

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg tremelimumaba.

Ena viala z 1,25 ml koncentrata vsebuje 25 mg tremelimumaba.

Ena viala s 15 ml koncentrata vsebuje 300 mg tremelimumaba.

Tremelimumab je humani imunoglobulin G2 usmerjen proti citotoksičnemu T-limfocitnemu antigenu 4 (CTLA-4), IgG2a monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah mišjega mieloma s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina brez (ali skoraj brez) vidnih delcev. Raztopina ima pH približno 5,5 in osmolalnost približno 285 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo IMJUDO je v kombinaciji z durvalumabom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z napredujočim ali neresektabilnim karcinomom jetrnih celic (hepatocelularnim karcinomom – HCK).

Zdravilo IMJUDO je v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč (non-small cell lung cancer – NSCLC) brez senzibilizirajočih mutacij EGFR ali pozitivnih mutacij ALK.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila IMJUDO prikazuje preglednica 1. Zdravilo IMJUDO se daje v 1-urni intravenski infuziji.

Če se zdravilo IMJUDO daje v kombinaciji z drugimi zdravili, morate za dodatne informacije gledati tudi povzetek glavnih značilnosti (SmPC) teh zdravil.

Preglednica 1. Priporočeni odmerki zdravila IMJUDO

Indikacija	Priporočeno odmerjanje zdravila IMJUDO	Trajanje zdravljenja
HCK, ki je napredoval ali je neresektabilen	300 mg zdravila IMJUDO ^a v enkratnem odmerku v kombinaciji s 1500 mg durvalumaba ^a 1. dan 1. cikla, nato monoterapija z durvalumabom na 4 tedne.	Do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov.
Metastatski NSCLC	<u>Med kemoterapijo s platino:</u> 75 mg^b v kombinaciji s 1500 mg durvalumaba in kemoterapijo na osnovi platine na 3 tedne (21 dni) 4 cikle (12 tednov). <u>Po kemoterapiji s platino:</u> 1500 mg durvalumaba na 4 tedne in vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom^c na podlagi histologije na 4 tedne. Peti odmerek 75 mg zdravila IMJUDO^{d,e} je treba dati 16. teden, obenem s 6. odmerkom durvalumaba.	Do največ 5 odmerkov. V primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti lahko bolniki dobijo manj kot pet odmerkov zdravila IMJUDO v kombinaciji s 1500 mg durvalumaba in kemoterapijo na osnovi platine.

^a Odmerek zdravila IMJUDO je treba bolnikom s HCK in telesno maso 40 kg ali manj določiti glede na telesno maso, in sicer 4 mg/kg zdravila IMJUDO, dokler ni telesna masa večja od 40 kg. Odmerek durvalumaba je treba bolnikom s telesno maso 30 kg ali manj določiti glede na telesno maso, in sicer 20 mg/kg durvalumaba, dokler ni telesna masa večja od 30 kg.

^b Odmerek zdravila IMJUDO je treba bolnikom z metastatskim NSCLC in telesno maso 34 kg ali manj določiti glede na telesno maso, in sicer 1 mg/kg zdravila IMJUDO, dokler se jim telesna masa ne poveča nad 34 kg. Odmerek durvalumaba je treba bolnikom s telesno maso 30 kg ali manj določiti glede na telesno maso, in sicer 20 mg/kg durvalumaba, dokler se jim telesna masa ne poveča nad 30 kg.

^c Pri bolnikih z neploščatoceličnimi tumorji, ki so med obdobjem kemoterapije na osnovi platine prejeli pemetreksed in karboplatin/cisplatin, pride v poštev vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom.

^d V primeru zapoznitve odmerka/odmerkov je mogoče peti odmerek zdravila IMJUDO dati po 16. tednu, obenem z durvalumabom.

^e Če bolniki prejmejo manj kot 4 cikle kemoterapije na osnovi platine, je treba preostale cikle zdravila IMJUDO (do skupno 5) poleg durvalumaba dati v fazi po kemoterapiji na osnovi platine.

Med zdravljenjem z zdravilom IMJUDO v kombinaciji z durvalumabom odmerkov ni priporočljivo povečevati ali zmanjševati. Pri posameznem bolniku se lahko glede na varnost in prenašanje pokaže potreba po odložitvi zdravljenja ali njegovem prenehanju.

Smernice za obvladovanje imunske pogojenih neželenih učinkov so opisane v preglednici 2 (glejte poglavje 4.4 za dodatna priporočila za obvladovanje, spremljane in vrednotenje). Glejte tudi SmPC za durvalumab.

Preglednica 2. Prilagoditve zdravljenja za zdravilo IMJUDO v kombinaciji z durvalumabom

Neželeni učinki	Izrazitost ^a	Prilagoditev zdravljenja
Imunsko pogojeni pnevmonitis/intersticijska bolezen pljuč	2. stopnja	Odložite uporabo odmerka ^b
	3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni hepatitis	ALT ali AST $> 3 - \leq 5 \times$ ZNM ali celokupni bilirubin $> 1,5 - \leq 3 \times$ ZNM	Odložite uporabo odmerka ^b
	ALT ali AST $> 5 - \leq 10 \times$ ZNM	Odložite uporabo durvalumaba in trajno prenehajte uporabljati zdravilo IMJUDO (kjer je to ustrezno)
	Sočasno ALT ali AST $> 3 \times$ ZNM in celokupni bilirubin $> 2 \times$ ZNM ^c	Trajno prenehajte uporabljati
	ALT ali AST $> 10 \times$ ZNM ali celokupni bilirubin $> 3 \times$ ZNM	
Imunsko pogojeni hepatitis pri HCK (ali prizadetost jeter s sekundarnim tumorjem ter nenormalne izhodiščne vrednosti) ^d	ALT ali AST $> 2,5 -$ $\leq 5 \times$ IZV in $\leq 20 \times$ ZNM	Odložite uporabo odmerka ^b
	ALT ali AST $> 5 - 7 \times$ IZV in $\leq 20 \times$ ZNM ali sočasno ALT ali AST $2,5 - 5 \times$ IZV in $\leq 20 \times$ ZNM in celokupni bilirubin $> 1,5 - < 2 \times$ ZNM ^c	Odložite uporabo durvalumaba in trajno prenehajte uporabljati zdravilo IMJUDO (kjer je to ustrezno)
	ALT ali AST $> 7 \times$ IZV ali $> 20 \times$ ZNM kar od tega se pojavi prej ali bilirubin $> 3 \times$ ZNM	Trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni kolitis ali driska	2. stopnja	Odložite uporabo odmerka ^b
	3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati ^e
Perforacija črevesja	KATERE KOLI stopnje	Trajno prenehajte uporabljati

Neželeni učinki	Izrazitost ^a	Prilagoditev zdravljenja
Imunsko pogojeni hipertiroidizem, tiroiditis	2.-4. stopnja	Odložite uporabo odmerka, dokler stanje ni klinično stabilno
Imunsko pogojeni hipotiroidizem	2.-4. stopnja	Brez sprememb
Imunsko pogojena nadledvična insuficienca, hipofizitis/hipopituitarizem	2.-4. stopnja	Odložite uporabo odmerka, dokler stanje ni klinično stabilno
Imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1	2.-4. stopnja	Brez sprememb
Imunsko pogojeni nefritis	2. stopnja s kreatininom v serumu > 1,5-3 x (ZNM ali izhodiščna vrednost)	Odložite uporabo odmerka ^b
	3. stopnja s kreatininom v serumu > 3 x izhodiščna vrednost ali > 3-6 x ZNM; 4. stopnja s kreatininom v serumu > 6 x ZNM	Trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni izpuščaj ali dermatitis (vključno s pemfigoidom)	2. stopnja > 1 teden ali 3. stopnja	Odložite uporabo odmerka ^b
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni miokarditis	2.-4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni miozitis/polimiozitis/rabdomioliza	2. ali 3. stopnja	Odložite uporabo odmerka ^{b,f}
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati
Z infundiranjem povezane reakcije	1. ali 2. stopnja	Infundiranje prekinite ali upočasnite hitrost infundiranja
	3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati

Neželeni učinki	Izrazitost ^a	Prilagoditev zdravljenja
Imunsko pogojena miastenija gravis	2.-4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni transverzni mielit	Katere koli stopnje	Trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni meningitis	2. stopnja	Odložite uporabo odmerka ^b
	3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni encefalitis	2.-4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati
Imunsko pogojeni Guillain-Barréjev sindrom	2.-4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati
Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki ^g	2. ali 3. stopnja	Odložite uporabo odmerka ^b
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati
Ne imunsko pogojeni neželeni učinki	2. in 3. stopnja	Odložite uporabo odmerka do zmanjšanja na ≤ 1 . stopnjo ali vrnitev na izhodišče
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati ^h

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events, verzija 4.03. ALT = alanin-aminotransferaza, AST = aspartat-aminotransferaza, IZV = izhodiščna vrednost, ZNM = zgornja normalna meja.

