

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

IMJUDO 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráta na infúzny roztok obsahuje 20 mg tremelimumabu.
Jedna injekčná liekovka s 1,25 ml koncentráta obsahuje 25 mg tremelimumabu.
Jedna injekčná liekovka s 15 ml koncentráta obsahuje 300 mg tremelimumabu.

Tremelimumab je ľudská anti-CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytárny antigén 4) monoklonálna protilátka typu imunoglobulín G2 IgG2a produkovaná v myšiacich myelómových bunkách technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číry až slabo opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok bez alebo takmer bez viditeľných častíc. Roztok má pH približne 5,5 a osmolalitu približne 285 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

IMJUDO je v kombinácii s durvalumabom indikované dospelým na liečbu prvej línie pokročilého alebo neresekovateľného hepatocelulárneho karcinómu (hepatocellular carcinoma, HCC).

IMJUDO je v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny indikované dospelým na liečbu prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) bez senzitivizujúcich mutácií EGFR alebo pozitivity mutácií ALK.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka IMJUDO je uvedená v tabuľke 1. IMJUDO sa podáva ako intravenózna infúzia počas 1 hodiny.

Ak sa IMJUDO podáva v kombinácii s inými liekmi, ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností týchto liekov (SPC).

Tabuľka 1. Odporúčaná dávka IMJUDO

Indikácia	Odporúčané dávkovanie IMJUDO	Dĺžka trvania liečby
Pokročilý alebo neresekovateľný HCC	IMJUDO 300 mg ^a ako jednorazová dávka podaná v kombinácii s durvalumabom 1 500 mg ^a v 1. deň 1. cyklu, nasledovaná monoterapiou durvalumabom každé 4 týždne	Do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity
Metastatický NSCLC	<u>Počas chemoterapie na báze platiny:</u> 75 mg^b v kombinácii s durvalumabom 1 500 mg a chemoterapiou na báze platiny každé 3 týždne (21 dní) počas 4 cyklov (12 týždňov). <u>Po chemoterapii na báze platiny:</u> Durvalumab 1 500 mg každé 4 týždne a podľa histológie udržiavacia liečba pemetrexedom^c každé 4 týždne. Piata dávka IMJUDA 75 mg^{d,e} sa má podať v 16. týždni spolu so 6. dávkou durvalumabu.	Až do maximálne 5 dávok. V prípade progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity môžu pacienti dostať menej ako päť dávok IMJUDA v kombinácii s durvalumabom 1 500 mg a chemoterapiou na báze platiny.

^a IMJUDO: pacienti s HCC s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo menej musia dostávať dávku odvodenú od telesnej hmotnosti, ktorá zodpovedá 4 mg/kg IMJUDA, až kým sa telesná hmotnosť nezvýši na viac ako 40 kg. Durvalumab: pacienti s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo menej musia dostávať dávku odvodenú od telesnej hmotnosti, ktorá zodpovedá 20 mg/kg durvalumabu, až kým sa telesná hmotnosť nezvýši na viac ako 30 kg.

^b IMJUDO: pacienti s metastatickým NSCLC s telesnou hmotnosťou 34 kg alebo menej musia dostávať dávku odvodenú od telesnej hmotnosti, ktorá zodpovedá 1 mg/kg IMJUDA, až kým sa telesná hmotnosť nezvýši na viac ako 34 kg. Durvalumab: pacienti s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo menej musia dostávať dávku odvodenú od telesnej hmotnosti, ktorá zodpovedá 20 mg/kg durvalumabu, až kým sa telesná hmotnosť nezvýši na viac ako 30 kg.

^c Zvážte udržiavacie podávanie pemetrexedu u pacientov s neskvamóznymi nádormi, ktorí boli liečení pemetrexedom a karboplatinou/cisplatinou počas fázy chemoterapie na báze platiny.

^d V prípade oddialenia dávky (dávok) možno po 16. týždni podať piatu dávku IMJUDA spolu s durvalumabom.

^e Ak pacienti dostanú menej ako 4 cykly chemoterapie na báze platiny, zvyšné cykly IMJUDA (do celkového počtu 5) spolu s durvalumabom sa majú podať počas fázy po chemoterapii na báze platiny.

Počas liečby IMJUDO v kombinácii s durvalumabom sa neodporúča eskalácia alebo zníženie dávky. Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné oddialenie alebo trvalé ukončenie liečby.

Usmernenia týkajúce sa manažmentu imunitne podmienených nežiaducich reakcií sú opísané v tabuľke 2 (pozri časť 4.4, kde sú uvedené ďalšie odporúčania pre liečbu, informácie o monitorovaní a hodnotení). Pozrite si tiež SPC durvalumabu.

Tabuľka 2: Úpravy liečby IMJUDO v kombinácii s durvalumabom

Nežiaduce reakcie	Závažnosť ^a	Úprava liečby
Imunitne podmienená pneumonitída/intersticiálna choroba pľúc	2. stupeň	Oddiaľte podanie dávky ^b
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená hepatitída	Hladina ALT alebo AST > 3 – ≤ 5-násobok ULN alebo hladina celkového bilirubínu > 1,5 – ≤ 3-násobok ULN	Oddiaľte podanie dávky ^b
	Hladina ALT alebo AST > 5 – ≤ 10-násobok ULN	Oddiaľte podanie durvalumabu a natrvalo ukončíte liečbu IMJUDO (v náležitých prípadoch)

Nežiaduce reakcie	Závažnosť ^a	Úprava liečby
	Hladina ALT alebo AST > 3-násobok ULN a hladina celkového bilirubínu > 2-násobok ULN ^c súbežne	Natrvalo ukončíte liečbu
	Hladina ALT alebo AST > 10-násobok ULN alebo hladina celkového bilirubínu > 3-násobok ULN	
Imunitne podmienená hepatitída pri HCC (alebo postihnutie pečene sekundárnym nádorom s abnormálnymi východiskovými hodnotami [baseline value, BLV]) ^d	Hladina ALT alebo AST > 2,5 – ≤ 5-násobok BLV a ≤ 20-násobok ULN	Oddiaľte podanie dávky ^b
	Hladina ALT alebo AST > 5 – 7-násobok BLV a ≤ 20-násobok ULN alebo hladina ALT alebo AST 2,5 – 5-násobok BLV a ≤ 20-násobok ULN a hladina celkového bilirubínu > 1,5 – < 2-násobok ULN súbežne ^c	Oddiaľte podanie durvalumabu a natrvalo ukončíte liečbu IMJUDO (v náležitých prípadoch)
	Hladina ALT alebo AST > 7-násobok BLV alebo > 20-násobok ULN podľa toho, čo nastane skôr alebo hladina bilirubínu > 3-násobok ULN	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená kolitída alebo hnačka	2. stupeň	Oddiaľte podanie dávky ^b
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ^e
Intestinálna perforácia	AKÝKOL'VEK stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená hypertyreóza, tyreoiditída	2. – 4. stupeň	Oddiaľte podanie dávky až do klinickej stabilizácie
Imunitne podmienená hypotyreóza	2. – 4. stupeň	Bez zmeny
Imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek, hypofyzitída/hypopituitarizmus	2. – 4. stupeň	Oddiaľte podanie dávky až do klinickej stabilizácie
Imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu	2. – 4. stupeň	Bez zmeny
Imunitne podmienená nefritída	2. stupeň s hladinou kreatinínu v sére > 1,5 – 3-násobok (ULN alebo východiskovej hodnoty)	Oddiaľte podanie dávky ^b
	3. stupeň s hladinou kreatinínu v sére > 3-násobok východiskovej hodnoty alebo > 3 – 6-násobok ULN; 4. stupeň s hladinou kreatinínu v sére > 6-násobok ULN	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída (vrátane pemfigoidu)	2. stupeň počas > 1 týždňa alebo 3. stupeň	Oddiaľte podanie dávky ^b
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená myokarditída	2. – 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená myozitída/polymyozitída/rabdomyolýza	2. alebo 3. stupeň	Oddiaľte podanie dávky ^{b,f}
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu

Nežiaduce reakcie	Závažnosť ^a	Úprava liečby
Reakcie súvisiace s infúziou	1. alebo 2. stupeň	Prerušte infúziu alebo znížte rýchlosť infúzie
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená myasténia gravis	2. – 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená transverzálna myelitída	Akýkoľvek stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená meningitída	2. stupeň	Oddiaľte podanie dávky ^b
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená encefalitída	2. – 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienený Guillainov-Barrého syndróm	2. – 4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu
Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie ^g	2. alebo 3. stupeň	Oddiaľte podanie dávky ^b
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu
Iné ako imunitne podmienené nežiaduce reakcie	2. a 3. stupeň	Oddiaľte podanie dávky až kým sa stav neupraví na ≤ 1. stupeň alebo nevráti na východiskový stav
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu ^h

^a Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), verzia 4.03. ALT: alanínaminotransferáza; AST: aspartátaminotransferáza; ULN: horná hranica normálu; BLV (baseline value): východisková hodnota.

^b Po oddialení podania sa môže v liečbe IMJUDO a/alebo durvalumabom opätovne pokračovať v priebehu 12 týždňov, ak sa nežiaduce reakcie zmiernili na ≤ 1. stupeň a dávka kortikosteroidu bola znížená na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalent denne. Liečba IMJUDO a durvalumabom sa má v príslušných prípadoch natrvalo ukončiť pri rekurentných nežiaducich reakciách 3. stupňa.

^c U pacientov s inou príčinou sa riadte odporúčaniami pre zvýšené hladiny AST alebo ALT bez súbežných zvýšení hladiny bilirubínu.

^d Ak sú východiskové hladiny AST a ALT menej ako ULN alebo sa rovnajú ULN u pacientov s postihnutím pečene, oddiaľte podanie alebo natrvalo ukončíte liečbu durvalumabom na základe odporúčaní pre hepatitídu bez postihnutia pečene.

^e V prípade závažnosti 3. stupňa natrvalo ukončíte podávanie IMJUDA; liečba durvalumabom sa však môže obnoviť po ústupe udalosti.

^f Natrvalo ukončíte liečbu IMJUDO a durvalumabom, ak nedôjde k úprave nežiaducej reakcie na ≤ 1. stupeň do 30 dní alebo ak sú prítomné prejavy respiračnej insuficiencie.

^g Zahŕňa imunitnú trombocytopeniu, pankreatitídu, neinfekčnú cystitídu, imunitne podmienenú artritídu, uveitídu a reumatickú polymyalgiu.

^h S výnimkou abnormalít laboratórnych hodnôt 4. stupňa, pri ktorých má byť rozhodnutie o ukončení liečby založené na sprievodných klinických prejavoch/príznakoch a klinickom posúdení.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Údaje u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších s metastatickým NSCLC sú obmedzené (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky IMJUDA. Údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov pre túto populáciu (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky IMJUDA. IMJUDO sa neskúmalo u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť IMJUDO u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené, pokiaľ sa jedná o HCC a NSCLC. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Mimo schválených indikácií sa IMJUDO v kombinácii s durvalumabom skúmalo u detí vo veku 1 až 17 rokov s neuroblastómom, solídnym nádorom a sarkómom, avšak výsledky štúdie neumožňovali vyvodiť záver, že prínosy tohto používania prevyšujú riziká. V súčasnosti dostupné údaje sú popísané v častiach 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

IMJUDO je určený na intravenózne použitie, podáva sa ako intravenózna infúzia po zriedení, počas 1 hodiny (pozri časť 6.6).

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

IMJUDO v kombinácii s durvalumabom

V prípade pokročilého alebo neresekovateľného HCC, keď sa IMJUDO podáva v kombinácii s durvalumabom, podajte IMJUDO ako samostatnú intravenóznú infúziu pred durvalumabom v ten istý deň. Pre informácie týkajúce sa podávania durvalumabu pozri SPC durvalumabu.

IMJUDO v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny

V prípade NSCLC, keď sa IMJUDO podáva v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny, najprv sa podá IMJUDO, potom durvalumab a potom chemoterapia na báze platiny v deň podania dávky.

Keď sa IMJUDO podáva ako piata dávka v kombinácii s durvalumabom a udržiavacou liečbou pemetrexedom v 16. týždni, najprv sa podá IMJUDO, potom durvalumab a potom udržiavacia liečba pemetrexedom v deň podania dávky.

IMJUDO, durvalumab a chemoterapia na báze platiny sa podávajú ako samostatné intravenózne infúzie. IMJUDO a durvalumab sa podávajú v priebehu 1 hodiny. Informácie o podávaní chemoterapie na báze platiny si pozrite v SPC. Pri udržiavacej liečbe pemetrexedom si informácie o podávaní pozrite v SPC. Pre každú infúziu sa majú používať samostatné infúzne vaky a filtre.

Počas 1. cyklu má po IMJUDE nasledovať durvalumab, ktorý sa má podávať približne 1 hodinu (maximálne 2 hodiny) po ukončení infúzie IMJUDO. Infúzia chemoterapie na báze platiny sa má začať približne 1 hodinu (maximálne 2 hodiny) po ukončení infúzie durvalumabu. Ak sa počas 1. cyklu nevyskytnú žiadne klinicky významné obavy, potom sa podľa uváženia lekára môžu ďalšie cykly durvalumabu podávať bezprostredne po IMJUDE a časový úsek medzi ukončením infúzie durvalumabu a začiatkom chemoterapie sa môže skrátiť na 30 minút.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Odporúčané úpravy liečby nájdete v časti 4.2, tabuľka 2. Pri podozrení na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má vykonať adekvátne vyšetrenie na potvrdenie etiológie alebo vylúčenie alternatívnej etiológie. Na základe závažnosti nežiaducej reakcie sa má podávanie IMJUDA v kombinácii s durvalumabom oddialiť a nasadiť kortikosteroidy. Po zlepšení na ≤ 1 . stupeň sa má

postupne znižovať dávka kortikosteroidov počas najmenej 1 mesiaca. Zvážte zvýšenie dávky kortikosteroidov a/alebo použitie ďalších systémových imunosupresív, ak dôjde k zhoršeniu, prípadne nedôjde k zlepšeniu stavu.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Imunitne podmienená pneumonitída

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom alebo s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená pneumonitída alebo intersticiálna choroba pľúc, ktorá bola definovaná ako stav vyžadujúci použitie systémových kortikosteroidov a nemala žiadnu jasnú alternatívnu etiológiu (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky pneumonitídy. Suspektnú pneumonitídu je potrebné potvrdiť rádiografickým zobrazovacím vyšetrením a vylúčiť iné infekčné etiológie a etiológie súvisiace s ochorením a má sa manažovať podľa odporúčaní v časti 4.2. V prípade udalostí 2. stupňa sa má začať podávať úvodná dávka 1-2 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalentu, a potom dávku postupne znižovať. V prípade udalostí 3. alebo 4. stupňa sa má začať podávať úvodná dávka 2-4 mg/kg/deň metylprednizolónu alebo ekvivalentu, a potom dávku postupne znižovať.

