seu médico imediatamente**, se tiver qualquer uma das seguintes situações:

- aparecimento ou agravamento de tosse; falta de ar; dor no peito (podem ser sinais de inflamação dos **pulmões**)
- má disposição (náuseas) ou vômitos; sentir menos fome; dor no lado direito do seu estômago; amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos; sonolência; urina escura ou hemorragias ou aparecimento de nódos negros mais facilmente do que o normal (podem ser sinais de inflamação do **fígado**)
- diarreia ou mais defecações do que o habitual; fezes negras, tipo alcatrão ou pegajosas com sangue ou muco; dor de estômago grave ou sensibilidade ao toque (podem ser sinais de inflamação **intestinal**, ou perfuração do intestino)
- aumento da frequência cardíaca; cansaço extremo; aumento de peso ou perda de peso; tonturas ou desmaios; perda de cabelo; sensação de frio; prisão de ventre; dor de cabeça persistente ou dor de cabeça invulgar (podem ser sinais de inflamação das **glândulas**, especialmente a tiroide, suprarrenal, hipófise ou pâncreas)
- sentir mais apetite ou sede do que o habitual; urinar com mais frequência do que o habitual; açúcar elevado no sangue; respiração rápida e profunda; confusão; um cheiro doce no seu hálito; um sabor doce ou metálico na sua boca ou um odor diferente na sua urina ou suor (podem ser sinais de **diabetes**)
- diminuição da quantidade de urina (pode ser sinal de inflamação dos **rins**)
- erupção na pele; comichão; bolhas na pele ou feridas na boca ou em outras superfícies húmidas (podem ser sinais de inflamação da **pele**)
- dor no peito, falta de ar; batimentos do coração irregulares (podem ser sinais de inflamação do **músculo do coração**)
- dor muscular ou rigidez ou fraqueza ou cansaço rápido dos músculos (podem ser sinais de inflamação ou outros problemas dos **músculos**)
- arrepios ou tremores, comichão ou erupção na pele, vermelhidão, falta de ar ou pieira, tonturas ou febre (podem ser sinais de **reações relacionadas com a perfusão**)
- convulsões; rigidez do pescoço; dor de cabeça; febre, arrepios; vômitos; sensibilidade dos olhos à luz; confusão e sonolência (podem ser sinais de inflamação do **cérebro** ou da membrana à volta do cérebro e da **medula espinhal**)
- **inflamação da medula espinhal** (mielite transversa): os sintomas podem incluir dor, dormência, formigueiro ou fraqueza nos braços ou pernas; problemas na bexiga ou no intestino, incluindo necessidade de urinar mais frequentemente, incontinência urinária, dificuldade em urinar e prisão de ventre
- dor; fraqueza e paralisia nas mãos, pés ou braços (podem ser sinais de inflamação dos **nervos**, síndrome de Guillain-Barré)
- dor, inchaço e/ou rigidez nas articulações (podem ser sinais de inflamação das **articulações**, artrite imunomediada)

- vermelhidão dos olhos, dor nos olhos, sensibilidade à luz, e/ou alteração na visão (podem ser sinais e sintomas de inflamação do **olho**, uveíte)
- hemorragias (nasais ou gengivais) e/ou nódulos negros (podem ser sinais de **baixo número de plaquetas**).

Fale com o seu médico imediatamente, se tiver algum dos sintomas listados acima.

Crianças e adolescentes

IMJUDO não deve ser administrado a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, uma vez que não foi estudado nestes doentes.

Outros medicamentos e IMJUDO

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem receita.

Gravidez e fertilidade

Este medicamento **não é recomendado durante a gravidez**. Informe o seu médico se está grávida, se pensa estar grávida ou se planeia engravidar. Se é uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a ser tratada com IMJUDO e durante pelo menos 3 meses após a sua última dose.

Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar. Desconhece-se se IMJUDO passa para o leite materno. Pode ser aconselhada a não amamentar durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a sua última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que IMJUDO afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, se tiver efeitos indesejáveis que afetam a sua capacidade de concentração e reação, deve ser cuidadoso ao conduzir ou utilizar máquinas.

IMJUDO contém baixo teor de sódio

IMJUDO contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

IMJUDO contém polissorbato

Este medicamento contém 0,3 mg de polissorbato 80 num frasco para injetáveis de 1,25 ml, ou 3 mg de polissorbato 80 num frasco para injetáveis de 15 ml, que é equivalente a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como lhe é administrado IMJUDO

IMJUDO ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica, sob a supervisão de um médico experiente. O seu médico irá administrar-lhe IMJUDO gota a gota na sua veia (perfusão) durante aproximadamente 1 hora.

É administrado em associação com durvalumab para o cancro do fígado.

A dose recomendada:

- Se pesa 40 kg ou mais, a dose é de 300 mg em dose única.
- Se pesa menos de 40 kg, a dose será de 4 mg por kg do seu peso corporal.