^b Po odložitvi uporabe je mogoče zdravilo IMJUDO in/ali durvalumab znova začeti uporabljati v 12 tednih, če se neželeni učinki izboljšajo na ≤ 1 . stopnjo in je odmerek kortikosteroida zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona ali ekvivalenta na dan. V primeru ponovnih neželenih učinkov 3. stopnje je treba zdravljenje z zdravilom IMJUDO in durvalumabom trajno prenehati, kot pride v poštev.

^c Pri bolnikih, ki imajo kakšen drug vzrok, upoštevajte priporočila za zvišanje AST ali ALT brez sočasnega zvišanja bilirubina.

^d Če sta AST in ALT pri bolnikih s prizadetostjo jeter izhodiščno manjša ali enaka ZNM, odložite uporabo durvalumaba ali durvalumab trajno prenehajte uporabljati v skladu s priporočili za hepatitis brez prizadetosti jeter.

^e Pri 3. stopnji trajno prenehajte uporabljati zdravilo IMJUDO; zdravljenje z durvalumabom pa lahko nadaljujete, potem ko dogodek izzveni.

^f Če se neželeni učinek v 30. dneh ne zmanjša na ≤ 1 . stopnjo ali če ima bolnik znake respiracijske insuficience, trajno prenehajte uporabljati zdravilo IMJUDO in durvalumab.

^g Vključuje imunsko trombocitopenijo, pankreatitis, neinfekcijski cistitis, imunsko pogojeni artritis, uveitis in revmatično polimialgijo.

^h Z izjemo laboratorijskih nepravilnosti 4. stopnje, pri katerih se je treba o prenehanju zdravljenja odločiti na podlagi spremljajočih kliničnih znakov/simptomov in klinične presoje.

Posebne populacije

Starejše osebe

Starejšim bolnikom (starim ≥ 65 let) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Podatkov o bolnikih, z metastatskim NSCLC, starih 75 let ali več, je malo (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka zdravila IMJUDO ni treba prilagoditi. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic je premalo, da bi lahko sklepali o tej populaciji (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka zdravila IMJUDO ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravilo IMJUDO ni raziskano (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila IMJUDO za HCK in NSCLC pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo. Izven odobrenih indikacij so zdravilo IMJUDO v kombinaciji z durvalumabom proučevali pri otrocih, starih od 1 do 17 let, z nevroblastomom, solidnim tumorjem in sarkomom, vendar rezultati študije niso omogočili zaključka, da koristi takšne uporabe odtehtajo tveganja. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Zdravilo IMJUDO je namenjeno za intravensko uporabo, apliciramo ga v obliki 1-urne intravenske infuzije, po razredčenju (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Zdravilo IMJUDO v kombinaciji z durvalumabom

Če je zdravilo IMJUDO uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom, je pri napredovalem ali neresektabilnem HCK treba zdravilo IMJUDO dati kot ločeno intravensko infuzijo pred durvalumabom na isti dan. Za informacije o uporabi durvalumaba glejte povzetek glavnih značilnosti za durvalumab.

Zdravilo IMJUDO v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine

Če je zdravilo IMJUDO uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine, je pri NSCLC treba najprej dati zdravilo IMJUDO, potem durvalumab in nato kemoterapijo na osnovi platine na dan odmerjanja.

Kadar je zdravilo IMJUDO uporabljeno kot peti odmerek v kombinaciji z durvalumabom in vzdrževalnim zdravljenjem s pemetreksedom 16. teden, je treba najprej dati zdravilo IMJUDO, potem durvalumab in nato vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom na dan odmerjanja.

Zdravilo IMJUDO, durvalumab in kemoterapija na osnovi platine se dajejo v ločenih intravenskih infuzijah. Zdravilo IMJUDO in durvalumab se oba dajeta po 1 uro. Za informacije o dajanju kemoterapije na osnovi platine glejte povzetek glavnih značilnosti zadevnega zdravila. Za informacije o dajanju pemetrekseda glejte povzetek glavnih značilnosti pemetrekseda. Za vsako infuzijo je treba uporabiti ločene infuzijske vreče in filtre.

V 1. ciklu mora zdravilo IMJUDO slediti durvalumab; njegovo dajanje se začne približno 1 uro (in največ 2 uri) po koncu infundiranja zdravila IMJUDO. Infundiranje kemoterapije na osnovi platine se mora začeti približno 1 uro (in največ 2 uri) po koncu infundiranja durvalumaba. Če med 1. ciklom ni klinično pomembnih težav, je mogoče po zdravnikovi presoji naslednje cikle durvalumaba dati takoj

po zdravlilu IMJUDO, čas med koncem infundiranja durvalumaba in začetkom kemoterapije pa je mogoče skrajšati na 30 minut.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za priporočene spremembe zdravljenja glejte preglednico 2 v poglavju 4.2. Za domnevne imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti ustrezno ovrednotenje za potrditev etiologije ali izključitev drugih etiologij. Glede na resnost neželenega učinka je treba uporabo zdravila IMJUDO v kombinaciji z durvalumabom prekiniti in začeti z uporabo kortikosteroidov. Po izboljšanju na ≤ 1 . stopnjo, je treba začeti z zmanjševanjem kortikosteroida in ga zmanjševati v obdobju vsaj 1 meseca. Če pride do poslabšanja ali pa če ni izboljšanja, je treba razmisliti o povečanju odmerka kortikosteroidov in/ali o dodatni uporabi sistemskih imunosupresivov.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom ali z durvalumabom in kemoterapijo, sta se pojavila imunsko pogojeni pnevmonitis ali intersticijska bolezen pljuč, opredeljena s potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne druge etiologije (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa. Sum na pnevmonitis je treba potrditi z radiografskim slikanjem, izključiti je treba druge infekcijske in z boleznijo povezane etiologije ter ga obravnavati v skladu s priporočili v poglavju 4.2. Pri dogodkih 2. stopnje je treba uvesti začetni odmerek 1 – 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka. Pri dogodkih 3. ali 4. stopnje je treba uvesti začetni odmerek 2 - 4 mg/kg/dan metilprednizolona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka.

Imunsko pogojeni hepatitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom ali z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojeni hepatitis, opredeljen s potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne druge etiologije (glejte poglavje 4.8). Spremljajte ravni alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze, celokupnega bilirubina in alkalne fosfataze pred začetkom zdravljenja in pred vsako nadaljnjo infuzijo. Dodatno spremljanje pride v poštev na podlagi klinične ocene. Imunsko pogojeni hepatitis je treba obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Za vse stopnje je treba kortikosteroide dajati z začetnim odmerkom 1 -2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka.

Imunsko pogojeni kolitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom ali z durvalumabom in kemoterapijo, sta se pojavila imunsko pogojeni kolitis ali driska, opredeljena s potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne druge etiologije (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom, so poročali o perforaciji črevesja in perforaciji debelega črevesa. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa/driske in perforacije črevesja ter jih obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Za 2. - 4. stopnjo je treba kortikosteroide dajati v začetnem odmerku 1 – 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu nato sledi zmanjševanje odmerka. Takoj se posvetujte s kirurgom, če sumite na perforacijo črevesja KATERE KOLI stopnje.

Imunsko pogojene endokrinopatije

Imunsko pogojeni hipotiroidizem, hipertiroidizem in tiroiditis

Pri bolnikih, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom ali z durvalumabom in kemoterapijo, so se pojavili hipotiroidizem, hipertiroidizem in tiroiditis; hipertiroidizmu lahko sledi hipotiroidizem (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede nenormalnih izvidov preiskav delovanja ščitnice, in sicer pred zdravljenjem, redno med zdravljenjem ter kot je potrebno glede na klinično oceno. Imunsko pogojeni hipotiroidizem, hipertiroidizem in tiroiditis je treba obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Pri imunsko pogojenem hipotiroidizmu začnite z nadomeščanjem ščitničnega hormona, kot je klinično indicirano za stopnje 2 - 4. Pri imunsko pogojenem hipertiroidizmu/tiroiditisu je mogoče izvajati simptomatsko zdravljenje za stopnje 2 - 4.

Imunsko pogojena nadledvična insuficienca

Pri bolnikih, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom ali z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavila imunsko pogojena nadledvična insuficienca (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov nadledvične insuficience. V primeru simptomatske nadledvične insuficience je treba bolnike obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Kortikosteroide je treba dajati z začetnim odmerkom 1 - 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka in nadomestno hormonsko zdravljenje, kot je klinično indicirano za stopnje 2 - 4.

Imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1

Pri bolnikih, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom ali z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavila imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1 (glejte poglavje 4.8); ta se lahko najprej pokaže z diabetično ketoacidozo, ki je lahko smrtna, če ni odkrita zgodaj. Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov sladkorne bolezni tipa 1. V primeru simptomatske sladkorne bolezni tipa 1 je treba bolnike obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Zdravljenje z insulinom se lahko začne, kot je klinično indicirano za stopnje 2 - 4.

Imunsko pogojeni hipofizitis/hipopituitarizem

Pri bolnikih, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom ali z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojeni hipofizitis ali hipopituitarizem (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov hipofizitisa ali hipopituitarizma. V primeru simptomatskega hipofizitisa ali hipopituitarizma je treba bolnike obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Kortikosteroide je treba dati z začetnim odmerkom 1 - 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka in nadomestno hormonsko zdravljenje, kot je klinično indicirano za stopnje 2 - 4.

Imunsko pogojeni nefritis

Pri bolnikih, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom ali z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojeni nefritis, opredeljen s potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne druge etiologije (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba pred zdravljenjem in redno med zdravljenjem spremljati glede nenormalnih izvidov delovanja ledvic ter jih obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Za stopnje 2 - 4 je treba kortikosteroide dajati z začetnim odmerkom 1 - 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka.

Imunsko pogojeni izpuščaj

Pri bolnikih, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom ali z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojen izpuščaj ali dermatitis (vključno s pemfigoidom),

opredeljen s potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne druge etiologije (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci PD-1 in CTLA-4, so poročali o primerih Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov izpuščaja ali dermatitisa in jih obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Za stopnjo 2, ki traja več kot 1 teden ali stopnje 3 in 4 je treba kortikosteroide dajati z začetnim odmerkom 1 – 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka.

Imunsko pogojeni miokarditis

Pri bolnikih, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom ali z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojeni miokarditis, ki je lahko smrten (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov imunske pogojenega miokarditisa in jih obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Za stopnje 2 – 4 je treba kortikosteroide dajati z začetnim odmerkom 2 - 4 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka. Če kljub kortikosteroidom v 2 do 3 dneh ni izboljšanja, nemudoma začnite dodatno imunosupresivno zdravljenje. Po izboljšanju (stopnja 0) je treba začeti z zmanjševanjem kortikosteroidov in nadaljevati vsaj 1 mesec.

Imunsko pogojeni pankreatitis

Pri bolnikih, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojeni pankreatitis (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov imunske pogojenega pankreatitisa in jih obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki

Glede na mehanizem delovanja tremelimumaba v kombinaciji z durvalumabom se lahko pojavijo še drugi potencialno imunsko pogojeni neželeni učinki. Pri bolnikih, zdravljenih z tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom ali z durvalumabom in kemoterapijo, so opazili naslednje imunsko pogojene neželene učinke: miastenijo gravis, transverzni mielit, miozitis, polimiozitis, rabdomiolizo, meningitis, encefalitis, Guillain-Barréjev sindrom, imunsko trombocitopenijo, neinfekcijski cistitis, imunsko pogojeni artritis, uveitis in revmatično polimialgijo (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov in jih obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Za stopnje 2 – 4 je treba kortikosteroide dajati z začetnim odmerkom 1 – 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi zmanjševanje odmerka.

Z infundiranjem povezane reakcije

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov z infundiranjem povezanih reakcij. Pri bolnikih, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom, so poročali o hudih z infundiranjem povezanih reakcijah (glejte poglavje 4.8). Z infundiranjem povezane reakcije je treba obravnavati, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Pri stopnjah resnosti 1 ali 2 se lahko razmisli o predhodnem zdravljenju za preprečevanje kasnejših z infundiranjem povezanih reakcij. Pri 3. ali 4. stopnji obvladajte hude z infundiranjem povezane reakcije, v skladu z institucionalnim standardom, ustreznimi priporočili klinične prakse in/ali družbenimi smernicami.

Za bolezen specifični previdnostni ukrepi

Metastatski NSCLC

Za starejše bolnike (≥ 75 let), zdravljene s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine, je podatkov malo (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Pri vsakem bolniku je treba individualno skrbno razmisliti o možnih koristih in tveganjih te sheme.

Bolniki, ki niso bili vključeni v klinične študije

Napreovali ali neresekabilni HCK

V klinične študije niso bili vključeni bolniki, ki so imeli kaj od naslednjega: oceno Child-Pugh B ali C, trombozo glavne portalne vene, presaditev jeter, neurejeno hipertenzijo, metastaze v možganih ali anamnezo metastaz v možganih, kompresijo hrbtne možga, sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in C, aktivno ali predhodno dokumentirano gastrointestinalno krvavitev v preteklih 12 mesecih, ascites, ki je v preteklih 6 mesecih zahteval nefarmakološko ukrepanje, jetrno encefalopatijo v 12 mesecih pred začetkom zdravljenja oziroma aktivno ali predhodno dokumentirano avtoimunske ali vnetne bolezni. Ker podatkov o teh skupinah bolnikov ni, je treba tremelimumab pri takšnih bolnikih uporabljati previdno ter po skrbni oceni možnih koristi in tveganj za vsakega posameznega bolnika.

Metastatski NSCLC

V klinične študije niso bili vključeni bolniki, ki so imeli kaj od naslednjega: aktivno ali predhodno dokumentirano avtoimunske bolezni, aktivne in/ali nezdravljene metastaze v možganih, anamnezo imunske pomanjkljivosti, uporabo sistemskih imunosupresivov v 14 dneh pred začetkom uporabe tremelimumaba ali durvalumaba, razen fiziološkega odmerka sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan prednizona ali ekvivalenta), neobvladano sočasno bolezen, aktivno tuberkulozo ali okužbo s hepatitisom B ali C ali HIV ter bolniki, ki so v 30 dneh pred začetkom zdravljenja s tremelimumabom ali durvalumabom prejeli živo oslajeno cepivo. Ker podatkov o teh skupinah bolnikov ni, je treba tremelimumab pri takšnih bolnikih uporabljati previdno in po skrbni presoji možnih koristi in tveganj za vsakega posameznega bolnika.

Vsebnost natrija

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sistemski kortikosteroidi oziroma imunosupresivi lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost tremelimumaba, zato jih pred uvedbo tremelimumaba ni priporočljivo uporabljati; izjema so fiziološki odmerki sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan prednizona ali ekvivalenta). Vendar pa se kortikosteroide ali druge imunosupresive lahko uporabi po uvedbi tremelimumaba za zdravljenje imunske pomanjkljivosti neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Formalnih farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravil s tremelimumabom niso izvedli. Ker sta glavni poti odstranjevanja tremelimumaba katabolizem beljakovin prek retikuloendotelijskega sistema ali tarčno posredovana razgradnja, presnovnih medsebojnih delovanj z zdravili ni pričakovati. Farmakokinetično medsebojno delovanje zdravil s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine so ocenili v študiji POSEIDON. Med sočasnim zdravljenjem niso ugotovili nobenih klinično pomembnih medsebojnih delovanj med tremelimumabom, durvalumabom, nab-paklitakselom, gemcitabinom, pemetreksedom, karboplatinom ali cisplatinom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s tremelimumabom in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku tremelimumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi tremelimumaba pri nosečnicah ni. Glede na mehanizem delovanja in prenos humanega IgG2 skozi placento, lahko tremelimumab vpliva na ohranitev nosečnosti in bi v primeru uporabe pri nosečnici lahko škodoval plodu. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede vpliva na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zdravila IMJUDO ni

priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku.

Dojenje

O prisotnosti tremelimumaba v materinem mleku pri človeku, o njegovi absorpciji in vplivih na dojenega dojenčka ali o vplivih na nastajanje mleka ni podatkov. Znano je, da se humani IgG2 izločajo v materino mleko. Tveganje za nerojenega otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom IMJUDO je treba dojenje prekiniti, bolnica pa še vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku ne sme dojiti.

Plodnost

Podatkov o možnih vplivih tremelimumaba na plodnost pri človeku ali živalih ni. So pa v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov opazili infiltracijo mononuklearnih celic v prostato in maternico (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen teh izsledkov za plodnost ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tremelimumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Zdravilo IMJUDO v kombinaciji z durvalumabom

Izsledki o varnosti 300 mg tremelimumaba v enkratnem odmerku v kombinaciji z durvalumabom temeljijo na združenih podatkih 462 bolnikov s HCK ("skupina s HCK") iz študije HIMALAYA in še ene študije pri bolnikih s HCK, Študije 22. Najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) so bili izpuščaj (32,5 %), srbenje (25,5 %), driska (25,3 %), bolečine v trebuhu (19,7 %), zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza (18,0 %), zvišana telesna temperatura (13,9 %), hipotiroidizem (13,0 %), kašelj/produktiven kašelj (10,8 %) in periferni edemi (10,4 %) (glej preglednico 3).