Imunitne podmienená hepatitída

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom alebo s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená hepatitída, ktorá bola definovaná ako stav vyžadujúci použitie systémových kortikosteroidov a nemala žiadnu jasnú alternatívnu etiológiu (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby a pred každou následnou infúziou sledujte hladinu alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, celkového bilirubínu a alkalické fosfatázy. Ďalšie sledovanie je potrebné zvážiť na základe klinického hodnotenia. Imunitne podmienená hepatitída sa má manažovať podľa odporúčaní v časti 4.2. V prípade akéhokoľvek stupňa závažnosti je potrebné začať podávať kortikosteroidy v úvodnej dávke 1-2 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalentu, a potom dávku postupne znižovať.

Imunitne podmienená kolitída

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom alebo s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená kolitída alebo hnačka, ktorá bola definovaná ako stav vyžadujúci použitie systémových kortikosteroidov a nemala žiadnu jasnú alternatívnu etiológiu (pozri časť 4.8). U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom sa hlásila intestinálna perforácia a perforácia hrubého čreva. Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky kolitídy/hnačky a intestinálnej perforácie a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2. V prípade závažnosti 2. až 4. stupňa je potrebné začať podávať kortikosteroidy v úvodnej dávke 1-2 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalentu, a potom dávku postupne znižovať. Pri podozrení na perforáciu čreva AKÉHOKOL'VEK stupňa sa okamžite poraďte s chirurgom.

Imunitne podmienené endokrinopatie

Imunitne podmienená hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditída

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom alebo s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditída, pričom hypotyreóza môže nasledovať po hypertyreóze (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre neobvyklé výsledky testov funkcie štítnej žľazy pred začatím liečby a pravidelne počas liečby a podľa indikácie na základe klinického vyšetrenia. Imunitne podmienená hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditída sa má manažovať podľa odporúčaní v časti 4.2. V prípade imunitne podmienenej hypotyreózy 2. až 4. stupňa začnite substitučnú liečbu hormónom štítnej žľazy podľa klinickej

indikácie. V prípade imunitne podmienenej hypertyreózy/tyreoiditídy 2. až 4. stupňa je možné začať symptomatickú liečbu.

Imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom alebo s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre klinické prejavy a príznaky insuficiencie nadobličiek. Pri symptomatickej insuficiencii nadobličiek majú byť pacienti manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2. V prípade závažnosti 2. až 4. stupňa je potrebné začať podávať kortikosteroidy v úvodnej dávke 1-2 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalentu, a potom dávku postupne znižovať, a začať hormonálnu substitučnú liečbu podľa klinickej indikácie.

Imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom alebo s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytol imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu, ktorý sa môže najskôr prejavovať diabetickou ketoacidózou, ktorá môže byť fatálna, pokiaľ sa nezachytí včas (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre klinické prejavy a príznaky diabetu mellitus 1. typu. Pri symptomatickom diabete mellitus 1. typu majú byť pacienti manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2. V prípade závažnosti 2. až 4. stupňa je možné začať liečbu inzulínom podľa klinickej indikácie.

Imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom alebo s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená hypofyzitída alebo hypopituitarizmus (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre klinické prejavy a príznaky hypofyzitídy alebo hypopituitarizmu. Pri symptomatickej hypofyzitíde alebo hypopituitarizme majú byť pacienti manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2. V prípade závažnosti 2. až 4. stupňa je potrebné začať podávať kortikosteroidy v úvodnej dávke 1-2 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalentu, a potom dávku postupne znižovať, a začať hormonálnu substitučnú liečbu podľa klinickej indikácie.

Imunitne podmienená nefritída

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom alebo s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená nefritída, ktorá bola definovaná ako stav vyžadujúci použitie systémových kortikosteroidov a nemala žiadnu jasnú alternatívnu etiológiu (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre neobvyklé výsledky testov funkcie obličiek pred začatím liečby a pravidelne počas liečby a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2. V prípade závažnosti 2. až 4. stupňa je potrebné začať podávať kortikosteroidy v úvodnej dávke 1-2 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalentu, a potom dávku postupne znižovať.

Imunitne podmienená vyrážka

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom alebo s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída (vrátane pemfigoidu), ktorá bola definovaná ako stav vyžadujúci použitie systémových kortikosteroidov a nemala žiadnu jasnú alternatívnu etiológiu (pozri časť 4.8). U pacientov liečených inhibítormi PD-1 a CTLA-4 sa hlásili prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu alebo toxickéj epidermálnej nekrolýzy. Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky vyrážky alebo dermatitídy a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2. V prípade závažnosti 2. stupňa trvajúcej viac ako 1 týždeň alebo závažnosti 3. a 4. stupňa je potrebné začať podávať kortikosteroidy v úvodnej dávke 1-2 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalentu, a potom dávku postupne znižovať.

Imunitne podmienená myokarditída

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom alebo s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená myokarditída, ktorá môže byť fatálna (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky imunitne podmienenej myokarditídy a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2. V prípade závažnosti 2. až 4. stupňa je potrebné začať podávať kortikosteroidy v úvodnej dávke 2-4 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalentu, a potom dávku postupne znižovať. Ak nedôjde k zlepšeniu do 2 až 3 dní napriek podávaniu kortikosteroidov, okamžite začnite s doplnkovou imunosupresívnou liečbou. Po úprave (0. stupeň) sa má začať s postupným znižovaním dávky kortikosteroidu a v jeho podávaní sa má pokračovať počas minimálne 1 mesiaca.

Imunitne podmienená pankreatitída

U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou sa vyskytla imunitne podmienená pankreatitída (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky imunitne podmienenej pankreatitídy a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2.

Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Vzhľadom na mechanizmus účinku tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom alebo s durvalumabom a chemoterapiou sa môžu vyskytnúť aj iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie. U pacientov liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom sa pozorovali nasledujúce imunitne podmienené nežiaduce reakcie: myasténia gravis, transverzálna myelitída, myozitída, polymyozitída, rabdomyolýza, meningitída, encefalitída, Guillainov-Barrého syndróm, imunitná trombocytopénia, neinfekčná cystitída, imunitne podmienená artritída, uveitída a reumatická polymyalgia (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky a majú byť manažovaní podľa odporúčaní v časti 4.2. V prípade závažnosti 2. až 4. stupňa je potrebné začať podávať kortikosteroidy v úvodnej dávke 1-2 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalentu, a potom dávku postupne znižovať.

Reakcie súvisiace s infúziou

Pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou. U pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom sa hlásili závažné reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.8). Reakcie súvisiace s infúziou majú byť manažované podľa odporúčaní v časti 4.2. V prípade závažnosti 1. alebo 2. stupňa možno zvážiť premedikáciu na profylaxiu následných reakcií na infúziu. V prípade závažnosti 3. alebo 4. stupňa je potrebné závažné reakcie súvisiace s infúziou liečiť podľa ústavných štandardov, príslušných usmernení pre klinickú prax a/alebo smerníc odbornej spoločnosti.

Opatrenia špecifické pre dané ochorenie

Metastatický NSCLC

Údaje u starších pacientov (vo veku ≥ 75 rokov) liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny sú obmedzené (pozri časti 4.8 a 5.1). Odporúča sa starostlivé zváženie možného prínosu/rizika tohto režimu na individuálnej báze.

Pacienti vylúčení z klinických štúdií

Pokročilý alebo neresekovateľný HCC

Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti s nasledujúcimi stavmi: Childovo-Pughovo skóre B alebo C, trombóza hlavnej portálnej žily, transplantácia pečene, nekontrolovaná hypertenzia, mozgové metastázy v anamnéze alebo v súčasnosti, kompresia miechy, koinfekcia vírusom hepatitídy B a hepatitídy C, aktívne alebo v minulosti zdokumentované gastrointestinálne (GI) krvácanie

v priebehu 12 mesiacov, ascites vyžadujúci nefarmakologickú intervenciu v priebehu 6 mesiacov, hepatálna encefalopatia v priebehu 12 mesiacov pred začatím liečby, aktívne alebo v minulosti zdokumentované autoimunitné alebo zápalové ochorenia. Vzhľadom na absenciu údajov sa má tremelimumab v týchto populáciách používať s opatnosťou po starostlivom zvážení možného prínosu/rizika na individuálnej báze.

Metastatický NSCLC

Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti s nasledujúcimi stavmi: aktívne alebo v minulosti zdokumentované autoimunitné ochorenie; aktívne a/alebo neliečené mozgové metastázy; imunodeficiencia v anamnéze; podávanie systémovej imunosupresie v priebehu 14 dní pred začiatkom liečby tremelimumabom alebo durvalumabom, s výnimkou fyziologickej dávky systémových kortikosteroidov (≤ 10 mg/deň prednizónu alebo ekvivalent); nekontrolované pridružené ochorenie; aktívna tuberkulóza alebo hepatitída typu B alebo C alebo infekcia HIV alebo pacienti, ktorí dostali živú atenuovanú očkovaciu látku v priebehu 30 dní pred alebo po začiatku liečby tremelimumabom alebo durvalumabom. Vzhľadom na absenciu údajov sa má tremelimumab v týchto populáciách používať s opatnosťou po starostlivom zvážení možného prínosu/rizika na individuálnej báze.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, teda v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pred začatím podávania tremelimumabu sa neodporúča použitie systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív, s výnimkou fyziologickej dávky systémových kortikosteroidov (≤ 10 mg/deň prednizónu alebo ekvivalent), z dôvodu ich možnej interferencie s farmakodynamickou aktivitou a účinnosťou tremelimumabu. Systémové kortikosteroidy alebo iné imunosupresíva sa však môžu používať po začatí podávania tremelimumabu na liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Nevykonalí sa žiadne formálne farmakokinetické (FK) liekové interakčné štúdie s tremelimumabom. Vzhľadom na to, že primárnymi eliminačnými dráhami durvalumabu sú proteínový katabolizmus sprostredkovaný retikuloendoteliálnym systémom alebo cieľovo sprostredkovaná dispozícia, neočakávajú sa žiadne metabolické liekové interakcie. FK liekové interakcie medzi tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny sa hodnotili v štúdií POSEIDON a pri súbežnej liečbe nepreukázali žiadne klinicky významné FK interakcie medzi tremelimumabom, durvalumabom, nab-paklitaxelom, gemcitabínom, pemetrexedom, karboplatinou alebo cisplatinou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby tremelimumabom a počas minimálne 3 mesiacov po poslednej dávke tremelimumabu používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití tremelimumabu u gravidných žien. Na základe svojho mechanizmu účinku a prechodu ľudského IgG2 placentárnou bariérou má tremelimumab potenciál ovplyvniť udržanie gravidity a pri podávaní gravidným ženám môže spôsobiť poškodenie plodu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). IMJUDO sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré počas liečby a počas minimálne 3 mesiacov po poslednej dávke nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

K dispozícii nie sú žiadne informácie týkajúce sa prítomnosti tremelimumabu v ľudskom mlieku, absorpcie a účinkov na dojčené dieťa alebo účinkov na tvorbu mlieka. O ľudskom IgG2 je známe, že sa vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby IMJUDOM a počas minimálne 3 mesiacov po poslednej dávke.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa možných účinkov tremelimumabu na fertilitu u ľudí alebo zvierat. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa však pozorovala mononukleárna bunková infiltrácia do prostaty a maternice (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto zistení pre fertilitu nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tremelimumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

IMJUDO v kombinácii s durvalumabom

Bezpečnosť tremelimumabu 300 mg ako jednorazovej dávky v kombinácii s durvalumabom je založená na súhrnných údajoch od 462 pacientov s HCC (HCC skupina) zo štúdie HIMALAYA a ďalšej štúdie u pacientov s HCC, štúdie 22. Najčastejšie (> 10 %) nežiaduce reakcie boli vyrážka (32,5 %), pruritus (25,5 %), hnačka (25,3 %), abdominálna bolesť (19,7 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/ zvýšená hladina alanínaminotransferázy (18,0 %), pyrexia (13,9 %), hypotyreóza (13,0 %), kašeľ/produktívny kašeľ (10,8 %) a periférny edém (10,4 %) (pozri tabuľku 3).

Najčastejšie (> 3 %) závažné nežiaduce reakcie (NCI CTCAE $\geq$ 3. stupňa) boli zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/ zvýšená hladina alanínaminotransferázy (8,9 %), zvýšená hladina lipázy (7,1 %), zvýšená hladina amylázy (4,3 %) a hnačka (3,9 %).

Najčastejšie (> 2 %) závažné nežiaduce reakcie boli kolitída (2,6 %), hnačka (2,4 %) a pneumónia (2,2 %).

Frekvencia ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich reakcií je 6,5 %. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby boli hepatitída (1,5 %) a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/zvýšená hladina alanínaminotransferázy (1,3 %).