Quando IMJUDO é administrado em associação com durvalumab para o seu cancro do fígado, será administrado IMJUDO em primeiro lugar e depois durvalumab.

É administrado em associação com durvalumab e quimioterapia para o cancro do pulmão.

A dose recomendada:

- Se pesa 34 kg ou mais, a dose é de 75 mg a cada 3 semanas.
- Se pesa menos de 34 kg, a dose será de 1 mg por kg do seu peso corporal a cada 3 semanas.

Geralmente, irá receber no total 5 doses de IMJUDO. As primeiras 4 doses são administradas na semana 1, 4, 7 e 10. A quinta dose é geralmente administrada 6 semanas depois, na semana 16. O seu médico irá determinar exatamente quantos tratamentos são necessários.

Quando IMJUDO é administrado em associação com durvalumab e quimioterapia, será administrado IMJUDO em primeiro lugar, depois durvalumab e depois quimioterapia.

Se faltar a uma consulta

É muito importante que não falhe uma dose deste medicamento. Se faltar a uma consulta, **contacte o seu médico imediatamente** para remarcar a sua consulta.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Quando recebe IMJUDO, pode ter alguns efeitos indesejáveis graves. **Ver secção 2** para uma lista detalhada dos mesmos.

Fale com o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis, que foram comunicados em estudos clínicos com doentes a receber IMJUDO em associação com durvalumab.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados em ensaios clínicos em doentes a receber IMJUDO em associação com durvalumab:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- atividade reduzida da glândula tiroide que pode provocar cansaço ou aumento de peso
- tosse
- diarreia
- dor de estômago
- alteração nas análises ao fígado (aspartato aminotransferase aumentada; alanina aminotransferase aumentada)
- erupção na pele
- comichão
- febre
- inchaço das pernas (edema periférico)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infeções das vias respiratórias superiores
- infeção pulmonar (pneumonia)
- doença semelhante à gripe
- infeções dos tecidos moles dos dentes e da boca
- atividade excessiva da glândula tiroide que pode causar batimentos cardíacos acelerados ou perda de peso
- inflamação da glândula tiroide (tiroidite)
- níveis reduzidos das hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais que podem causar cansaço
- inflamação dos pulmões (pneumonite)

- alterações nas análises da função pancreática
- inflamação da mucosa ou intestino (colite)
- inflamação do pâncreas (pancreatite)
- inflamação do fígado (hepatite)
- inflamação da pele
- suores noturnos
- dor muscular (mialgia)
- alterações nas análises da função renal (creatinina no sangue aumentada)
- dor ao urinar (disúria)
- reação à perfusão do medicamento que pode causar febre ou afrontamentos

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- infecção fúngica na boca
- baixo número de plaquetas com sinais de hemorragia excessiva e nódos negros (trombocitopenia imune)
- atividade reduzida da glândula hipófise; inflamação da glândula hipófise
- diabetes *mellitus* tipo 1
- uma condição em que os músculos se tornam frágeis e há uma fadiga rápida dos músculos (miastenia grave)
- inflamação da membrana à volta da medula espinhal e cérebro (meningite)
- inflamação do coração (miocardite)
- voz rouca (disfonia)
- cicatrização do tecido pulmonar
- bolhas na pele
- inflamação dos músculos (miosite)
- inflamação dos músculos e vasos
- inflamação dos rins (nefrite) que pode diminuir a quantidade da sua urina
- inflamação das articulações (artrite imunomediada)
- inflamação dos músculos causando dor ou rigidez (polimialgia reumática)

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- diabetes insípida
- inflamação do olho (uveíte)
- inflamação do cérebro (encefalite)
- inflamação dos nervos (síndrome de Guillain-Barré)
- buraco no intestino (perfuração intestinal)
- doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)
- inflamação da bexiga (cistite). Os sinais e sintomas podem incluir urinar frequentemente e/ou com dor, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdómen

Outros efeitos indesejáveis que foram comunicados com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- inflamação de parte da medula espinhal (mielite transversa)
- falta ou redução de enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina)

Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados em ensaios clínicos em doentes a receber IMJUDO em associação com durvalumab e quimioterapia baseada em platina:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- infecções das vias respiratórias superiores
- infecção pulmonar (pneumonia)
- baixo número de glóbulos vermelhos

- baixo número de glóbulos brancos
- baixo número de plaquetas
- atividade reduzida da glândula tireoide que pode provocar cansaço ou aumento de peso
- diminuição do apetite
- tosse
- náuseas
- diarreia
- vômitos
- prisão de ventre
- alteração nas análises ao fígado (aspartato aminotransferase aumentada; alanina aminotransferase aumentada)
- perda de cabelo
- erupção na pele
- comichão
- dor nas articulações (artralgia)
- sentir-se cansado ou fraco
- febre