Najpogostejši (> 3%) hudi neželeni učinki (≥ 3 . stopnje po NCI CTCAE) so bili zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza (8,9 %), zvišana lipaza (7,1 %), zvišana amilaza (4,3 %) in driska (3,9 %).

Najpogostejši (> 2%) resni neželeni učinki so bili kolitis (2,6 %), driska (2,4 %) in pljučnica (2,2 %).

Pogostnost prenehanj zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila 6,5 %. Neželena učinka, ki sta najpogosteje povzročila prenehanje zdravljenja, sta bila hepatitis (1,5 %) in zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza (1,3 %).

Zdravilo IMJUDO v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo

Informacije o varnosti tremelimumaba, uporabljenega v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, temeljijo na podatkih 330 bolnikov z metastatskim NSCLC. Najpogostejši (> 10 %) neželeni učinki so bili anemija (49,7 %), navzea (41,5 %), nevtropenija (41,2 %), utrujenost (36,1 %), zmanjšan apetit (28,2 %), izpuščaj (25,8 %), trombocitopenija (24,5 %), driska (21,5 %), levkopenija (19,4 %), zaprtje (19,1 %), bruhanje (18,2 %), zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza (17,6 %), zvišana telesna temperatura (16,1 %), okužbe zgornjih dihal (15,5 %), pljučnica (14,8 %), hipotiroidizem (13,3%), artralgijska (12,4 %), kašelj/produktivni kašelj (12,1 %) in srbenje (10,9 %).

Najpogostejši (> 3 %) hudi neželeni učinki (≥ 3 . stopnje po NCI CTCAE) so bili nevtropenija (23,9 %), anemija (20,6 %), pljučnica (9,4 %), trombocitopenija (8,2 %), levkopenija (5,5 %), utrujenost (5,2 %), zvišana lipaza (3,9 %) in zvišana amilaza (3,6 %).

Najpogostejši (> 2 %) resni neželeni učinki so bili pljučnica (11,5 %), anemija (5,5 %), trombocitopenija (3 %), kolitis (2,4 %), driska (2,4 %), zvišana telesna temperatura (2,4 %) in febrilna nevtropenija (2,1 %).

Zaradi neželenih učinkov so tremelimumab prenehali uporabljati pri 4,5 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka, ki sta povzročila prenehanje zdravljenja, sta bila pljučnica (1,2 %) in kolitis (0,9 %).

Zaradi neželenih učinkov so uporabo tremelimumaba začasno prekinili pri 40,6 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili začasno prekinitve uporabe, so bili nevtropenija (13,6 %), trombocitopenija (5,8 %), levkopenija (4,5 %), driska (3,0 %), pljučnica (2,7 %), zvišana aspartat-aminotransferaza/zvišana alanin-aminotransferaza (2,4 %), utrujenost (2,4 %), zvišana lipaza (2,4 %), kolitis (2,1 %), hepatitis (2,1 %) in izpuščaj (2,1 %).

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 3 prikazuje (če ni navedeno drugače) pojavnost neželenih učinkov (NU) v skupini 462 bolnikov s HCK, ki so prejeli 300 mg tremelimumaba v kombinaciji z durvalumabom, ter zdravilo IMJUDO v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine v študiji POSEIDON, v kateri je 330 bolnikov prejelo tremelimumab. V študiji POSEIDON so bili bolniki tremelimumabu izpostavljeni mediano 20 tednov.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA. Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti. Ustrezne kategorije pogostnosti za vsak neželeni učinek so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3. Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom

	75 mg tremelimumaba v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine			300 mg tremelimumaba v kombinaciji z durvalumabom		
	Katere koli stopnje (%)		Stopnja 3 - 4 (%)	Katere koli stopnje (%)		Stopnja 3 - 4 (%)
Infekcijske in parazitske bolezni						
Okužbe zgornjih dihal ^a	Zelo pogosti	15,5	0,6	Pogosti	8,4	0
Pljučnica ^b	Zelo pogosti	14,8	7,3	Pogosti	4,3	1,3
Gripa	Pogosti	3,3	0	Pogosti	2,2	0
Oralna kandidoza	Pogosti	2,4	0,3	Občasni	0,6	0
Zobne okužbe in okužbe ustnih mehkih tkiv ^c	Občasni	0,6	0,3	Pogosti	1,3	0
Bolezni krvi in limfatičnega sistema						
Anemija ^d	Zelo pogosti	49,7	20,6			
Nevtropenija ^{d,e}	Zelo pogosti	41,2	23,9			
Trombocitopenija ^{d,f}	Zelo pogosti	24,5	8,2			
Levkopenija ^{d,g}	Zelo pogosti	19,4	5,5			

	75 mg tremelimumaba v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine			300 mg tremelimumaba v kombinaciji z durvalumabom		
	Katere koli stopnje (%)		Stopnja 3 - 4 (%)	Katere koli stopnje (%)		Stopnja 3 - 4 (%)
Febrilna nevtropenija ^d	Pogosti	3,0	2,1			
Pancitopenija ^d	Pogosti	1,8	0,6			
Imunska trombocitopenija	Občasni	0,3	0	Občasni ^h	0,3	0
Bolezni endokrinega sistema						
Hipotiroidizem ⁱ	Zelo pogosti	13,3	0	Zelo pogosti	13,0	0
Hipertiroidizem ^j	Pogosti	6,7	0	Pogosti	9,5	0,2
Nadledvična insuficienca	Pogosti	2,1	0,6	Pogosti	1,3	0,2
Hipopituitarizem/hipofizitis	Pogosti	1,5	0,3	Občasni	0,9	0
Tiroiditis ^k	Pogosti	1,2	0	Pogosti	1,7	0
Diabetes insipidus	Občasni	0,3	0,3	Redki ^l	< 0,1	0
Sladkorna bolezen tipa 1	Občasni	0,3	0,3	Občasni ^l	0,3	< 0,1
Očesne bolezni						
Uveitis	Občasni	0,3	0	Redki ^l	< 0,1	0
Presnovne in prehranske motnje						
Zmanjšan apetit ^q	Zelo pogosti	28,2	1,5			
Bolezni živčevja						
Periferna nevropatija ^{d,m}	Pogosti	6,4	0			
Encefalitis ⁿ	Občasni	0,6	0,6	Redki ^l	< 0,1	0
Miastenija gravis	Redki ^o	< 0,1	< 0,1	Občasni	0,4	0
Guillain-Barréjev sindrom	Redki ^p	< 0,1	0	Redki ^p	< 0,1	0
Meningitis	Redki ^o	0,1	0	Občasni	0,2	0,2
Transverzni mielit ^q	Neznana	-	-	Neznana pogostnost	-	-
Srčne bolezni						
Miokarditis ^r	Občasni	0,3	0	Občasni	0,4	0
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora						
Kašelj/produktiven kašelj	Zelo pogosti	12,1	0	Zelo pogosti	10,8	0,2
Pnevmonitis ^s	Pogosti	4,2	1,2	Pogosti	2,4	0,2
Disfonija	Pogosti	2,4	0	Občasni	0,9	0
Intersticijska bolezen pljuč	Občasni	0,6	0	Občasni	0,2	0
Bolezni prebavil						
Navzea ^d	Zelo pogosti	41,5	1,8			
Driska	Zelo pogosti	21,5	1,5	Zelo pogosti	25,3	3,9
Zaprteje ^d	Zelo pogosti	19,1	0			
Bruhanje ^d	Zelo pogosti	18,2	1,2			
Stomatitis ^{d,t}	Pogosti	9,7	0			
Zvišana amilaza	Pogosti ^o	8,5	3,6	Pogosti	8,9	4,3
Bolečine v trebuhu ^u	Pogosti	7,3	0	Zelo pogosti	19,7	2,2
Zvišana lipaza	Pogosti ^o	6,4	3,9	Pogosti	10,0	7,1
Kolitis ^v	Pogosti	5,5	2,1	Pogosti	3,5	2,6