IMJUDO v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou

Bezpečnosť tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou vychádza z údajov od 330 pacientov s metastatickým NSCLC. Najčastejšie (> 10 %) nežiaduce reakcie boli anémia (49,7 %), nevoľnosť (41,5 %), neutropénia (41,2 %), únava (36,1 %), znížená chuť do jedla (28,2 %), vyrážka (25,8 %), trombocytopénia (24,5 %), hnačka (21,5 %), leukopénia (19,4 %), zápcha (19,1 %), vracanie (18,2 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/alanínaminotransferázy (17,6 %), pyrexia (16,1 %), infekcie horných dýchacích ciest (15,5 %), pneumónia (14,8 %), hypotyreóza (13,3 %), artralgia (12,4 %), kašeľ/produktívny kašeľ (12,1 %) a pruritus (10,9 %).

Najčastejšie (> 3 %) závažné nežiaduce reakcie (NCI CTCAE $\geq$ 3. stupňa) boli neutropénia (23,9 %), anémia (20,6 %), pneumónia (9,4 %), trombocytopénia (8,2 %), leukopénia (5,5 %), únava (5,2 %), zvýšená hladina lipázy (3,9 %) a zvýšená hladina amylázy (3,6 %).

Najčastejšie (> 2 %) závažné nežiaduce reakcie boli pneumónia (11,5 %), anémia (5,5 %), trombocytopenia (3 %), kolitída (2,4 %), hnačka (2,4 %), pyrexia (2,4 %) a febrilná neutropénia (2,1 %).

Liečba tremelimumabom bola ukončená z dôvodu nežiaducich reakcií u 4,5 % pacientov. Najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k ukončeniu liečby, bola pneumónia (1,2 %) a kolitída (0,9 %).

Liečba tremelimumabom bola prerušená z dôvodu nežiaducich reakcií u 40,6 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré viedli k prerušeniu liečby, boli neutropénia (13,6 %), trombocytopenia (5,8 %), leukopénia (4,5 %), hnačka (3,0 %), pneumónia (2,7 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/alanínaminotransferázy (2,4 %), únava (2,4 %), zvýšená hladina lipázy (2,4 %), kolitída (2,1 %), hepatitída (2,1 %) a vyrážka (2,1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Pokiaľ nie je uvedené inak, v tabuľke 3 je uvedený výskyt nežiaducich reakcií (adverse reaction, ADR) u pacientov liečených tremelimumabom 300 mg v kombinácii s durvalumabom v HCC skupine zahŕňajúcej 462 pacientov a IMJUDOM v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny v štúdií POSEIDON zahŕňajúcej 330 pacientov dostávajúcich tremelimumab. V štúdií POSEIDON boli pacienti liečení tremelimumabom počas 20 týždňov.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú ADR uvedené v poradí klesajúcej frekvencie výskytu. Príslušné kategórie frekvencie výskytu sú pre každú ADR definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny sú frekvencie výskytu ADR uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom

	Tremelimumab 75 mg v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny			Tremelimumab 300 mg v kombinácii s durvalumabom		
	Akýkoľvek stupeň (%)	3. – 4. stupeň (%)		Akýkoľvek stupeň (%)	3. – 4. stupeň (%)	
Infekcie a nákazy						
infekcie horných dýchacích ciest ^a	Veľmi časté	15,5	0,6	Časté	8,4	0
pneumónia ^b	Veľmi časté	14,8	7,3	Časté	4,3	1,3
chrípka	Časté	3,3	0	Časté	2,2	0
orálna kandidóza	Časté	2,4	0,3	Menej časté	0,6	0
infekcie zubov a mäkkých tkanív úst ^c	Menej časté	0,6	0,3	Časté	1,3	0
Poruchy krvi a lymfatického systému						
anémia ^d	Veľmi časté	49,7	20,6			
neutropénia ^{d,e}	Veľmi časté	41,2	23,9			
trombocytopénia ^{d,f}	Veľmi časté	24,5	8,2			
leukopénia ^{d,g}	Veľmi časté	19,4	5,5			
febrilná neutropénia ^d	Časté	3,0	2,1			
pancytopénia ^d	Časté	1,8	0,6			
imunitná trombocytopénia	Menej časté	0,3	0	Menej časté ^h	0,3	0
Poruchy endokrinného systému						
hypotyreóza ⁱ	Veľmi časté	13,3	0	Veľmi časté	13,0	0
hypertyreóza ^j	Časté	6,7	0	Časté	9,5	0,2

	Tremelimumab 75 mg v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny			Tremelimumab 300 mg v kombinácii s durvalumabom		
	Akýkoľvek stupeň (%)		3. – 4. stupeň (%)	Akýkoľvek stupeň (%)		3. – 4. stupeň (%)
insuficiencia nadobličiek	Časté	2,1	0,6	Časté	1,3	0,2
hypopituitarizmus/ hypofyzitída	Časté	1,5	0,3	Menej časté	0,9	0
tyreoiditída ^k	Časté	1,2	0	Časté	1,7	0
diabetes insipidus	Menej časté	0,3	0,3	Zriedkavé ^l	< 0,1	0
diabetes mellitus 1. typu	Menej časté	0,3	0,3	Menej časté ^l	0,3	< 0,1
Poruchy oka						
uveitída	Menej časté	0,3	0	Zriedkavé ^l	< 0,1	0
Poruchy metabolizmu a výživy						
znížená chuť do jedla ^d	Veľmi časté	28,2	1,5			
Poruchy nervového systému						
periférna neuropatia ^{d,m}	Časté	6,4	0			
encefalitída ⁿ	Menej časté	0,6	0,6	Zriedkavé ^l	< 0,1	0
myasténia gravis	Zriedkavé ^o	< 0,1	< 0,1	Menej časté	0,4	0
Guillainov-Barrého syndróm	Zriedkavé ^p	< 0,1	0	Zriedkavé ^p	< 0,1	0
meningitída	Zriedkavé ^o	0,1	0	Menej časté	0,2	0,2
transverzálna myelitída ^q	Neznáme	-	-	Neznáme	-	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti						
myokarditída ^r	Menej časté	0,3	0	Menej časté	0,4	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína						
kašeľ/produktívny kašeľ	Veľmi časté	12,1	0	Veľmi časté	10,8	0,2
pneumonitída ^s	Časté	4,2	1,2	Časté	2,4	0,2
dysfónia	Časté	2,4	0	Menej časté	0,9	0
intersticiálna choroba pľúc	Menej časté	0,6	0	Menej časté	0,2	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu						
nauzea ^d	Veľmi časté	41,5	1,8			
hnačka	Veľmi časté	21,5	1,5	Veľmi časté	25,3	3,9
zápcha ^d	Veľmi časté	19,1	0			
vracanie ^d	Veľmi časté	18,2	1,2			
stomatitída ^{d,t}	Časté	9,7	0			
zvýšená hladina amylázy	Časté ^o	8,5	3,6	Časté	8,9	4,3
abdominálna bolesť ^u	Časté	7,3	0	Veľmi časté	19,7	2,2
zvýšená hladina lipázy	Časté ^o	6,4	3,9	Časté	10,0	7,1
kolitída ^v	Časté	5,5	2,1	Časté	3,5	2,6
pankreatitída ^w	Časté	2,1	0,3	Časté	1,3	0,6
intestinálna perforácia	Zriedkavé ^p	< 0,1	< 0,1	Zriedkavé ^p	< 0,1	< 0,1
perforácia hrubého čreva	Menej časté ^p	0,1	< 0,1	Menej časté ^p	0,1	< 0,1
celiakia	Zriedkavé ^p	0,03	0,03	Zriedkavé ^p	0,03	0,03
Poruchy pečene a žľazových ciest						
zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/ zvýšená hladina alanínaminotransferázy ^x	Veľmi časté	17,6	2,1	Veľmi časté	18,0	8,9
hepatitída ^y	Časté	3,9	0,9	Časté	5,0	1,7
Poruchy kože a podkožného tkaniva						
alopécia ^d	Veľmi časté	10,0	0			
vyrážka ^z	Veľmi časté	25,8	1,5	Veľmi časté	32,5	3,0

	Tremelimumab 75 mg v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny			Tremelimumab 300 mg v kombinácii s durvalumabom		
	Akýkoľvek stupeň (%)		3. – 4. stupeň (%)	Akýkoľvek stupeň (%)		3. – 4. stupeň (%)
pruritus	Veľmi časté	10,9	0	Veľmi časté	25,5	0
dermatitída ^{aa}	Menej časté	0,6	0	Časté	1,3	0
nočné potenie	Menej časté	0,6	0	Časté	1,3	0
pemfigoid	Menej časté	0,3	0,3	Menej časté	0,2	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva						
artralgia	Veľmi časté	12,4	0,3			
myalgia	Časté	4,2	0	Časté	3,5	0,2
myozitída ^{bb}	Menej časté	0,3	0,3	Menej časté	0,6	0,2
polymyozitída ^{bb}	Menej časté	0,3	0,3	Menej časté	0,2	0,2
imunitne podmienená artritída	Menej časté	0,2	0	Menej časté	0,6	0
reumatická polymyalgia	Neznáme ^{cc}	-	-	Menej časté	0,6	0,2
Poruchy obličiek a močových ciest						
zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	6,4	0,3	Časté	4,5	0,4
dyzúria	Časté	1,5	0	Časté	1,5	0
nefritída ^{dd}	Menej časté	0,6	0	Menej časté	0,6	0,4
neinfekčná cystitída	Menej časté	0,3	0	Zriedkavé ^l	< 0,1	0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania						
únava ^d	Veľmi časté	36,1	5,2			
pyrexia	Veľmi časté	16,1	0	Veľmi časté	13,9	0,2
periférny edém ^{ee}	Časté	8,5	0	Veľmi časté	10,4	0,4
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu						
reakcia súvisiaca s infúziou ^{ff}	Časté	3,9	0,3	Časté	1,3	0

^a Zahŕňa laryngitídu, nazofaryngitídu, faryngitídu, rinitídu, sinusitídu, tonzilitídu, tracheobronchitídu a infekciu horných dýchacích ciest.

^b Zahŕňa pneumóniu vyvolanú *Pneumocystis jirovecii*, pneumóniu a bakteriálnu pneumóniu.

^c Zahŕňa periodontitídu, dentálnu pulpitídu, zubný absces a zubnú infekciu.

^d Nežiaduce reakcie sa vzťahujú len na nežiaduce reakcie chemoterapie v štúdiu POSEIDON.

^e Zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov.

^f Zahŕňa znížený počet trombocytov a trombocytopéniu.

^g Zahŕňa leukopéniu a znížený počet bielych krviniek.

^h Hlásené v štúdiách mimo HCC skupiny. Frekvencia vychádza zo štúdie POSEIDON.

ⁱ Zahŕňa zvýšenú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, hypotyreózu a imunitne podmienenú hypotyreózu.

^j Zahŕňa zníženú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi a hypertyreózu.

^k Zahŕňa autoimunitnú tyreoiditídu, imunitne podmienenú tyreoiditídu, tyreoiditídu a subakútnu tyreoiditídu.

^l Hlásené v štúdiách mimo HCC skupiny. Frekvencia je založená na súbore údajov o pacientoch liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom.

^m Zahŕňa periférnu neuropatiu, parastéziu a periférnu senzorickú neuropatiu.

ⁿ Zahŕňa encefalitídu a autoimunitnú encefalitídu.

^o Hlásené v štúdiách mimo štúdie POSEIDON. Frekvencia je založená na súbore údajov o pacientoch liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom.

^p Hlásené v štúdiách mimo štúdie POSEIDON a HCC skupiny. Frekvencia je založená na súbore údajov o pacientoch liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom.

^q Hlásené v štúdiách mimo štúdie POSEIDON a HCC skupiny.

^r Zahŕňa autoimunitnú myokarditídu.

^s Zahŕňa imunitne podmienenú pneumonitídu a pneumonitídu.

^t Zahŕňa zápal sliznice a stomatitídu.

^u Zahŕňa abdominálnu bolesť, bolesť v spodnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha a bolesť v bokoch.

^v Zahŕňa kolitídu, enteritídu a enterokolitídu.

- ^w Zahŕňa autoimunitnú pankreatitídu, pankreatitídu a akútnu pankreatitídu.
- ^x Zahŕňa zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, zvýšenú hladinu pečŕňových enzýmov a zvýšenú hladinu aminotransferáz.
- ^y Zahŕňa autoimunitnú hepatitídu, hepatitídu, hepatocelárne poškodenie, hepatotoxicitu, akútnu hepatitídu a imunitne podmienenú hepatitídu.
- ^z Zahŕňa ekzém, erytém, vyrážku, makulárnu vyrážku, makulopapulóznu vyrážku, papulóznu vyrážku, pruritickú vyrážku a pustulárnu vyrážku.
- ^{aa} Zahŕňa dermatitídu a imunitne podmienenú dermatitídu.
- ^{bb} Zahŕňa rabdomyolýzu, myozitídu a polymyozitídu.
- ^{cc} Neŕiaduce reakcie neboli pozorované v štúdiu POSEIDON, ale boli hlásené u pacientov liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom z klinických štúdií mimo súboru údajov štúdie POSEIDON.
- ^{dd} Zahŕňa autoimunitnú nefritídu a imunitne podmienenú nefritídu.
- ^{ee} Zahŕňa periférny edém a periférny opuch.
- ^{ff} Zahŕňa reakciu súvisiacu s infúziou a urtikáriu.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Tremelimumab sa spája s imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami. Väčšina z nich, vrátane závažných reakcií, sa upravila po začatí vhodnej medikamentózne liečby alebo po ukončení liečby tremelimumabom. Údaje k nasledujúcim imunitne podmieneným nežiaducim reakciám sú od 2 280 pacientov z deviatich štúdií s viacerými typmi nádorov, ktorí dostávali tremelimumab v dávke 75 mg každé 4 týždne alebo 1 mg/kg každé 4 týždne v kombinácii s durvalumabom 1 500 mg každé 4 týždne, 20 mg/kg každé 4 týždne alebo 10 mg/kg každé 2 týždne. Tento kombinovaný súbor údajov o bezpečnosti nezahŕňa štúdiu POSEIDON (a pacientov liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny). Podrobnosti o významných nežiaducich reakciách pre tremelimumab pri podávaní v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny sa uvádzajú, ak sa zaznamenali klinicky relevantné rozdiely v porovnaní s tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom.