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- doença semelhante à gripe
- infecção fúngica na boca
- baixo número de glóbulos brancos com sinais de febre
- baixo número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (pancitopenia)
- atividade excessiva da glândula tireoide que pode causar batimentos cardíacos acelerados ou perda de peso
- níveis reduzidos das hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais que podem causar cansaço
- atividade reduzida da glândula hipófise; inflamação da glândula hipófise
- inflamação da glândula tireoide (tiroidite)
- inflamação nos nervos que causa dormência, fraqueza, formigueiro ou ardor nos braços e nas pernas (neuropatia periférica)
- inflamação dos pulmões (pneumonite)
- voz rouca (disfonia)
- inflamação da boca ou lábios
- alterações nas análises ao pâncreas
- dor de estômago
- inflamação da mucosa ou intestino (colite)
- inflamação do pâncreas (pancreatite)
- inflamação do fígado que pode causar náuseas ou sentir menos fome (hepatite)
- dor muscular (mialgia)
- alterações nas análises da função renal (creatinina no sangue aumentada)
- dor ao urinar (disúria)
- inchaço das pernas (edema periférico)
- reação à perfusão do medicamento que pode causar febre ou afrontamentos

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- infecções dos tecidos moles dos dentes e da boca
- baixo número de plaquetas com sinais de hemorragia excessiva e nódos negros (trombocitopenia imune)
- diabetes insípida
- diabetes *mellitus* tipo 1
- inflamação do cérebro (encefalite)
- inflamação do coração (miocardite)
- cicatrização do tecido pulmonar

- bolhas na pele
- suores noturnos
- inflamação da pele
- inflamação do músculo (miosite)
- inflamação dos músculos e vasos
- inflamação dos rins (nefrite) que pode diminuir a quantidade da sua urina
- inflamação da bexiga (cistite). Os sinais e sintomas podem incluir urinar frequentemente e/ou com dor, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdômen
- inflamação do olho (uveíte)
- inflamação das articulações (artrite imunomediada)

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- uma condição em que os músculos se tornam frágeis e há uma fadiga rápida dos músculos (miastenia grave)
- inflamação dos nervos (Síndrome de Guillain Barré)
- inflamação da membrana à volta da medula espinhal e cérebro (meningite)
- buraco no intestino (perfuração intestinal)
- doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)

Outros efeitos indesejáveis que foram comunicados com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- inflamação de parte da medula espinhal (mielite transversa)
- falta ou redução de enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina)
- inflamação dos músculos causando dor ou rigidez (polimialgia reumática)

Contacte imediatamente o seu médico se tiver algum dos efeitos indesejáveis listados acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, **fale com o seu médico**. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar IMJUDO

IMJUDO ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica e o profissional de saúde será responsável pela sua conservação.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se estiver turvo, descolorado ou conter partículas visíveis.

Não guarde qualquer porção não utilizada da solução de perfusão para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IMJUDO

A substância ativa é tremelimumab.

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de tremelimumab.

Um frasco para injetáveis contém 300 mg de tremelimumab em 15 ml de concentrado ou 25 mg de tremelimumab em 1,25 ml de concentrado.

Os outros componentes são: histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, trealose di-hidratada, edetato dissódico di-hidratado (ver secção 2 “IMJUDO contém baixo teor de sódio”), polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de IMJUDO e conteúdo da embalagem

IMJUDO concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é uma solução sem conservantes, límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela, isenta de partículas visíveis.

Está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis de vidro de 1,25 ml de concentrado ou 1 frasco para injetáveis de vidro de 15 ml de concentrado.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

Nederland

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 9801 1

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação e administração da perfusão:

- Os medicamentos de utilização parentérica devem ser inspecionados para deteção visual de partículas e descoloração antes da administração. O concentrado é uma solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, isenta de partículas visíveis. Rejeitar o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se forem observadas partículas visíveis.
- Não agitar o frasco para injetáveis.
- Retirar do(s) frasco(s) para injetáveis o volume de concentrado necessário e transferir para um saco intravenoso contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%), para preparar uma solução diluída com uma concentração final a variar entre 0,1 e 10 mg/ml. Misturar a solução diluída por inversão suave.
- Utilize o medicamento imediatamente após a diluição. A solução diluída não pode ser congelada. Se não for utilizada imediatamente, o tempo total desde a punção do frasco para injetáveis até ao início da administração não deve exceder 24 horas entre 2 °C a 8 °C ou 12 horas à temperatura ambiente (até 25 °C). Se refrigerados, os sacos intravenosos devem atingir a temperatura ambiente antes de serem utilizados. Administrar a solução para perfusão por via intravenosa durante 1 hora, utilizando um filtro esterilizado em linha de 0,2 ou 0,22 micrómetros, com baixa ligação às proteínas.
- Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- IMJUDO é uma dose única. Rejeitar qualquer porção não utilizada remanescente no frasco para injetáveis.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para tremelimumab, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

De acordo com os dados disponíveis sobre polimialgia reumática, o PRAC considera uma relação causal entre tremelimumab em associação com durvalumab e polimialgia reumática como pelo menos uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm tremelimumab deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a tremelimumab, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) tremelimumab se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.