	75 mg tremelimumaba v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine			300 mg tremelimumaba v kombinaciji z durvalumabom		
	Katere koli stopnje (%)		Stopnja 3 - 4 (%)	Katere koli stopnje (%)		Stopnja 3 - 4 (%)
Pankreatitis ^w	Pogosti	2,1	0,3	Pogosti	1,3	0,6
Perforacija črevesja	Redki ^p	< 0,1	< 0,1	Redki ^p	< 0,1	< 0,1
Perforacija debelega črevesa	Občasni ^p	0,1	< 0,1	Občasni ^p	0,1	< 0,1
Celiakija	Redki ^p	0,03	0,03	Redki ^p	0,03	0,03
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						
Zvišana aspartat-aminotransferaza/ zvišana alanin-aminotransferaza ^x	Zelo pogosti	17,6	2,1	Zelo pogosti	18,0	8,9
Hepatitis ^y	Pogosti	3,9	0,9	Pogosti	5,0	1,7
Bolezni kože in podkožja						
Alopecija ^d	Zelo pogosti	10,0	0			
Izpuščaj ^z	Zelo pogosti	25,8	1,5	Zelo pogosti	32,5	3,0
Srbenje	Zelo pogosti	10,9	0	Zelo pogosti	25,5	0
Dermatitis ^{aa}	Občasni	0,6	0	Pogosti	1,3	0
Nočno znojenje	Občasni	0,6	0	Pogosti	1,3	0
Pemfigoid	Občasni	0,3	0,3	Občasni	0,2	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva						
Artralgiya	Zelo pogosti	12,4	0,3			
Mialgiya	Pogosti	4,2	0	Pogosti	3,5	0,2
Miozitis ^{bb}	Občasni	0,3	0,3	Občasni	0,6	0,2
Polimiozitis ^{bb}	Občasni	0,3	0,3	Občasni	0,2	0,2
Imunsko pogojeni artritis	Občasni	0,2	0	Občasni	0,6	0
Revmatična polimialgiya	Neznana ^{cc}	-	-	Občasni	0,6	0,2
Bolezni sečil						
Zvišan kreatinin v krvi	Pogosti	6,4	0,3	Pogosti	4,5	0,4
Dizurija	Pogosti	1,5	0	Pogosti	1,5	0
Nefritis ^{dd}	Občasni	0,6	0	Občasni	0,6	0,4
Neinfekcijski cistitis	Občasni	0,3	0	Redki ^l	< 0,1	0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije						
Utrujenost ^d	Zelo pogosti	36,1	5,2			
Zvišana telesna temperatura	Zelo pogosti	16,1	0	Zelo pogosti	13,9	0,2
Periferni edemi ^{ee}	Pogosti	8,5	0	Zelo pogosti	10,4	0,4
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih						
Z infundiranjem povezana reakcija ^{ff}	Pogosti	3,9	0,3	Pogosti	1,3	0

^a Vključuje laringitis, nazofaringitis, faringitis, rinitis, sinuzitis, tonzilitis, traheobronhitis in okužbo zgornjih dihal.

^b Vključuje pljučnico zaradi *pneumocystis jirovecii*, pljučnico in bakterijsko pljučnico.

^c Vključuje periodontitis, zobni pulpitis, zobni absces in okužbo zoba.

^d Neželeni učinek velja le za NU kemoterapije v študiji Poseidon.

^e Vključuje nevtropenijo in zmanjšano število nevtrofilcev.

^f Vključuje zmanjšano število trombocitov in trombocitopenijo.

^g Vključuje levkopenijo in zmanjšano število belih krvnih celic.

- ^h Zabeleženo v študijah zunaj skupine HCK. Pogostost temelji na študiji POSEIDON.
- ⁱ Vključuje zvišano raven tiroideo stimulirajočega hormona, hipotiroidizem in imunsko pogojeni hipotiroidizem.
- ^j Vključuje znižano raven tiroideo stimulirajočega hormona in hipertiroidizem.
- ^k Vključuje avtoimunski tiroiditis, imunsko pogojeni tiroiditis, tiroiditis in subakutni tiroiditis.
- ^l Zabeleženo v študijah zunaj skupine HCK. Pogostnost temelji na združenih podatkih bolnikov, zdravljenih s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom
- ^m Vključuje periferno nevropatijo, parastezije in periferno senzorično nevropatijo.
- ⁿ Vključuje encefalitis in avtoimunski encefalitis.
- ^o Poročano v študijah zunaj študije POSEIDON. Pogostnost temelji na združenih podatkih bolnikov, zdravljenih s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom
- ^p Zabeleženo v študijah zunaj študije POSEIDON in skupine HCK. Pogostnost temelji na združenih podatkih bolnikov, zdravljenih s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom
- ^q Zabeleženo v študijah zunaj študije POSEIDON in skupine HCK.
- ^r Vključuje avtoimunski miokarditis.
- ^s Vključuje imunsko pogojeni pnevmonitis in pnevmonitis.
- ^t Vključuje vnetje sluznice in stomatitis.
- ^u Vključuje bolečine v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v ledjih.
- ^v Vključuje kolitis, enteritis in enterokolitis.
- ^w Vključuje avtoimunski pankreatitis, pankreatitis in akutni pankreatitis.
- ^x Vključuje zvišano alanin-aminotransferazo, zvišano aspartat-aminotransferazo, zvišane jetrne encime in zvišane transaminaze.
- ^y Vključuje avtoimunski hepatitis, hepatitis, poškodbo jetrnih celic, hepatotoksičnost, akutni hepatitis in imunsko pogojeni hepatitis.
- ^z Vključuje ekcem, eritem, izpuščaj, makularen izpuščaj, makulopapularen izpuščaj, papularen izpuščaj, pruritičen izpuščaj in pustularen izpuščaj.
- ^{aa} Vključuje dermatitis in imunsko pogojeni dermatitis.
- ^{bb} Vključuje rabdomiolizo, miozitis in polimiozitis.
- ^{cc} V študiji POSEIDON neželenega učinka niso opazili, so pa o njem poročali pri bolnikih, zdravljenih s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom v kliničnih študijah zunaj nabora podatkov študije POSEIDON.
- ^{dd} Vključuje avtoimunski nefritis in imunsko pogojeni nefritis.
- ^{ee} Vključuje periferne edeme in periferne otekline.
- ^{ff} Vključuje z infundiranjem povezano reakcijo in urtikarijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Tremelimumab je povezan z imunsko pogojenimi neželenimi učinki. Večina teh učinkov, vključno s hudimi, je minila po uvedbi ustreznega zdravljenja ali ukinitvi tremelimumaba. Podatki o naslednjih imunsko pogojenih neželenih učinkih temeljijo na 2280 bolnikih, iz devetih študij z večimi vrstami tumorjev, ki so prejeli 75 mg tremelimumaba na 4 tedne ali 1 mg/kg na 4 tedne v kombinaciji s 1500 mg durvalumaba na 4 tedne, 20 mg/kg na 4 tedne ali 10 mg/kg na 2 tedna. Ta kombinirani nabor podatkov o varnosti izključuje študijo POSEIDON (in bolnike, zdravljene s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine). Podrobnosti o pomembnih neželenih učinkih tremelimumaba, uporabljenega v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine, so prikazane, če so bile ugotovljene klinično pomembne razlike v primerjavi z uporabo tremelimumaba v kombinaciji z durvalumabom.

Spodnji podatki prikazujejo tudi izsledke o pomembnih neželenih učinkih med uporabo 300 mg tremelimumaba v kombinaciji z durvalumabom v skupini s HCK (n = 462).

Smernice za obravnavo teh neželenih učinkov so opisane v poglavju 4.4.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

V kombinirani varnostni podatkovni bazi s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom (n = 2280) je bil imunsko pogojeni pnevmonitis evidentiran pri 86 (3,8 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 30 (1,3 %), 4. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) in 5. stopnjo (smrten izid) pri 7 (0,3 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 57 dni (razpon: od 8 do 912 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in 79 od 86 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Sedem bolnikov je prejelo tudi še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 39 bolnikih. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 51 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni pnevmonitis pojavil pri 6 (1,3 %) bolnikih, od tega 3. stopnje pri 1 (0,2 %) bolniku in 5. stopnje (s smrtnim izidom) pri 1 (0,2 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 29 dni (razpon: od 5 do 774 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in 5 od 6 bolnikov je prejelo visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). En bolnik je prejel tudi še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 2 bolnikih. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 3 bolnikih.

Imunsko pogojeni hepatitis

V kombinirani varnostni podatkovni bazi s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom (n = 2280) je bil imunsko pogojeni hepatitis evidentiran pri 80 (3,5 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 48 (2,1 %), 4. stopnjo pri 8 (0,4 %) in 5. stopnjo (smrten izid) pri 2 (< 0,1 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 36 dni (razpon: od 1 do 533 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in 68 od 80 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Osem bolnikov je prejelo tudi še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 27 bolnikih. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 47 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni hepatitis pojavil pri 34 (7,4 %) bolnikih, od tega 3. stopnje pri 20 (4,3 %) bolnikih, 4. stopnje pri 1 (0,2 %) bolniku in 5. stopnje (s smrtnim izidom) pri 3 (0,6 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 29 dni (razpon: od 13 do 313 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in 32 od 34 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Devet bolnikov je prejelo tudi še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 10 bolnikih. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 13 bolnikih.