Údaje nižšie vyjadrujú informácie týkajúce sa významných nežiaducich reakcií pre tremelimumab 300 mg v kombinácii s durvalumabom v HCC skupine (n = 462).

Usmernenia k manažmentu týchto nežiaducich reakcií sú uvedené v časti 4.2 a 4.4.

Imunitne podmienená pneumonitída

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená pneumonitída vyskytla u 86 (3,8 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 30 (1,3 %) pacientov, 4. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta a 5. stupňa (smrteľná) u 7 (0,3 %) pacientov. Medián času do výskytu pneumonitídy bol 57 dní (rozsah: 8 – 912 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 79 z 86 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Sedem pacientov dostávalo tiež iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 39 pacientov. Imunitne podmienená pneumonitída sa upravila u 51 pacientov.

V HCC skupine (n = 462) sa imunitne podmienená pneumonitída vyskytla u 6 (1,3 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (0,2 %) pacienta a 5. stupňa (fatálna) u 1 (0,2 %) pacienta. Medián času do výskytu pneumonitídy bol 29 dní (rozsah: 5 – 774 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 5 z týchto 6 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Jeden pacient dostával tiež iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 2 pacientov. Pneumonitída sa upravila u 3 pacientov.

Imunitne podmienená hepatitída

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená hepatitída vyskytla u 80 (3,5 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 48 (2,1 %) pacientov, 4. stupňa u 8 (0,4 %) pacientov a 5. stupňa (smrteľná) u 2 (< 0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu hepatitídy bol 36 dní (rozsah: 1 – 533 dní). Všetci pacienti

dostávali systémové kortikosteroidy a 68 z 80 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Osem pacientov dostávalo tiež iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 27 pacientov. Imunitne podmienená hepatitída sa upravila u 47 pacientov.

V HCC skupine (n = 462) sa imunitne podmienená hepatitída vyskytla u 34 (7,4 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 20 (4,3 %) pacientov, 4. stupňa u 1 (0,2 %) pacienta a 5. stupňa (fatálna) u 3 (0,6 %) pacientov. Medián času do výskytu hepatitídy bol 29 dní (rozsah: 13 – 313 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 32 z týchto 34 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Deväť pacientov dostávalo tiež iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 10 pacientov. Hepatitída sa upravila u 13 pacientov.

Imunitne podmienená kolitída

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená kolitída alebo hnačka vyskytla u 167 (7,3 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 76 (3,3 %) pacientov a 4. stupňa u 3 (0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu kolitídy alebo hnačky bol 57 dní (rozsah: 3 – 906 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 151 zo 167 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Dvadsaťdva pacientov dostávalo tiež iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 54 pacientov. Imunitne podmienená kolitída alebo hnačka sa upravila u 141 pacientov.

V HCC skupine (n = 462) sa imunitne podmienená kolitída alebo hnačka vyskytla u 31 (6,7 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 17 (3,7 %) pacientov. Medián času do výskytu kolitídy alebo hnačky bol 23 dní (rozsah: 2 – 479 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 28 z týchto 31 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Štyria pacienti dostávali tiež iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 5 pacientov. Kolitída alebo hnačka sa upravila u 29 pacientov.

V štúdiách mimo HCC skupiny sa u pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom pozorovala intestinálna perforácia (zriedkavé).

Imunitne podmienené endokrinopatie

Imunitne podmienená hypotyreóza

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená hypotyreóza vyskytla u 209 (9,2 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 6 (0,3 %) pacientov. Medián času do výskytu hypotyreózy bol 85 dní (rozsah: 1 – 624 dní). Trinásť pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy a 8 z 13 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Liečba sa ukončila u 3 pacientov. Imunitne podmienená hypotyreóza sa upravila u 52 pacientov. Imunitne podmienenej hypotyreóze predchádzala imunitne podmienená hypertyreóza u 25 pacientov alebo imunitne podmienená tyreoiditída u 2 pacientov.

V HCC skupine (n = 462) sa imunitne podmienená hypotyreóza vyskytla u 46 (10,0 %) pacientov. Medián času do výskytu hypotyreózy bol 85 dní (rozsah: 26 – 763 dní). Jeden pacient dostával liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). U všetkých pacientov sa vyžadovala ďalšia liečba vrátane hormonálnej substitučnej liečby. Hypotyreóza sa upravila u 6 pacientov. U 4 pacientov imunitne podmienenej hypotyreóze predchádzala imunitne podmienená hypertyreóza.

Imunitne podmienená hypertyreóza

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená hypertyreóza vyskytla u 62 (2,7 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 5 (0,2 %) pacientov. Medián času do výskytu hypertyreózy bol 33 dní (rozsah: 4 – 176 dní). Osemnásť pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy a 11 z 18 pacientov dostávalo

liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Päťdesiattri pacientov vyžadovalo inú liečbu (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, chloristan, blokátor kalciového kanála alebo betablokátor). Pre imunitne podmienenú hypertyreózu sa liečba ukončila u jedného pacienta. Imunitne podmienená hypertyreóza sa upravila u 47 pacientov.

V HCC skupine (n = 462) sa imunitne podmienená hypertyreóza vyskytla u 21 (4,5 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (0,2 %) pacienta. Medián času do výskytu hypertyreózy bol 30 dní (rozsah: 13 – 60 dní). Štyria pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a všetci z týchto štyroch pacientov dostávali liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). U dvadsiatich pacientov sa vyžadovala ďalšia liečba (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, chloristan, blokátor kalciového kanála alebo betablokátor). Pre hypertyreózu sa liečba ukončila u jedného pacienta. Hypertyreóza sa upravila u 17 pacientov.

Imunitne podmienená tyreoiditída

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená tyreoiditída vyskytla u 15 (0,7 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián času do výskytu tyreoiditídy bol 57 dní (rozsah: 22 – 141 dní). Päť pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy a 2 z 5 pacientov dostávali liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Trinásť pacientov vyžadovalo inú liečbu, vrátane hormonálnej substitučnej liečby, tiamazolu, karbimazolu, propyltiouracilu, chloristanu, blokátora kalciového kanála alebo betablokátora. Pre imunitne podmienenú tyreoiditídu sa liečba neukončila u žiadneho pacienta. Imunitne podmienená tyreoiditída sa upravila u 5 pacientov.

V HCC skupine (n = 462) sa imunitne podmienená tyreoiditída vyskytla u 6 (1,3 %) pacientov. Medián času do výskytu tyreoiditídy bol 56 dní (rozsah: 7 – 84 dní). Dvaja pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 1 z týchto 2 pacientov dostával liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). U všetkých pacientov sa vyžadovala ďalšia liečba vrátane hormonálnej substitučnej liečby. Tyreoiditída sa upravila u 2 pacientov.

Imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek vyskytla u 33 (1,4 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 16 (0,7 %) pacientov a 4. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián času do výskytu insuficiencie nadobličiek bol 105 dní (rozsah: 20 – 428 dní). Tridsaťdva pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy a 10 z 32 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Pre imunitne podmienenú insuficienciu nadobličiek sa liečba ukončila u jedného pacienta. Imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek sa upravila u 11 pacientov.

V HCC skupine (n = 462) sa imunitne podmienená insuficiencia nadobličiek vyskytla u 6 (1,3 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (0,2 %) pacienta. Medián času do výskytu insuficiencie nadobličiek bol 64 dní (rozsah: 43 – 504 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 1 z týchto 6 pacientov dostával liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Insuficiencia nadobličiek sa upravila u 2 pacientov.

Imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom (n=2 280) sa imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu vyskytol u 6 (0,3 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta a 4. stupňa u 2 (< 0,1 %) pacientov. Medián času do výskytu diabetes mellitus 1. typu bol 58 dní (rozsah: 7 – 220 dní). Všetci pacienti vyžadovali inzulín. Pre imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu sa liečba ukončila u 1 pacienta. Imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu sa upravil u 1 pacienta.

V štúdiách mimo HCC skupiny sa u pacientov dostávajúcich tremelimumab v kombinácii s durvalumabom pozoroval imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu (menej časté).

Imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus vyskytli u 16 (0,7 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 8 (0,4 %) pacientov. Medián času do výskytu udalostí bol 123 dní (rozsah: 63 – 388 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 8 zo 16 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Štyria pacienti vyžadovali tiež endokrinnú liečbu. Liečba sa ukončila u 2 pacientov. Imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus sa upravili u 7 pacientov.

V HCC skupine (n = 462) sa imunitne podmienená hypofyzitída/hypopituitarizmus vyskytli u 5 (1,1 %) pacientov. Medián času do výskytu týchto udalostí bol 149 dní (rozsah: 27 – 242 dní). Štyria pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 1 z týchto 4 pacientov dostával liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). U troch pacientov sa vyžadovala tiež endokrinná liečba. Hypofyzitída/hypopituitarizmus sa upravili u 2 pacientov.

Imunitne podmienená nefritída

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená nefritída vyskytla u 9 (0,4 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián času do výskytu nefritídy bol 79 dní (rozsah: 39 – 183 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 7 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Liečba sa ukončila u 3 pacientov. Imunitne podmienená nefritída sa upravila u 5 pacientov.

V HCC skupine (n = 462) sa imunitne podmienená nefritída vyskytla u 4 (0,9 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 2 (0,4 %) pacientov. Medián času do výskytu nefritídy bol 53 dní (rozsah: 26 – 242 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 3 z týchto 4 pacientov dostávali liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Liečba sa ukončila u 2 pacientov. Nefritída sa upravila u 3 pacientov.

Imunitne podmienená vyrážka

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom (n=2 280) sa imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída (vrátane pemfigoidu) vyskytla u 112 (4,9 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 17 (0,7 %) pacientov. Medián času do výskytu vyrážky alebo dermatitídy bol 35 dní (rozsah: 1 – 778 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 57 zo 112 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Liečba sa ukončila u 10 pacientov. Imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída sa upravila u 65 pacientov.

V HCC skupine (n = 462) sa imunitne podmienená vyrážka alebo dermatitída (vrátane pemfigoidu) vyskytla u 26 (5,6 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 9 (1,9 %) pacientov a 4. stupňa u 1 (0,2 %) pacienta. Medián času do výskytu vyrážky alebo dermatitídy bol 25 dní (rozsah: 2 – 933 dní). Všetci pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 14 z týchto 26 pacientov dostávalo liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov (minimálne 40 mg prednizónu alebo ekvivalent denne). Jeden pacient dostával iné imunosupresíva. Liečba sa ukončila u 3 pacientov. Vyrážka alebo dermatitída sa upravila u 19 pacientov.

Reakcie súvisiace s infúziou

V spojenej bezpečnostnej databáze údajov týkajúcich sa tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom (n=2 280) sa reakcie súvisiace s infúziou vyskytli u 45 (2,0 %) pacientov, z toho 3. stupňa u 2 (< 0,1 %) pacientov. Nevyskytli sa žiadne udalosti 4. alebo 5. stupňa.

Abnormality laboratórných hodnôt

U pacientov liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny v štúdií POSEIDON (n=330) bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena abnormalít laboratórných hodnôt oproti východiskovým hodnotám na 3. alebo 4. stupeň, nasledovný: 6,2 % pre zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, 5,2 % pre zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, 4,0 % pre zvýšenú hladinu kreatinínu v krvi, 9,4 % pre zvýšenú hladinu amylázy a 13,6 % pre zvýšenú hladinu lipázy. Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena TSH oproti východiskovej hodnote (ktorá bola $\leq$ ULN) na stupeň, ktorý bol vyšší ako horná hranica normálu, bol 24,8 % a podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena TSH oproti východiskovej hodnote (ktorá bola $\geq$ LLN) na stupeň, ktorý bol nižší ako dolná hranica normálu, bol 32,9 %.

Účinky triedy inhibítorov imunitných kontrolných bodov

Počas liečby inými inhibítormi imunitných kontrolných bodov sa hlásili nasledujúce nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť aj počas liečby tremelimumabom: exokrinná pankreatická insuficiencia.

Imunogenita

Rovnako, ako pri všetkých proteínoch na terapeutické účely, pri tremelimumabe existuje potenciál imunogenity. Imunogenita tremelimumabu je založená na súhrnných údajoch u 2 075 pacientov, ktorí boli liečení tremelimumabom v dávke 75 mg alebo 1 mg/kg a boli hodnotiteľní na prítomnosť protilátok proti liečivu (anti-drug antibodies, ADA). Dvestopäťdesiatdva pacientov (12,1 %) malo pozitívny výsledok testu na ADA vyvolané liečbou. Neutralizujúce protilátky proti tremelimumabu sa detegovali u 10,0 % (208/2 075) pacientov. Prítomnosť ADA nemala vplyv na farmakokinetiku tremelimumabu a nepozoroval sa žiadny zjavný účinok na bezpečnosť.

V štúdií HIMALAYA spomedzi 182 pacientov, ktorí boli liečení tremelimumabom 300 mg ako jednorazovej dávky v kombinácii s durvalumabom a boli hodnotiteľní na prítomnosť ADA proti tremelimumabu, malo 20 (11,0 %) pacientov pozitívny výsledok testu na ADA vyvolané liečbou. Neutralizujúce protilátky proti tremelimumabu sa detegovali u 4,4 % (8/182) pacientov. Prítomnosť ADA nemala zjavný účinok na farmakokinetiku alebo bezpečnosť.

V štúdií POSEIDON spomedzi 278 pacientov, ktorí boli liečení tremelimumabom 75 mg v kombinácii s durvalumabom 1 500 mg každé 3 týždne a chemoterapiou na báze platiny a boli hodnotiteľní na prítomnosť ADA proti tremelimumabu, malo 38 (13,7 %) pacientov pozitívny výsledok testu na ADA vyvolané liečbou. Neutralizujúce protilátky proti tremelimumabu sa detegovali u 11,2 % (31/278) pacientov. Prítomnosť ADA nemala zjavný účinok na farmakokinetiku alebo bezpečnosť.

Staršie osoby

Údaje u HCC pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú obmedzené.

V štúdií POSEIDON u pacientov liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny boli hlásené určité rozdiely v bezpečnosti medzi staršími ($\geq$ 65 rokov) a mladšími pacientmi. Údaje o bezpečnosti od pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú obmedzené na celkovo 74 pacientov. U 35 pacientov vo veku 75 rokov alebo starších liečených tremelimumabom v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny bola vyššia frekvencia výskytu závažných nežiaducich reakcií a miera prerušenia akejkoľvek liečby v štúdií z dôvodu nežiaducich reakcií (45,7 % a 28,6 %, v uvedenom poradí) v porovnaní s 39 pacientmi vo veku 75 rokov alebo staršími, ktorí dostávali len chemoterapiu na báze platiny (35,9 % a 20,5 %, v uvedenom poradí).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje o predávkovaní tremelimumabom. V prípade predávkovania je potrebné pacientov pozorne sledovať pre prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a je potrebné okamžite začať vhodnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom. ATC kód: L01FX20

Mechanizmus účinku

Antigén spojený s cytotoxickými T-lymfocytmi (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen, CTLA-4) je primárne exprimovaný na povrchu T-lymfocytov. Interakcia CTLA-4 s jeho ligandmi, CD80 a CD86, obmedzuje aktiváciu efektorových T-buniek prostredníctvom mnohých možných mechanizmov, predovšetkým však cez obmedzenie kostimulačnej signalizácie prostredníctvom CD28.

Tremelimumab je selektívna, plne ľudská protilátka typu IgG2, ktorá blokuje interakciu CTLA-4 s CD80 a CD86, čím posilňuje aktiváciu a proliferáciu T-buniek, čo vedie k zvýšenej diverzite T-buniek a posilnenej protinádorovej aktivite.

Kombinácia tremelimumabu, inhibítora CTLA-4, a durvalumabu, inhibítora PD-L1, má za následok zlepšenie protinádorových odpovedí pri metastatickom nemalobunkovom karcinóme pľúc a hepatocelulárnom karcinóme.

Klinická účinnosť

HCC – štúdia HIMALAYA

Účinnosť IMJUDA 300 mg ako jednorazovej dávky v kombinácii s durvalumabom sa hodnotila v štúdiu HIMALAYA, randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdiu u pacientov s potvrdeným neresekovateľným HCC (uHCC), ktorí v minulosti nedostávali systémovú liečbu pre HCC. Do štúdie boli zahrnutí pacienti s ochorením v štádiu C alebo B podľa BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (nespôsobilí na lokoregionálnu liečbu) a Childovým-Pughovým skóre A.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s mozgovými metastázami alebo anamnézou mozgových metastáz, koinfekciou vírusom hepatitídy B a hepatitídy C; aktívnym alebo v minulosti zdokumentovaným gastrointestinálnym (GI) krvácaním v priebehu 12 mesiacov; ascitom vyžadujúcim nefarmakologickú intervenciu v priebehu 6 mesiacov; hepatálnou encefalopatiou v priebehu 12 mesiacov pred začatím liečby; aktívnymi alebo v minulosti zdokumentovanými autoimunitnými alebo zápalovými ochoreniami.

Zahrnutí boli aj pacienti s ezofagovými varixami s výnimkou pacientov s aktívnym alebo v minulosti zdokumentovaným GI krvácaním v priebehu 12 mesiacov pred zaradením do štúdie.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa makrovaskulárnej invázie (MVI) (áno oproti nie), etiológie ochorenia pečene (potvrdený vírus hepatitídy B oproti potvrdený vírus hepatitídy C oproti iné)

a výkonnostného stavu podľa ECOG (0 oproti 1). V štúdií HIMALAYA bolo randomizovaných 1 171 pacientov v pomere 1:1:1 na podávanie:

- Durvalumab 1 500 mg každé 4 týždne
- IMJUDO 300 mg ako jednorazová dávka + durvalumab 1 500 mg; následne durvalumab 1 500 mg každé 4 týždne
- Sorafenib 400 mg dvakrát denne

Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonávalo každých 8 týždňov počas prvých 12 mesiacov a následne každých 12 týždňov. Hodnotenie prežívania sa vykonávalo každý mesiac počas prvých 3 mesiacov po ukončení liečby a následne každé 2 mesiace.

Primárnym ukazovateľom bolo celkové prežívanie (overall survival, OS) na porovnanie IMJUDA 300 mg ako jednorazovej dávky v kombinácii s durvalumabom oproti sorafenibu. Sekundárne ukazovatele zahŕňali prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS), mieru objektívnej odpovede (objective response rate, ORR) a dĺžku trvania odpovede (duration of response, DoR) na základe hodnotenia skúšajúceho podľa RECIST verzie 1.1.

Demografické charakteristiky a východiskové charakteristiky ochorenia boli medzi skupinami štúdie rovnomerne vyvážené. Východiskové demografické charakteristiky celkovej populácie štúdie boli nasledovné: muži (83,7 %), vek < 65 rokov (50,4 %), biela rasa (44,6 %), ázijská rasa (50,7 %), čierna alebo afroamerická rasa (1,7 %), iná rasa (2,3 %), výkonnostný stav podľa ECOG 0 (62,6 %); Childovo-Pughovo skóre A (99,5 %), makrovaskulárna invázia (25,2 %), extrahepatálne šírenie (53,4 %), východisková hodnota AFP < 400 ng/ml (63,7 %), východiskové AFP ≥ 400 ng/ml (34,5 %), vírusová etiológia: hepatitída B (30,6 %), hepatitída C (27,2 %), neinfikovaní (42,2 %), hodnotiteľné údaje PD-L1 (86,3 %), pozitivita TAP (Tumour area positivity) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [analýza Ventana PD-L1 (SP263)].

Výsledky sú uvedené v tabuľke 4 a na obrázku 1.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti IMJUDA 300 mg v kombinácii s durvalumabom oproti sorafenibu v štúdií HIMALAYA

	IMJUDO 300 mg v kombinácii s durvalumabom (n = 393)	sorafenib (n = 389)
Dĺžka trvania sledovania		
Medián dĺžky sledovania (mesiace)	33,2	32,2
OS		
Počet úmrtí (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)
HR (95 % IS)	0,78 (0,66; 0,92)	
p-hodnota ^b	0,0035	
PFS		
Počet udalostí (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)
HR (95 % IS)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
ORR n (%) ^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Úplná odpoveď n (%)	12 (3,1)	0
Čiastočná odpoveď n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
Medián DoR (mesiace)	22,3	18,4

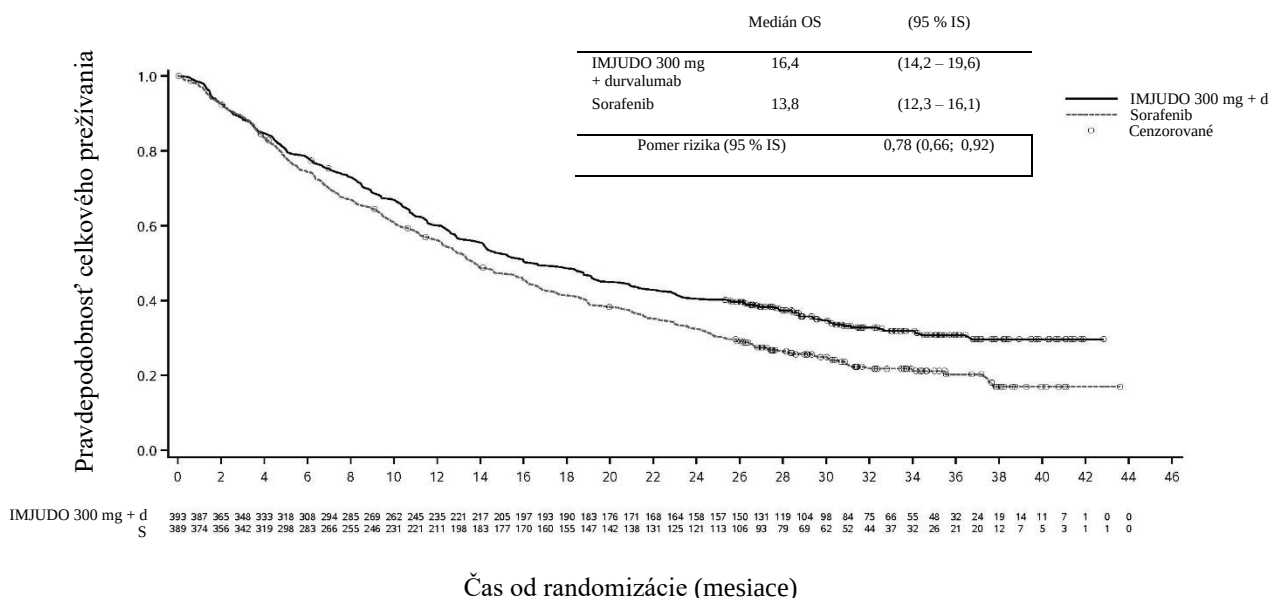
^a Vypočítané pomocou reverznej Kaplanovej-Meierovej metódy (s reverzným cenzorovacím indikátorom).

^b Na základe alfa spotrebnej funkcie podľa Lana-DeMetsa (Lan-DeMets alpha spending function) s hraničným testom podľa O'Brien-Fleminga (O'Brien Fleming type boundary) a skutočným počtom pozorovaných udalostí bola hranica pre dosiahnutie štatistickej významnosti pre IMJUDO 300 mg + durvalumab oproti sorafenibu 0,0398 (Lan a DeMets, 1983).

^c Potvrdená úplná odpoveď.

IS = interval spoľahlivosti

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka OS



NSCLC – štúdia POSEIDON

Štúdia POSEIDON bola navrhnutá na hodnotenie účinnosti durvalumabu s IMJUDOM alebo bez neho v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny. Štúdia POSEIDON bola randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia u 1 013 pacientov s metastatickým NSCLC bez senzitivizujúcej mutácie receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR) alebo genómových aberácií kinázy anaplastického lymfómu (ALK) v nádore. Pacienti s histologicky alebo cytologicky zdokumentovaným metastatickým NSCLC boli spôsobilí na zaradenie do štúdie. Pacienti nedostali žiadnu predchádzajúcu chemoterapiu ani inú systémovú liečbu metastatického NSCLC. Pred randomizáciou mali pacienti stav PD-L1 v nádore potvrdený použitím metódy Ventana PD-L1 (SP263). Výkonnostný stav pacientov pri zaradení do štúdie bol podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (World Health Organization, WHO)/Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 alebo 1.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s aktívnymi alebo predchádzajúcimi zdokumentovanými autoimunitnými poruchami; aktívnymi a/alebo neliečenými mozgovými metastázami; imunodeficienciou v anamnéze; pacienti užíajúci systémové imunosupresíva v priebehu 14 dní pred začiatkom liečby IMJUDOM alebo durvalumabom s výnimkou fyziologickej dávky systémových kortikosteroidov; s aktívnou tuberkulózou alebo hepatitídou typu B alebo C alebo s infekciou HIV alebo pacienti, ktorí dostali živú atenuovanú očkovaciu látku v priebehu 30 dní pred alebo po začiatku liečby IMJUDOM a/alebo durvalumabom (pozri časť 4.4).

Randomizácia bola stratifikovaná podľa expresie PD-L1 na nádorových bunkách (tumour cells, TC) (TC ≥ 50 % oproti TC < 50 %), štádia ochorenia (štádium IVA oproti štádiu IVB, podľa Amerického spoločného výboru pre rakovinu (American Joint Committee on Cancer), 8. vydanie) a histológie (neskvamózny oproti skvamózny).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 na podávanie:

- 1. skupina: IMJUDO 75 mg s durvalumabom 1 500 mg a chemoterapiou na báze platiny každé 3 týždne počas 4 cyklov, po ktorých nasledoval durvalumab 1 500 mg v monoterapii každé 4 týždne. Piata dávka IMJUDA 75 mg sa podala v 16. týždni spolu so 6. dávkou durvalumabu.
- 2. skupina: Durvalumab 1 500 mg s chemoterapiou na báze platiny každé 3 týždne počas 4 cyklov, po ktorých nasledoval durvalumab 1 500 mg v monoterapii každé 4 týždne.
- 3. skupina: chemoterapia na báze platiny každé 3 týždne počas 4 cyklov. Pacienti mohli dostať ďalšie 2 cykly (celkovo 6 cyklov po randomizácii) podľa klinickej indikácie a na základe rozhodnutia skúšajúceho.

Pacienti dostávali jeden z nasledujúcich režimov chemoterapie na báze platiny:

- Neskvamózny NSCLC
 - Pemetrexed 500 mg/m² s karboplatinou AUC 5-6 alebo cisplatinou 75 mg/m² každé 3 týždne. Ak to skúšajúci neposúdil ako kontraindikáciu, mohla sa podávať udržiavacia liečba pemetrexedom.
- Skvamózny NSCLC
 - Gemcitabín 1 000 alebo 1 250 mg/m² v 1. a 8. deň s cisplatinou 75 mg/m² alebo karboplatinou AUC 5-6 v 1. deň každé 3 týždne.
- Neskvamózny alebo skvamózny NSCLC
 - Nab-paklitaxel 100 mg/m² v 1., 8. a 15. deň s karboplatinou AUC 5-6 v 1. deň každé 3 týždne.

IMJUDO sa podávalo maximálne v 5 dávkach, pokiaľ nedošlo k progresii ochorenia alebo neprijateľnej toxicite. Podávanie durvalumabu a podľa histológie udržiavacia liečba pemetrexedom (ak sa použila) pokračovali až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Zhodnotenie stavu nádoru sa vykonalo v 6. a 12. týždni od randomizácie a následne každých 8 týždňov až do potvrdenej objektívnej progresie ochorenia. Hodnotenie prežívania sa vykonávalo každé 2 mesiace po ukončení liečby.

Dvomi primárnymi ukazovateľmi štúdie boli prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) a celkové prežívanie (overall survival, OS) pre durvalumab + chemoterapia na báze platiny (2. skupina) oproti samotnej chemoterapii na báze platiny (3. skupina). Kľúčovými sekundárnymi ukazovateľmi štúdie boli pre IMJUDO + durvalumab + chemoterapia na báze platiny (1. skupina) a samotnú chemoterapiu na báze platiny (3. skupina) PFS a OS. Sekundárne ukazovatele zahŕňali mieru objektívnej odpovede (objective response rate, ORR) a dĺžku trvania odpovede (duration of response, DoR). PFS, ORR a DoR sa posudzovali zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (BICR) podľa RECIST verzie 1.1.