Imunsko pogojeni kolitis

V kombinirani varnostni podatkovni bazi s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom (n = 2280) sta bila imunsko pogojeni kolitis ali driska evidentirani pri 167 (7,3 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 76 (3,3 %) in 4. stopnjo pri 3 (0,1 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 57 dni (razpon: od 3 do 906 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in 151 od 167 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Dvaindvajset bolnikov je prejelo tudi še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 54 bolnikih. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 141 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) sta se imunsko pogojeni kolitis ali driska pojavila pri 31 (6,7 %) bolnikih, od tega 3. stopnje pri 17 (3,7 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 23 dni (razpon: od 2 do 479 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in 28 od 31 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Štirje bolniki so prejeli tudi še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 5 bolnikih. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 29 bolnikih.

Pri bolnikih, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom, so v študijah zunaj skupine s HCK opazili perforacijo črevesja (redko).

Imunsko pogojene endokrinopatije

Imunsko pogojeni hipotiroidizem

V kombinirani varnostni podatkovni bazi s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom (n = 2280) je bil imunsko pogojeni hipotiroidizem evidentiran pri 209 (9,2 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 6 (0,3 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 85 dni (razpon: od 1 do 624 dni). Trinajst bolnikov je prejelo sistemske kortikosteroide in 8 od 13 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Zdravljenje so prenehali pri 3 bolnikih. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 52 bolnikih. Pred imunsko pogojenim hipotiroidizmom se je pri 25 bolnikih pojavil imunsko pogojeni hipertiroidizem oz. pri 2 bolnikih imunsko pogojeni tiroiditis.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni hipotiroidizem pojavil pri 46 (10,0 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 85 dni (razpon: od 26 do 763 dni). En bolnik je prejel visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Vsi bolniki so potrebovali še druga zdravila, vključno z nadomestnim hormonskim zdravljenjem. Do izginotja je prišlo pri 6 bolnikih. Pri 4 bolnikih se je pred imunsko pogojenim hipotiroidizmom pojavil imunsko pogojeni hipertiroidizem.

Imunsko pogojeni hipertiroidizem

V kombinirani varnostni podatkovni bazi s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom (n = 2280) je bil imunsko pogojeni hipertiroidizem evidentiran pri 62 (2,7 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 5 (0,2 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 33 dni (razpon: od 4 do 176 dni). Osemnajst bolnikov je prejelo sistemske kortikosteroide in 11 od 18 bolnikov je prejelo visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Triinpetdeset bolnikov je potrebovalo druga zdravila (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijevih kanalčkov ali blokator beta). En bolnik je zaradi hipertiroidizma prenehal zdravljenje. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 47 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni hipertiroidizem pojavil pri 21 (4,5 %) bolnikih, od tega 3. stopnje pri 1 (0,2 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 30 dni (razpon: od 13 do 60 dni). Štirje bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in štirje bolniki so prejeli visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Dvajset bolnikov je potrebovalo druga zdravila (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijevih kanalčkov ali blokator beta). En bolnik je zaradi hipertiroidizma prenehal zdravljenje. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 17 bolnikih.

Imunsko pogojeni tiroiditis

V kombinirani varnostni podatkovni bazi s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom (n = 2280) je bil imunsko pogojeni tiroiditis evidentiran pri 15 (0,7 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 57 dni (razpon: od 22 do 141 dni). Pet bolnikov je prejelo sistemske kortikosteroide in 2 od 5 bolnikov sta prejela visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Trinajst bolnikov je potrebovalo druga zdravila, med njimi hormonsko nadomestno zdravljenje, tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijevih kanalčkov ali blokator beta. Noben bolnik ni zaradi imunsko pogojenega tiroiditisa prekinil zdravljenja. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 5 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni tiroiditis pojavil pri 6 (1,3 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 56 dni (razpon: od 7 do 84 dni). Dva bolnika sta prejela sistemske kortikosteroide in 1 od 2 bolnikov je prejel visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Vsi bolniki so potrebovali še druga zdravila, vključno z nadomestnim hormonskim zdravljenjem. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 2 bolnikih.

Imunsko pogojena nadledvična insuficienca

V kombinirani varnostni podatkovni bazi s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom (n = 2280) je bila imunsko pogojena nadledvična insuficienca evidentirana pri 33 (1,4 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 16 (0,7 %) bolnikih in 4. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 105 dni (razpon: od 20 do 428 dni). Dvaintrideset bolnikov je prejelo sistemske

kortikosteroide in 10 od 32 bolnikov je prejelo visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Zdravljenje so prenehali pri 1 bolniku. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 11 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojena nadledvična insuficienca pojavila pri 6 (1,3 %) bolnikih, od tega 3. stopnje pri 1 (0,2 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 64 dni (razpon: od 43 do 504 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in 1 od 6 bolnikov je prejel visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 2 bolnikih.

Imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1

V kombinirani varnostni podatkovni bazi s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom (n = 2280) je bila imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1 evidentirana pri 6 (0,3 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku in 4. stopnjo pri 2 (< 0,1 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 58 dni (razpon: od 7 do 220 dni). Vsi bolniki so potrebovali insulin. Zdravljenje so prenehali pri 1 bolniku. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 1 bolniku.

Pri bolnikih, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom, so v študijah zunaj skupine s HCK opazili imunsko pogojeno sladkorno bolezen tipa 1 (občasno).

Imunsko pogojeni hipofizitis/hipopituitarizem

V kombinirani varnostni podatkovni bazi s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom (n = 2280) je bil imunsko pogojeni hipofizitis/hipopituitarizem evidentiran pri 16 (0,7 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 8 (0,4 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 123 dni (razpon: od 63 do 388 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in 8 od 16 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Štirje bolniki so potrebovali tudi endokrinološko zdravljenje. Zdravljenje so prenehali pri 2 bolnikih. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 7 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni hipofizitis/hipopituitarizem pojavil pri 5 (1,1 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 149 dni (razpon: od 27 do 242 dni). Štirje bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in 1 od 4 bolnikov je prejel visokoodmerno zdravljenje s kortikosteroidi (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Trije bolniki so potrebovali tudi endokrinološko zdravljenje. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 2 bolnikih.

Imunsko pogojeni nefritis

V kombinirani varnostni podatkovni bazi s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom (n = 2280) je bil imunsko pogojeni nefritis evidentiran pri 9 (0,4 %) bolnikih, vključno s 3. stopnjo pri 1 (< 0,1 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 79 dni (razpon: od 39 do 183 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in 7 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Zdravljenje so prenehali pri 3 bolnikih. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 5 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni nefritis pojavil pri 4 (0,9 %) bolnikih, od tega 3. stopnje pri 2 (0,4 %) bolnikih. Mediani čas do pojava je bil 53 dni (razpon: od 26 do 242 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in 3 od 4 bolnikov so prejeli visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Zdravljenje so prenehali pri 2 bolnikih. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 3 bolnikih.

Imunsko pogojeni izpuščaj

V kombinirani varnostni podatkovni bazi s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom (n = 2280) je bil imunsko pogojeni izpuščaj ali dermatitis (vključno s pemfigoidom) evidentiran pri 112 (4,9 %) bolnikov, vključno s 3. stopnjo pri 17 (0,7 %) bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 35 dni (razpon: od 1 do 778 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in 57 od

112 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). Zdravljenje so prenehali pri 10 bolnikih. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 65 bolnikih.

V skupini s HCK (n = 462) se je imunsko pogojeni izpuščaj ali dermatitis (vključno s pemfigoidom) pojavil pri 26 (5,6 %) bolnikih, od tega 3. stopnje pri 9 (1,9 %) bolnikih in 4. stopnje pri 1 (0,2 %) bolniku. Mediani čas do pojava je bil 25 dni (razpon: od 2 do 933 dni). Vsi bolniki so prejeli sistemske kortikosteroide in 14 od 26 bolnikov je prejelo visokoodmerno kortikosteroidno zdravljenje (vsaj 40 mg prednizona ali ekvivalenta na dan). En bolnik je prejel še druge imunosupresive. Zdravljenje so prenehali pri 3 bolnikih. Do izginotja neželenega učinka je prišlo pri 19 bolnikih.

Z infundiranjem povezane reakcije

V kombinirani varnostni podatkovni bazi s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom (n = 2280) so bile z infundiranjem povezane reakcije evidentirane pri 45 (2,0 %) bolnikov, vključno s 3. stopnjo pri 2 (< 0,1 %) bolnikih. Učinkov 4. ali 5. stopnje ni bilo.