Demografické charakteristiky a východiskové charakteristiky ochorenia boli medzi skupinami štúdie rovnomerne vyvážené. Východiskové demografické charakteristiky celkovej populácie štúdie boli nasledovné: muži (76 %), vek ≥ 65 rokov (47,1 %), vek ≥ 75 rokov (11,3 %), medián veku 64 rokov (rozsah: 27 až 87 rokov), biela rasa (55,9 %), ázijská rasa (34,6 %), čierna alebo afroamerická rasa (2,0 %), iná rasa (7,6 %), non-hispánska alebo latinskoamerická rasa (84,2 %), súčasný alebo bývalý fajčiar (78,0 %), výkonnostný stav podľa WHO/ECOG 0 (33,4 %), výkonnostný stav podľa WHO/ECOG 1 (66,5 %). Charakteristiky ochorenia boli nasledovné: štádium IVA (50,0 %), štádium IVB (49,6 %), histologický podtyp skvamózny (36,9 %), neskvamózny (62,9 %), mozgové metastázy (10,5 %), expresia PD-L1 TC ≥ 50 % (28,8 %), expresia PD-L1 TC < 50 % (71,1 %).

Štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie OS pre IMJUDO + durvalumab + chemoterapia na báze platiny (1. skupina) oproti samotnej chemoterapii na báze platiny (3. skupina). IMJUDO + durvalumab + chemoterapia na báze platiny preukázali štatisticky významné zlepšenie PFS oproti samotnej chemoterapii na báze platiny. Výsledky sú zhrnuté nižšie.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v štúdií POSEIDON

	1. skupina: IMJUDO + durvalumab + chemoterapia na báze platiny (n=338)	3. skupina: chemoterapia na báze platiny (n=337)
OS^a		
Počet úmrtí (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95 % IS) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-hodnota ^c	0,00304	
PFS^a		
Počet udalostí (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95 % IS) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-hodnota ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Úplná odpoveď n (%)	2 (0,6)	0
Čiastočná odpoveď n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Medián DoR (mesiace) (95% IS)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analýza PFS pri ukončení zberu údajov 24. júla 2019 (medián sledovania 10,15 mesiacov). Analýza OS pri ukončení zberu údajov 12. marca 2021 (medián sledovania 34,86 mesiacov). Hranice pre vyhlásenie účinnosti (1. skupina oproti 3. skupine: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-stranné) boli stanovené pomocou „Lan-DeMets alfa spending function“, ktorá sa približuje O'Brienovmu Flemingovmu prístupu. PFS sa hodnotilo pomocou BICR podľa RECIST v1.1.

^b HR sú odvodené s použitím Coxovho modelu proporcionálnych rizík stratifikovaného podľa PD-L1, histológie a štádia ochorenia.

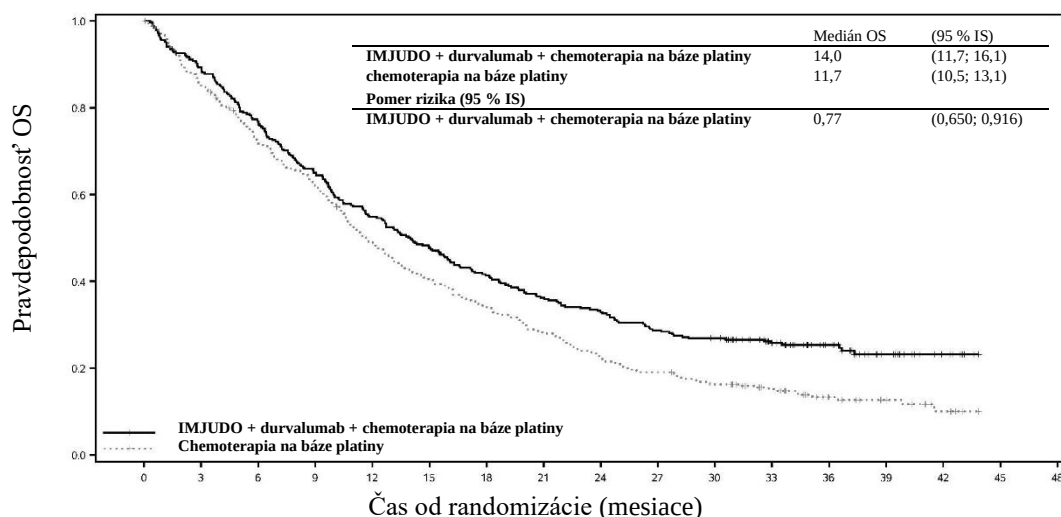
^c Dvojstranná p-hodnota je založená na log-rank teste stratifikovanom podľa PD-L1, histológie a štádia ochorenia.

^d Potvrdená objektívna odpoveď.

^e Post-hoc analýza.

NR = Nedosiahol sa, IS = Interval spoľahlivosti

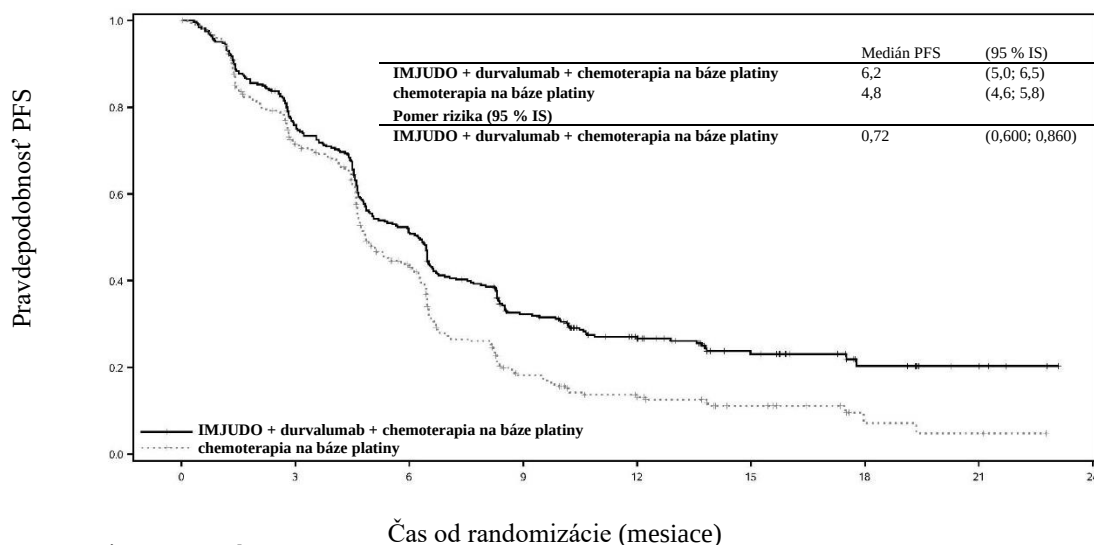
Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka OS



Počet pacientov v riziku

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

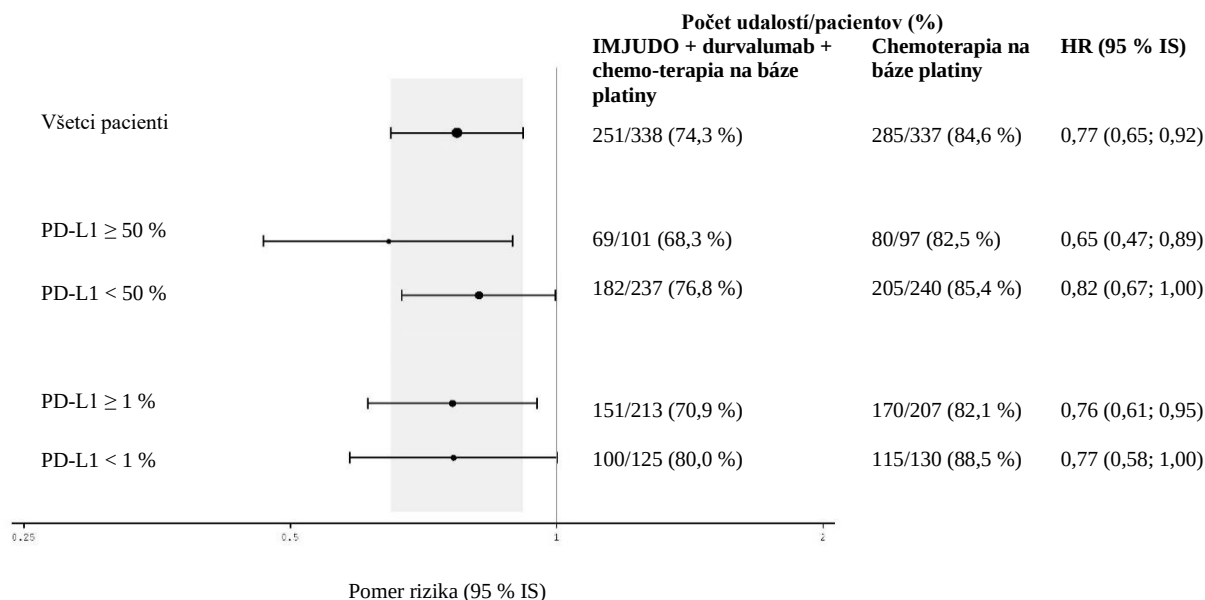
Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka PFS



Počet pacientov v riziku		Čas od randomizácie (mesiace)								
Mesiac	0	3	6	9	12	15	18	21	24	
IMJUDO + durvalumab + chemoterapia na báze platiny	338	243	161	94	56	32	13	5	0	
Chemoterapia na báze platiny	337	219	121	43	23	12	3	2	0	

Na obrázku 4 sú zhrnuté výsledky účinnosti OS podľa expresie PD-L1 v nádore v rámci analýz vopred špecifikovaných podskupín.

Obrázok 4: Stromový graf (forest plot) OS podľa expresie PD-L1 pre IMJUDO + durvalumab + chemoterapia na báze platiny oproti samotnej chemoterapii na báze platiny



Populácia starších osôb

V štúdií POSEIDON bolo celkovo 75 pacientov vo veku ≥ 75 rokov zaradených do skupín IMJUDO v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny ($n=35$) a samotná chemoterapia na báze platiny ($n=40$). V tejto podskupine štúdie sa pozoroval HR 1,05 (95 % IS: 0,64; 1,71) pre OS pre IMJUDO v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny oproti chemoterapii na báze platiny. Vzhľadom na prieskumný charakter tejto analýzy podskupiny nie je možné vyvodit' definitívne závery, avšak pri zvažovaní tohto režimu u starších pacientov sa odporúča opatrnosť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť IMJUDA v kombinácii s durvalumabom u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Štúdia D419EC00001 bola multicentrická, otvorená štúdia na zistenie dávky a rozšírenie dávky na vyhodnotenie bezpečnosti, predbežnej účinnosti a farmakokinetiky IMJUDA v kombinácii s durvalumabom, po ktorej nasledovala monoterapia durvalumabom u pediatrických pacientov s pokročilými malígnymi solídnymi nádormi (s výnimkou primárnych nádorov centrálneho nervového systému) s progresiou ochorenia, pre ktorých neexistuje štandardná liečba. Do štúdie bolo zaradených 50 pediatrických pacientov vo veku od 1 do 17 rokov s kategóriami primárnych nádorov: neuroblastóm, solídny nádor a sarkóm. Pacienti dostávali 1 mg/kg IMJUDA v kombinácii s 20 mg/kg durvalumabu alebo 30 mg/kg durvalumabu každé 4 týždne počas 4 cyklov, po ktorých nasledovala monoterapia durvalumabom každé 4 týždne. Vo fáze zisťovania dávky kombinovanej liečbe IMJUDO + durvalumab predchádzal jeden cyklus monoterapie durvalumabom; 8 pacientov však v tejto fáze pred podaním IMJUDA prerušilo liečbu. Z toho dôvodu spomedzi 50 pacientov zaradených do štúdie dostávalo IMJUDO v kombinácii s durvalumabom 42 pacientov a 8 dostávalo len durvalumab. Vo fáze rozšírenia dávky bola hlásená ORR 5,0 % (1/20 pacientov) v analyzovanom súbore s hodnotiteľnou odpoveďou. Nepozorovali sa žiadne nové bezpečnostné signály v porovnaní so známymi bezpečnostnými profilmi IMJUDA a durvalumabu u dospelých. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) tremelimumabu sa hodnotila pre tremelimumab v monoterapii a aj v kombinácii s durvalumabom a v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny.

FK tremelimumabu sa skúmala u pacientov pri dávkach v rozsahu od 75 mg do 750 mg alebo 10 mg/kg podávaných intravenózne jedenkrát každé 4 alebo 12 týždňov ako monoterapia alebo pri jednorazovej dávke 300 mg. FK expozícia sa pri dávkach ≥ 75 mg zvýšila úmerne dávke (lineárna FK). Rovnovážny stav sa dosiahol približne v 12. týždni. Na základe populačnej FK analýzy, ktorá zahŕňala pacientov ($n=1\ 605$) liečených tremelimumabom v monoterapii alebo v kombinácii s inými liekmi s rozsahom dávky ≥ 75 mg (alebo 1 mg/kg) každé 3 alebo 4 týždne, bol odhadovaný klírens (CL) tremelimumabu 0,309 l/deň a distribučný objem (Vd) 6,33 l. Terminálny polčas bol približne 14,2 dní. Primárnymi eliminačnými dráhami tremelimumabu sú proteínový katabolizmus sprostredkovaný retikuloendoteliálnym systémom alebo cieľovo sprostredkovaná dispozícia.

Osobitné skupiny pacientov

Vek (18 – 87 rokov), telesná hmotnosť (34 – 149 kg), pohlavie, pozitívny stav protilátok proti liečivu (ADA), hladiny albumínu, hladiny LDH, hladiny kreatinínu, typ nádoru, rasa alebo výkonnostný stav podľa ECOG/WHO nemali žiadny klinicky významný vplyv na FK tremelimumabu.

Porucha funkcie obličiek

Mierna (klírens kreatinínu (creatinine clearance, CrCL) 60 až 89 ml/min) a stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCL) 30 až 59 ml/min) nemala žiadny klinicky významný vplyv na FK tremelimumabu. Vplyv závažnej poruchy funkcie obličiek (CrCL 15 až 29 ml/min) na FK tremelimumabu nie je známy; nie je možné určiť potenciálnu potrebu úpravy dávky. Keďže sa však monoklonálne protilátky IgG primárne nevylučujú prostredníctvom obličiek, neočakáva sa, že by zmena funkcie obličiek ovplyvnila expozíciu tremelimumabu.

Porucha funkcie pečene

Mierna porucha funkcie pečene (hladina bilirubínu $\leq$ ULN a hladina AST $>$ ULN alebo hladina bilirubínu $> 1,0$ - až $1,5$ -násobok ULN a akákoľvek hladina AST) a stredne závažná porucha funkcie pečene (hladina bilirubínu $> 1,5$ - až 3 -násobok ULN a akákoľvek hladina AST) nemala žiadny klinicky významný vplyv na FK tremelimumabu. Vplyv závažnej poruchy funkcie pečene (hladina

bilirubínu > 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) na FK tremelimumabu nie je známy; nie je možné určiť potenciálnu potrebu úpravy dávky. Avšak, keďže monoklonálne protilátky IgG nie sú primárne eliminované prostredníctvom hepatálnych dráh, neočakáva sa, že zmena funkcie pečene ovplyvní expozíciu tremelimumabu.

Pediatrická populácia

FK tremelimumabu v kombinácii s durvalumabom sa hodnotila v štúdií D419EC00001 s 50 pediatrickými pacientmi vo veku od 1 do 17 rokov. Pacienti dostávali 1 mg/kg tremelimumabu v kombinácii s 20 mg/kg durvalumabu alebo 30 mg/kg durvalumabu každé 4 týždne počas 4 cyklov, po ktorých nasledovala monoterapia durvalumabom každé 4 týždne. Na základe populačnej FK analýzy bola systémová expozícia tremelimumabu u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg, ktorí dostávali 1 mg/kg tremelimumabu každé 4 týždne, podobná ako expozícia u dospelých, ktorí dostávali 1 mg/kg tremelimumabu každé 4 týždne, zatiaľ čo u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou < 35 kg bola expozícia nižšia ako u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia u zvierat

V chronickej 6-mesačnej štúdií na makakoch sa liečba tremelimumabom spájala s dávkou súvisiacim výskytom pretrvávajúcej hnačky a kožnej vyrážky, chrást a otvorených rán, ktoré limitovali dávku. Tieto klinické prejavy sa spájali tiež so zníženou chuťou do jedla a telesnou hmotnosťou a opuchnutými periférnymi lymfatickými uzlinami. Histopatologické nálezy korelujúce s pozorovanými klinickými prejavmi zahŕňali reverzibilný chronický zápal slepého čreva a hrubého čreva, mononukleárnu bunkovú infiltráciu do kože a hyperpláziu v lymfoidných tkanivách.

V slinnej žľaze, pankrease (acinárny), štítnej žľaze, prítitných telieskach, nadobličkách, srdci, pažeráku, jazyku, periportálnej oblasti pečene, kostrovom svale, prostate, maternici, hypofýze, oku (spojovka, extraokulárne svaly) a choroidálneho plexu mozgu sa pozorovalo od dávky závislé zvýšenie výskytu a závažnosti mononukleárnej bunkovej infiltrácie so zápalom mononukleárných buniek alebo bez zápalu. V tejto štúdií sa nezistila žiadna hladina NOAEL u zvierat liečených najnižšou dávkou 5 mg/kg/týždeň; stredná dávka 15 mg/kg/týždeň sa však považovala za najvyššiu možnú dávku, ktorá nespôsobuje závažnú toxicitu (highest non-severely toxic dose, HNSTD). Táto dávka poskytla na expozícii založenú bezpečnostnú hranicu 1,77-5,33 pre klinicky relevantnú expozíciu na základe klinického dávkovacieho režimu buď jednorazová dávka 300 mg alebo 75 mg každé tri týždne.

Karcinogenita a mutagenita

Karcinogénny a genotoxický potenciál tremelimumabu sa neskúmal.

Reprodukčná toxikológia

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa pozorovala mononukleárna bunková infiltrácia do prostaty a maternice. Keďže štúdie fertility u zvierat sa s tremelimumabom neuskutočnili, význam týchto zistení pre fertilitu nie je známy. V reprodukčných štúdiách sa podávanie tremelimumabu gravidným makakom počas obdobia organogenézy nespájalo s materskou toxicitou alebo účinkami na spontánne potraty, hmotnosť plodov alebo externé, viscerálne, skeletálne abnormality alebo hmotnosť vybraných fetálnych orgánov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
monohydrát histidínium-chloridu
dihydrát trehalózy
dihydrát edetanu disodného
polysorbát 80
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky pri 2 °C – 8 °C.

Zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita v rámci používania sa preukázala počas 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C a počas 48 hodín pri izbovej teplote (až do 25 °C) od času prípravy.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania v rámci používania a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 12 hodín pri izbovej teplote (až do 25 °C), pokiaľ riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Absencia rastu mikroorganizmov v pripravenom infúznom roztoku sa preukázala počas 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C a počas 48 hodín pri izbovej teplote (až do 25 °C) od času prípravy.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Dostupné sú dve balenia lieku IMJUDO:

- 1,25 ml (celkovo 25 mg tremelimumabu) koncentráty v injekčnej liekovke zo skla typu I so zátkou z elastoméru a fialovým odklápacím hliníkovým tesnením. Veľkosť balenia s 1 jednodávkovou injekčnou liekovkou.
- 15 ml (celkovo 300 mg tremelimumabu) koncentráty v injekčnej liekovke zo skla typu I so zátkou z elastoméru a tmavomodrým odklápacím hliníkovým tesnením. Veľkosť balenia s 1 jednodávkovou injekčnou liekovkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava roztoku

IMJUDO sa dodáva v jednodávkovej injekčnej liekovke a neobsahuje žiadne konzervačné látky, musí sa preto dodržiavať aseptický postup.

- Liek vizuálne skontrolujte na prítomnosť tuhých častíc a zmenu sfarbenia. IMJUDO je číry až slabopalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok. Injekčnú liekovku vyradíte, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo spozorujete viditeľné častice. Injekčnú liekovku nepretrepávajte.
- Z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) IMJUDO odoberte požadovaný objem a preneste ho do intravenózneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/ml (5 %). Zriedený roztok premiešajte opatrným prevrátením. Konečná koncentrácia zriedeného roztoku má byť v rozsahu 0,1 mg/ml a 10 mg/ml. Rostok neuchovávajte v mrazničke ani nepretrepávajte.
- Je nevyhnutná opatrnosť na zabezpečenie sterility pripraveného roztoku.
- Po odobratí lieku z injekčnej liekovky opätovne neprepichujte injekčnú liekovku.
- Zlikvidujte akýkoľvek nepoužitý podiel, ktorý zostal v injekčnej liekovke.

Podávanie

- Infúzny roztok podajte intravenózne počas 60 minút cez intravenóznú súpravu obsahujúcu sterilný, proteíny málo viažuci, in-line filter s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometrov.
- Nepodávajte súbežne s inými liekmi cez rovnakú infúznú súpravu.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1713/001 25 mg injekčná liekovka
EU/1/22/1713/002 300 mg injekčná liekovka

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. február 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred uvedením IMJUDA na trh v každom členskom štáte má držiteľ rozhodnutia o registrácii s príslušnou národnou kompetentnou autoritou odsúhlasiť obsah a format edukačného programu, vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a akýchkoľvek iných aspektov programu. Dodatočné opatrenie na minimalizáciu rizika je zamerané na zvýšenie informovanosti a poskytovanie informácií o symptómoch imunitne podmienených nežiaducich reakcií.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom je IMJUDO uvedené na trh, všetci lekári, u ktorých sa predpokladá, že budú používať IMJUDO, mali prístup/bude im poskytnutý nasledujúci edukačný materiál pre ich pacientov:

Karta pre pacienta

Kľúčové informácie na karte pre pacienta zahŕňajú:

- Upozornenie, že sa môžu vyskytnúť imunitne podmienené nežiaduce reakcie (povedané laicky) a ktoré môžu byť závažné.
- Popis symptómov imunitne podmienených nežiaducich reakcií.
- Pripomenutie, aby pacienti okamžite kontaktovali poskytovateľa zdravotnej starostlivosti a prediskutovali príznaky a symptómy.
- Priestor pre kontaktné údaje predpisujúceho lekára.
- Pripomenutie, aby nosili pacienti kartu stále so sebou.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

IMJUDO 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
tremelimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml koncentráta obsahuje 20 mg tremelimumabu.
Jedna injekčná liekovka s 1,25 ml koncentráta obsahuje 25 mg tremelimumabu.
Jedna injekčná liekovka s 15 ml koncentráta obsahuje 300 mg tremelimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Pomocné látky: histidín, monohydrát histidínium-chloridu, dihydrát trehalózy, dihydrát edetanu disodného, polysorbát 80, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

koncentrát na infúzny roztok

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

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1713/001 25 mg injekčná liekovka
EU/1/22/1713/002 300 mg injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

IMJUDO 20 mg/ml sterilný koncentrát
tremelimumab
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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

6. INÉ

AstraZeneca

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

IMJUDO 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok tremelimumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je IMJUDO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú IMJUDO
3. Ako sa IMJUDO podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IMJUDO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je IMJUDO a na čo sa používa

IMJUDO je liek proti rakovine. Obsahuje liečivo tremelimumab, ktoré je druhom lieku nazývaným *monoklonálna protilátka*. Tento liek je navrhnutý tak, aby v tele rozpoznal špecifickú cieľovú látku. IMJUDO účinkuje tým, že pomáha vášmu imunitnému systému bojovať s rakovinou.

IMJUDO sa v kombinácii s durvalumabom používa na liečbu typu rakoviny pečene nazývanej pokročilý alebo neresekovateľný hepatocelulárny karcinóm (hepatocellular carcinoma, HCC). Používa sa, keď váš HCC:

- nie je možné odstrániť chirurgickým zákrokom (neresekovateľný), a
- rozšíril sa v rámci vašej pečene alebo do iných častí tela.

IMJUDO sa používa na liečbu typu rakoviny pľúc nazývanej nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) u dospelých. Používa sa v kombinácii s inými liekmi proti rakovine (s durvalumabom a chemoterapiou).

Vzhľadom na to, že sa IMJUDO podáva v kombinácii s ďalšími liekmi proti rakovine, je dôležité, aby ste si prečítali tiež písomnú informáciu pre používateľa týchto ďalších liekov. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú IMJUDO

IMJUDO vám nesmú podať

- ak ste alergický na tremelimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste ničím istý, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú IMJUDO, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte autoimunitné ochorenie (ochorenie, pri ktorom imunitný systém tela napáda vlastné bunky);
- ak ste podstúpili transplantáciu orgánu;
- ak máte problémy s pľúcami alebo problémy s dýchaním;
- ak máte problémy s pečeňou.

Ak sa vás môže týkať ktorékoľvek z vyššie uvedeného, **porozprávajte sa svojím lekárom** predtým, ako vám podajú IMJUDO.

Keď vám podajú IMJUDO, môžu sa u vás objaviť niektoré **závažné vedľajšie účinky**.

Váš lekár vám môže podať ďalšie lieky, ktoré zabránia vážnejším komplikáciám a pomôžu zmierniť vaše príznaky. Váš lekár môže oddialiť podanie ďalšej dávky IMJUDO alebo ukončiť vašu liečbu IMJUDO. Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**:

- nový alebo zhoršujúci sa kašeľ, dýchavičnosť, bolesť v hrudníku (môžu to byť prejavy zápalu **pľúc**);
- nevoľnosť alebo vracanie, menší pocit hladu, bolesť v pravej strane vášho brucha, zožltnutie kože alebo očných bielok, ospalosť, tmavý moč alebo krvácanie alebo ľahšia tvorba podliatin, ako je bežné (môžu to byť prejavy zápalu **pečene**);
- hnačka alebo častejšie vyprázdňovanie stolice, ako je bežné, čierna, dechtovitá alebo lepkavá stolica obsahujúca krv alebo hlien, silná bolesť alebo citlivosť brucha (môžu to byť prejavy zápalu **čreva** alebo prederavenia čreva);
- rýchly tep srdca, extrémna únava, zvýšenie alebo úbytok telesnej hmotnosti, závrat alebo mdloby, vypadávanie vlasov, pocit chladu, zápcha, neustupujúca bolesť hlavy alebo neobvyklá bolesť hlavy (môžu to byť prejavy zápalu **žliaz**, najmä štítnej žľazy, nadobličiek, podmozgovej žľazy alebo podžalúdkovej žľazy);
- väčší pocit hladu alebo smädu, ako je bežné, častejšie močenie, ako je bežné, vysoká hladina cukru v krvi, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, sladký pach dychu, sladká alebo kovová pachuť v ústach alebo odlišný zápach moču alebo potu (môžu to byť prejavy **cukrovky**);
- zníženie množstva moču, ktorý vymočíte (môže to byť prejav zápalu **obličiek**);
- vyrážka, svrbenie, tvorba pľuzgierov na koži alebo vredov v ústach alebo na iných slizniciach (môžu to byť prejavy zápalu **kože**);
- bolesť v hrudníku, dýchavičnosť, nepravidelný tlkot srdca (môžu to byť prejavy zápalu **srdcového svalu**);
- svalová bolesť alebo stuhnutosť alebo slabosť alebo rýchla svalová únava (môžu to byť prejavy zápalu alebo iných problémov so **svalmi**);
- triaška alebo chvenie, svrbenie alebo vyrážka, začervenanie, dýchavičnosť alebo sipot, závrat alebo horúčka (môžu to byť prejavy **reakcií súvisiacich s infúziou**);
- záchvaty kŕčov, stuhnutosť šije, bolesť hlavy, horúčka, zimnica, vracanie, citlivosť očí na svetlo, zmätenosť a ospalosť (môžu to byť prejavy zápalu **mozgu** alebo blán obklopujúcich mozog a **miechu**);
- **zápal miechy** (transverzálna myelitída): príznaky môžu zahŕňať bolesť, necitlivosť, trpnutie alebo slabosť rúk alebo nôh; problémy s močovým mechúrom alebo črevami vrátane potreby častejšie močiť, inkontinenciu moču, ťažkosti s močením a zápchu;
- bolesť, slabosť a ochrnutie rúk, chodidiel alebo horných končatín (môžu to byť prejavy zápalu **nervov**, Guillainovho-Barrého syndrómu);
- bolesť kĺbov, opuch a/alebo stuhnutosť (môžu to byť prejavy zápalu **kĺbov**, imunitne podmienenej artritídy);
- sčervenanie oka, bolesť oka, citlivosť na svetlo a/alebo zmeny videnia (môžu to byť prejavy zápalu **oka**, uveitídy);
- krvácanie (z nosa alebo ďasien) a/alebo tvorba podliatin (môžu to byť prejavy **nízkeho počtu krvných doštičiek**).

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Deti a dospelí

IMJUDO sa nemá podávať deťom a dospelým vo veku menej ako 18 rokov, keďže sa u týchto pacientov neskúmal.

Iné lieky a IMJUDO

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane rastlinných prípravkov a liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a plodnosť

Tento liek **sa neodporúča používať počas tehotenstva**. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi. Ak ste žena v plodnom veku, musíte počas liečby IMJUDO a minimálne počas 3 mesiacov po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi. Nie je známe, či IMJUDO prechádza do materského mlieka u ľudí. Môže vám odporučiť, aby ste počas liečby a minimálne počas 3 mesiacov po poslednej dávke nedojčili.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že IMJUDO ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak však máte vedľajšie účinky, ktoré ovplyvňujú vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať, pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov buďte opatrný.

IMJUDO má nízky obsah sodíka

IMJUDO obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej dávke, teda v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

IMJUDO obsahuje polysorbát

Tento liek obsahuje 0,3 mg polysorbátu 80 v každej 1,25 ml injekčnej liekovke alebo 3 mg polysorbátu 80 v každej 15 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,2 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako sa IMJUDO podáva

IMJUDO vám podajú v nemocnici alebo klinike pod dohľadom skúseného lekára. Lekár vám IMJUDO podá pomocou infúzie (po kvapkách) do žily počas približne 1 hodiny.

Na liečbu rakoviny pečene sa podáva v kombinácii s durvalumabom.

Odporúčaná dávka

- Ak je vaša telesná hmotnosť 40 kg alebo viac, dávka je 300 mg ako jedna jednorazová dávka.
- Ak je vaša telesná hmotnosť menej ako 40 kg, dávka je 4 mg na kg vašej telesnej hmotnosti.

Keď sa IMJUDO podáva v kombinácii s durvalumabom na liečbu rakoviny pečene, najprv vám podajú IMJUDO a následne durvalumab.

Na liečbu rakoviny pľúc sa podáva v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou.

Odporúčaná dávka

- Ak je vaša telesná hmotnosť 34 kg alebo viac, dávka je 75 mg každé 3 týždne.
- Ak je vaša telesná hmotnosť menej ako 34 kg, dávka bude 1 mg na kg vašej telesnej hmotnosti každé 3 týždne.

Zvyčajne dostanete celkovo 5 dávok IMJUDA. Prvé 4 dávky sa podávajú v 1., 4., 7. a 10. týždni. Piata dávka sa zvyčajne podáva o 6 týždňov neskôr, v 16. týždni. Váš lekár rozhodne, koľko terapií potrebujete.

Keď sa IMJUDO podáva v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou, najprv vám podajú IMJUDO, potom durvalumab a následne chemoterapiu.

Ak vynecháte návštevu lekára

Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku tohto lieku. Ak vynecháte návštevu lekára, **okamžite kontaktujte svojho lekára**, aby ste si dohodli náhradný termín návštevy.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa vašej liečby, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Keď vám podajú IMJUDO, môžu sa u vás objaviť niektoré závažné vedľajšie účinky. Podrobný zoznam týchto vedľajších účinkov, **pozri časť 2**.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, ktoré boli hlásené v rámci klinickej štúdie u pacientov dostávajúcich IMJUDO v kombinácii s durvalumabom, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené v rámci klinických skúšaní u pacientov dostávajúcich IMJUDO v kombinácii s durvalumabom:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- znížená funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť únavu alebo zvýšenie telesnej hmotnosti,
- kašeľ,
- hnačka,
- bolesť žalúdka,
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie pečene (zvýšená hladina aspartátaminotransferázy; zvýšená hladina alanínaminotransferázy)
- kožná vyrážka,
- svrbenie,
- horúčka,
- opuch nôh (periférny edém).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- infekcie horných dýchacích ciest,
- infekcia pľúc (pneumónia),
- ochorenie podobné chrípke,
- infekcie zubov a mäkkých tkanív úst,
- zvýšená funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť rýchly tep srdca alebo úbytok telesnej hmotnosti,
- zápal štítnej žľazy (tyreoiditída),
- znížené vylučovanie hormónov tvorených v nadobličkách, ktoré môže spôsobiť únavu,
- zápal pľúc (pneumonitída),
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie podžalúdovej žľazy,
- zápal čriev (kolitída),
- zápal podžalúdovej žľazy (pankreatitída),
- zápal pečene (hepatitída),
- zápal kože,

- nočné potenie,
- svalová bolesť (myalgia),
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie obličiek (zvýšená hladina kreatinínu v krvi),
- bolesť pri močení (dyzúria),
- reakcia na infúziu lieku, ktorá môže vyvolať horúčku alebo začervenanie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- hubová infekcia v ústach,
- nízky počet krvných doštičiek s príznakmi nadmerného krvácania a podliatin (imunitná trombocytopenia),
- znížená funkcia podmozgovej žľazy; zápal podmozgovej žľazy,
- cukrovka 1. typu,
- stav, keď svaly zoslabnú a dochádza k rýchlej svalovej únave (myasténia gravis),
- zápal blán obklopujúcich miechu a mozog (meningitída),
- zápal srdca (myokarditída),
- zachrípnutý hlas (dysfónia),
- tvorba jaziev v pľúcnom tkanive,
- tvorba pľuzgierov na koži,
- zápal svalov (myozitída),
- zápal svalov a ciev,
- zápal obličiek (nefritída), ktorý u vás môže znížiť množstvo moču,
- zápal kĺbov (imunitne podmienená artritída),
- zápal svalov spôsobujúci bolesť alebo stuhnutosť (reumatická polymyalgia).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- močová úplavica (diabetes insipidus),
- zápal oka (uveitída),
- zápal mozgu (encefalitída),
- zápal nervov (Guillainov-Barrého syndróm),
- prederavenie čreva (intestinálna perforácia),
- celiakia (charakterizovaná príznakmi ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu),
- zápal močového mechúra (cystitída). Medzi prejavy a príznaky môže patriť časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha.

Ďalšie vedľajšie účinky hlásené s častosťou „neznáme“ (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- zápal časti miechy (transverzná myelitída),
- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (exokrinná pankreatická nedostatočnosť).

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené v rámci klinických skúšaní u pacientov dostávajúcich IMJUDO v kombinácii s durvalumabom a chemoterapiou na báze platiny:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- infekcia horných dýchacích ciest,
- infekcia pľúc (pneumónia),
- nízky počet červených krviniek,
- nízky počet bielych krviniek,
- nízky počet krvných doštičiek,
- znížená funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť únavu alebo zvýšenie telesnej hmotnosti,
- znížená chuť do jedla,
- kašeľ,
- nevoľnosť,
- hnačka,
- vracanie,

- záпча,
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie pečene (zvýšená hladina aspartátaminotransferázy; zvýšená hladina alanínaminotransferázy),
- vypadávanie vlasov,
- kožná vyrážka
- svrbenie,
- bolesť kĺbov (artralgia),
- pocit únavy alebo slabosti,
- horúčka.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- ochorenie podobné chrípke,
- plesňová infekcia v ústach,
- nízky počet bielych krviniek s prejavmi horúčky,
- nízky počet červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek (pancytopénia),
- zvýšená funkcia štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť rýchly tep srdca alebo úbytok telesnej hmotnosti,
- znížené vylučovanie hormónov tvorených v nadobličkách, ktoré môže spôsobiť únavu,
- znížená funkcia podmozgovej žľazy; zápal podmozgovej žľazy,
- zápal štítnej žľazy (tyreoiditída),
- zápal nervov spôsobujúci necitlivosť, slabosť, mravčenie alebo pálivú bolesť rúk a nôh (periférna neuropatia),
- zápal pľúc (pneumonitída),
- zachrípnutý hlas (dysfónia),
- zápal úst alebo pier,
- neobvyklé výsledky vyšetrenia funkcie podžalúdkovej žľazy
- bolesť žalúdka,
- zápal čriev (kolitída),
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída),
- zápal pečene, ktorý môže spôsobiť nevoľnosť alebo menší pocit hladu (hepatitída),
- svalová bolesť (myalgia),
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie obličiek (zvýšená hladina kreatinínu v krvi),
- bolesť pri močení (dyzúria),
- opuch nôh (periférny edém),
- reakcia na infúziu lieku, ktorá môže spôsobiť horúčku alebo sčervenanie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- infekcie zubov a mäkkých tkanív úst,
- nízky počet krvných doštičiek s prejavmi nadmerného krvácania a tvorba podliatin (imunitná trombocytopenia),
- močová úplavica (diabetes insipidus),
- cukrovka (diabetes mellitus) 1. typu,
- zápal mozgu (encefalitída),
- zápal srdca (myokarditída),
- tvorba jaziev v pľúcnom tkanive,
- tvorba pľuzgierov na koži,
- nočné potenie,
- zápal kože,
- zápal svalov (myozitída),
- zápal svalov a ciev,
- zápal obličiek (nefritída), ktorý môže znížiť množstvo moču,
- zápal močového mechúra (cystitída). Medzi prejavy a príznaky môže patriť časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha,
- zápal oka (uveitída),

- zápal kĺbov (imunitne podmienená artritída).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- stav, keď svaly zoslabnú a dochádza k rýchlej svalovej únave (myasténia gravis),
- zápal nervov (Guillainov-Barrého syndróm),
- zápal blán obklopujúcich miechu a mozog (meningitída),
- prederavenie čreva (intestinálna perforácia),
- celiakia (charakterizovaná príznakmi ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu).

Ďalšie vedľajšie účinky hlásené s neznámou frekvenciou (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- zápal časti miechy (transverzná myelitída),
- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (exokrinná pankreatická nedostatočnosť),
- zápal svalov spôsobujúci bolesť alebo stuhnutosť (reumatická polymyalgia).

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, **obráťte sa na svojho lekára.** To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať IMJUDO

IMJUDO vám podajú v nemocnici alebo klinike a za jeho uchovávanie bude zodpovedný zdravotnícky pracovník.

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte, ak je liek zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje viditeľné častice.

Neuchováajte akýkoľvek nepoužitý podiel infúzneho roztoku na opätovné použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo IMJUDO obsahuje

Liečivo je tremelimumab.

Každý ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 20 mg tremelimumabu.

Jedna injekčná liekovka obsahuje buď 300 mg tremelimumabu v 15 ml koncentrátu alebo 25 mg tremelimumabu v 1,25 ml koncentrátu.

Ďalšie zložky sú: histidín, monohydrát histidínium-chloridu, dihydrát trehalózy, dihydrát edetanu disodného (pozri časť 2 „IMJUDO má nízky obsah sodíka“), polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako vyzerá IMJUDO a obsah balenia

IMJUDO koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát) je číry až slabo opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok bez konzervačných látok a bez viditeľných častíc.

Je dostupný v baleniach obsahujúcich buď 1 sklenenú injekčnú liekovku s 1,25 ml koncentrátu alebo 1 sklenenú injekčnú liekovku s 15 ml koncentrátu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava a podávanie infúzie

- Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť tuhých častíc a zmenu sfarbenia. Koncentrát je číry až opalescenný, bezfarebný až svetložltý roztok bez viditeľných častíc. Injekčnú liekovku vyraďte, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo spozorujete viditeľné častice.
- Injekčnú liekovku nepretrepávajte.
- Z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) odoberte požadovaný objem a preneste ho do intravenózneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/ml (5 %) tak, aby ste pripravili zriedený roztok s konečnou koncentráciou v rozsahu 0,1 až 10 mg/ml. Zriedený roztok premiešajte opatrným prevrátením.
- Liek použite okamžite po zriedení. Zriedený roztok sa nesmie uchovávať v mrazničke. Ak sa nepoužije okamžite, celkový čas od prepichnutia injekčnej liekovky do začiatku podávania nemá presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 12 hodín pri izbovej teplote (až do

25 °C). Ak sa intravenózne vak uchovával v chladničke, pred použitím sa musí nechať dosiahnuť izbovú teplotu. Infúzne roztoky podajte intravenózne počas 1 hodiny s použitím sterilného, proteíny málo viažuceho, in-line filtra s veľkosťou pórov 0,2 alebo 0,22 mikrometrov.

- Nepodávajte súbežne iné lieky cez rovnakú infúznú súpravu.
- IMJUDO sa dodáva v jednodávkovej injekčnej liekovke. Zlikvidujte akýkoľvek nepoužitý podiel, ktorý zostal v injekčnej liekovke.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicke aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre tremelimumab, dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o reumatickej polymyalgii považuje výbor PRAC kauzálny vzťah medzi tremelimumabom a reumatickou polymyalgiou za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich tremelimumab sa majú zodpovedajúcim spôsobom doplniť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre durvalumab je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) tremelimumab je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).