Laboratorijske nepravilnosti

Pri bolnikih, v študiji POSEIDON, ki so prejeli tremelimumab v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine (n = 330), je bil delež bolnikov, pri katerih so se povečale laboratorijske nepravilnosti od izhodišča na 3. ali 4. stopnjo, naslednji: 6,2 % za zvišanje alanin-aminotransferaze, 5,2 % za zvišanje aspartat-aminotransferaze, 4,0 % za zvišanje kreatinina v krvi, 9,4 % za zvišanje amilaze in 13,6 % za zvišanje lipaze. Delež bolnikov, ki se jim je TSH od izhodiščne vrednosti $\leq$ ZNM spremenil na $>$ ZNM, je bil 24,8 %, delež bolnikov, ki se jim je TSH spremenil od izhodiščne vrednosti $\geq$ SNM na $<$ SNM, pa 32,9 %.

Učinki skupine zaviralcev imunskih kontrolnih točk

Med zdravljenjem z drugimi zaviralci imunskih kontrolnih točk so poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki se lahko pojavijo tudi med zdravljenjem s tremelimumabom: eksokrina insuficienca trebušne slinavke.

Imunogenost

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Izsledki o imunogenosti tremelimumaba temeljijo na združenih podatkih 2075 bolnikov, zdravljenih s tremelimumabom v odmerku 75 mg ali 1 mg/kg, ki jih je bilo mogoče oceniti glede prisotnosti protiteles proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies). Dvesto dvainpetdeset bolnikov (12,1 %) je imelo pozitiven izvid testiranja za ADA, nastala med zdravljenjem. Nevtralizirajoča protitelesa proti tremelimumabu so ugotovili pri 10,0 % (208/2075) bolnikov. Prisotnost ADA ni vplivala na farmakokinetiko tremelimumaba, prav tako njihova prisotnost ni imela opaznega vpliva na učinkovitost in varnost.

V študiji HIMALAYA je imelo od 182 bolnikov, zdravljenih z enim odmerkom 300 mg tremelimumaba v kombinaciji z durvalumabom in ocenljivih za prisotnost ADA proti tremelimumabu, 20 (11,0 %) bolnikov pozitiven izvid testiranja za ADA, nastala med zdravljenjem. Nevtralizirajoča protitelesa proti tremelimumabu so ugotovili pri 4,4 % (8/182) bolnikov. Prisotnost ADA ni opazno vplivala na farmakokinetiko ali varnost.

V študiji POSEIDON je imelo med 278 bolniki, ki so prejeli 75 mg tremelimumaba v kombinaciji s 1500 mg durvalumaba na 3 tedne in kemoterapijo na osnovi platine ter so bili ocenljivi za prisotnost med zdravljenjem nastalih ADA, pozitiven izvid testiranja nanje 38 (13,7 %) bolnikov. Nevtralizirajoča protitelesa proti tremelimumabu so ugotovili pri 11,2 % (31/278) bolnikov. Prisotnost ADA ni opazno vplivala na farmakokinetiko ali varnost.

Starejše osebe

Podatkov o bolnikih s HCK, starih 75 let ali več, je malo.

V študiji POSEIDON so pri bolnikih, zdravljenih s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine, poročali o nekaterih razlikah glede varnosti med starejšimi (≥ 65 let) in mlajšimi bolniki. Podatki o varnosti pri bolnikih, starih 75 let ali več, so omejeni na skupno 74 bolnikov. Pri 35 bolnikih v starosti 75 let ali več, zdravljenih s tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine, je bila pogostnost resnih neželenih učinkov oziroma prenehanj uporabe katerega koli raziskovanega zdravila večja (45,7 % oziroma 28,6 %) kot pri 39 bolnikih v starosti 75 let ali več, ki so prejeli le kemoterapijo na osnovi platine (35,9 % oziroma 20,5 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju tremelimumaba ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike natančno kontrolirati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in nemudoma je treba uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil. Oznaka ATC: L01FX20

Mehanizem delovanja

Citotoksični z limfocitom T povezan antigen (CTLA-4, Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4) je izražen predvsem na površini limfocitov T. Interakcija CTLA-4 z ligandoma CD80 in CD86 omeji aktivacijo efektorskih celic T s številnimi možnimi mehanizmi, a predvsem z omejitvijo stimulacijskega signaliziranja prek CD28.

Tremelimumab je selektivno, popolnoma humano protitelo IgG2, ki blokira interakcijo CTLA-4 s CD80 in CD86; s tem poveča aktivacijo in proliferacijo celic T, zaradi česar se poveča raznolikost celic T in okrepi protitumorsko delovanje.

Kombinacija tremelimumaba, zaviralca CTLA-4, in durvalumaba, zaviralca PD-L1, pri metastatskem nedrobnoceličnem raku pljuč in hepatocelularnem karcinomu izboljša protitumorske odzive.

Klinična učinkovitost

HCK – študija HIMALAYA

Učinkovitost 300 mg zdravila IMJUDO v enem odmerku v kombinaciji z durvalumabom so ocenili v študiji HIMALAYA, randomizirani, odprti, multicentrični študiji pri bolnikih s potrjenim neresektibilnim HCK, ki za HCK predhodno niso prejeli sistemskega zdravljenja. V študijo so bili vključeni bolniki s stadijem C ali B po BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (neprimerni za lokoregionalno zdravljenje) in oceno Child-Pugh A.

V študijo niso bili vključeni bolniki z metastazami v možganih ali anamnezo metastaz v možganih, sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in C, aktivno ali predhodno dokumentirano gastrointestinalno krvavitvijo v preteklih 12 mesecih, ascitesom, ki je v preteklih 6 mesecih zahteval nefarmakološko ukrepanje, jetrno encefalopatijo v 12 mesecih pred začetkom zdravljenja oziroma aktivno ali predhodno dokumentirano avtoimunsko ali vnetno boleznijo.

Bolniki z varicami požiralnika so bili vključeni, razen tistih z aktivno ali predhodno dokumentirano gastrointestinalno krvavitvijo v 12 mesecih pred vstopom v študijo.

Randomizacija je bila stratificirana glede na makrovaskularno invazijo (MVI) (da ali ne), etiologijo jetrne bolezni (potrjen virus hepatitisa B ali potrjen virus hepatitisa C ali drugo) in stanje zmogljivosti po ECOG (0 ali 1). V študiji HIMALAYA so 1171 bolnikov v razmerju 1:1:1 randomizirali na prejetje:

- 1500 mg durvalumaba na 4 tedne
- 300 mg zdravila IMJUDO v enkratnem odmerku + 1500 mg durvalumaba, nato pa po 1500 mg durvalumaba na 4 tedne
- 400 mg sorafeniba dvakrat na dan

Tumor so prvih 12 mesecev ocenjevali na 8 tednov, nato na 12 tednov. Preživetje so prve 3 mesece po prenehanju zdravljenja ocenjevali vsak mesec, nato na 2 meseca.

Primarni opazovani dogodek je bilo celokupno preživetje (OS) pri uporabi zdravila IMJUDO, v enkratnem odmerku 300 mg v kombinaciji z durvalumabom, v primerjavi s sorafenibom. Sekundarni opazovani dogodki so obsegali preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), objektivni delež odziva (ORR) po raziskovalčevi oceni in trajanje odziva (DoR) po merilih RECIST v1.1.

Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni so bile med študijskimi skupinami dobro uravnotežene. Izhodiščne demografske značilnosti celotne študijske populacije so bile: moški (83,7 %); starost < 65 let (50,4 %); belci (44,6 %), Azijci (50,7 %), črnci ali Afroameričani (1,7 %), druge rase (2,3 %); SZ po ECOG 0 (62,6 %); ocena Child-Pugh A (99,5 %), makrovaskularna invazija (25,2 %), razširjenost zunaj jeter (53,4 %), izhodiščni AFP < 400 ng/ml (63,7 %), izhodiščni AFP ≥ 400 ng/ml (34,5 %); virusna etiologija: hepatitis B (30,6 %), hepatitis C (27,2 %), neokuženi (42,2 %); ocenljivi podatki za PD-L1 (86,3 %), pozitivnost območja tumorja (TAP) za PD-L1 ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) (preizkus Ventana PD-L1 (SP263)).

Rezultati so prikazani v preglednici 4 in na sliki 1.

Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti v študiji HIMALAYA s 300 mg zdravila IMJUDO + durvalumabom v primerjavi s sorafenibom

	300 mg zdravila IMJUDO + durvalumab (n = 393)	Sorafenib (n = 389)
Trajanje spremljanja		
Mediano spremljanje (mesece) ^a	33,2	32,2
OS		
Število smrti (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Mediano OS (mesece) (95 % IZ)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)
ROg (95 % IZ)	0,78 (0,66; 0,92)	
Vrednost p ^b	0,0035	
PFS		
Število dogodkov (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Mediano PFS (mesece) (95 % IZ)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)

	300 mg zdravila IMJUDO + durvalumab (n = 393)	Sorafenib (n = 389)
ROg (95 % IZ)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
ORR n (%) ^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Popoln odziv n (%)	12 (3,1)	0
Delen odziv n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
Trajanje odziva (DoR)		
Mediano DoR (meseci)	22,3	18,4

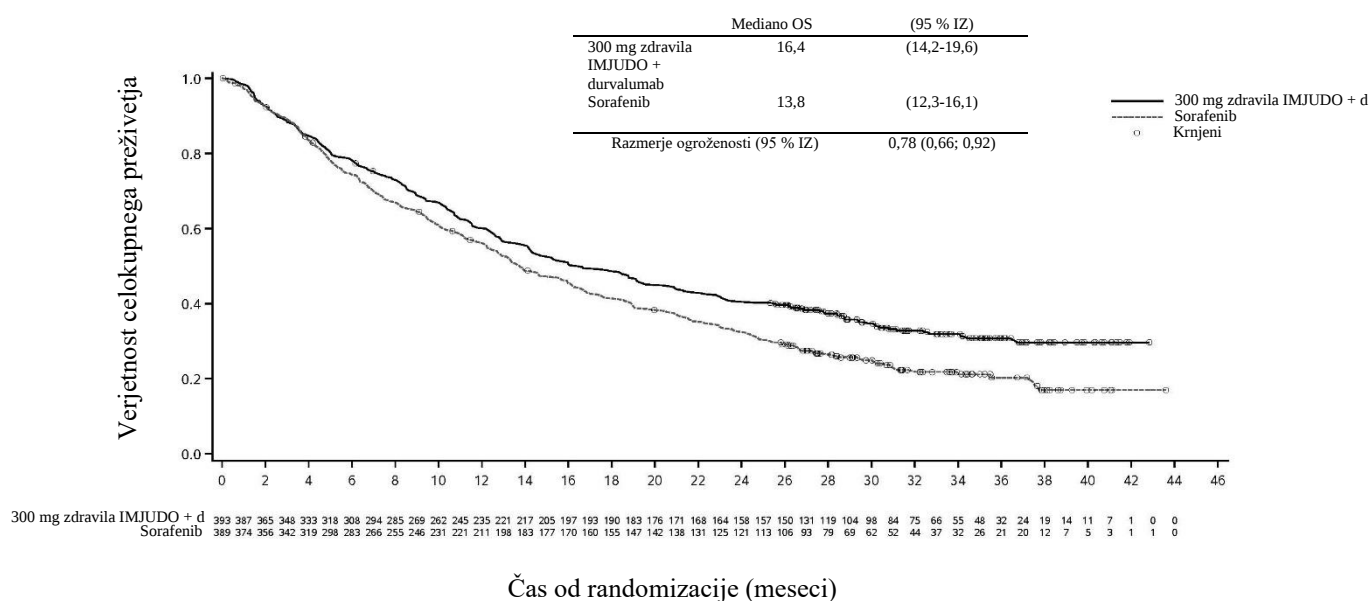
^a Izračunano z reverznim Kaplan-Meierjevim postopkom (z reverznim kazalnikom krnjenja).

^b Na podlagi Lan-DeMetsove funkcije porabe alfa z O'Brien Flemingovim tipom meje in dejanskim številom opaženih dogodkov je bila meja za ugotovitev statistične značilnosti za kombinacijo 300 mg zdravila IMJUDO + durvalumaba v primerjavi s sorafenibom 0,0398 (Lan^oin^oDeMets 1983).

^c Potrjen popoln odziv.

IZ = interval zaupanja, ROg = razmerje ogroženosti, OS = celokupno preživetje, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni, ORR = objektivni delež odziva.

Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja



NSCLC – študija POSEIDON

Študija POSEIDON je bila namenjena oceni učinkovitosti durvalumaba skupaj z zdravilom IMJUDO ali brez njega ter v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine. Študija POSEIDON je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija pri 1013 bolnikih z metastatskim NSCLC brez senzibilizirajočih mutacij EGFR (receptor za epidermalni rastni faktor) ali genomskih tumorskih aberacij ALK (anaplastična limfomska kinaza). Za vključitev so bili primerni bolniki s histološko in citološko dokumentiranim metastatskim NSCLC. Bolniki predhodno niso prejeli kemoterapije ali drugega sistemskega zdravljenja za metastatski NSCLC. Pred randomizacijo so pri bolnikih preverili stanje PD-L1 na tumorju s testom Ventana PD-L1 (SP263). Bolniki so imeli ob vključitvi stanje zmogljivosti 0 ali 1 po Svetovni zdravstveni organizaciji (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

V študijo niso bili vključeni bolniki z aktivno ali predhodno dokumentirano avtoimunsko boleznijo, aktivnimi in/ali nezdravljenimi metastazami v možganih, anamnezo imunske pomanjkljivosti, uporabo sistemskih imunosupresivov v 14 dneh pred začetkom uporabe zdravila IMJUDO ali durvalumaba (razen fiziološkega odmerka sistemskih kortikosteroidov), aktivno tuberkulozo ali okužbo s

hepatitisom B ali C ali HIV ali bolniki, ki so v 30 dneh pred začetkom zdravljenja z zdravilom IMJUDO in/ali durvalumabom ali po njem prejeli živo oslabljeno cepivo (glejte poglavje 4.4).

Randomizacija je bila stratificirana po izraženosti PD-L1 na tumorskih celicah (TC) ($TC \geq 50\%$ ali $TC < 50\%$), stadiju bolezni (stadij IVA ali stadij IVB po 8. izdaji American Joint Committee on Cancer) in histologiji (neploščatocelična ali ploščatocelična).

Bolniki so bili v razmerju 1:1:1 randomizirani na:

- 1. skupina: 75 mg zdravila IMJUDO s 1500 mg durvalumaba in kemoterapijo na osnovi platine na 3 tedne 4 cikle in potem 1500 mg durvalumaba na 4 tedne v monoterapiji. Peti odmerek 75 mg zdravila IMJUDO je bil uporabljen 16. teden obenem s 6. odmerkom durvalumaba.
- 2. skupina: 1500 mg durvalumaba in kemoterapijo na osnovi platine na 3 tedne 4 cikle in potem 1500 mg durvalumaba na 4 tedne v monoterapiji.
- 3. skupina: kemoterapijo na osnovi platine na 3 tedne 4 cikle. Če je bilo klinično indicirano, so lahko bolniki po raziskovalčevi presoji dobili 2 dodatna cikla (skupaj 6 ciklov po randomizaciji).

Bolniki so prejeli eno od naslednjih shem kemoterapije na osnovi platine:

- Neploščatocelični NSCLC
 - Pemetreksed 500 mg/m² in karboplatin AUC 5-6 ali cisplatin 75 mg/m² na 3 tedne. Če raziskovalec ni ugotovil kontraindikacije, je bilo lahko uporabljeno vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom.
- Ploščatocelični NSCLC
 - Gemcitabin 1000 ali 1250 mg/m² na 1. in 8. dan in cisplatin 75 mg/m² ali karboplatin AUC 5-6 na 1. dan, na 3 tedne.
- Neploščatocelični ali ploščatocelični NSCLC
 - Nab-paklitaksel 100 mg/m² na 1., 8. in 15. dan in karboplatin AUC 5-6 1. na dan, na 3 tedne.

Zdravilo IMJUDO so uporabljali do največ 5 odmerkov, razen če je prišlo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Uporaba durvalumaba in vzdrževalno zdravljenje s pemetreksedom na podlagi histologije (če je prišlo v poštev) se je nadaljevalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Ocene tumorja so bile opravljene 6 in 12 tednov od datuma randomizacije, potem pa na vsakih 8 tednov do potrjenega objektivnega napredovanja bolezni. Ocene preživetja so po prenehanju zdravljenja izvajali na 2 meseca.

Dvojna primarna opazovana dogodka v študiji sta bila preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupno preživetje (OS) z durvalumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine (2. skupina) v primerjavi s samo kemoterapijo na osnovi platine (3. skupina). Ključna sekundarna opazovana dogodka v študiji sta bila PFS in OS za kombinacijo zdravila IMJUDO + durvalumaba + kemoterapije na osnovi platine (1. skupina) in same kemoterapije na osnovi platine (3. skupina). Sekundarni opazovani dogodki so vključevali objektivni delež odziva (ORR) in trajanje odziva (DoR). PFS, ORR in DoR so bili ocenjeni s slepim neodvisnim centralnim pregledom (SNCP) v skladu z merili RECIST v1.1.

Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni so bile med študijskimi skupinami dobro uravnotežene. Izhodiščne demografske značilnosti celotne populacije v študiji so bile: moški (76,0 %), starost ≥ 65 let (47,1 %), starost ≥ 75 let (11,3 %), mediana starost 64 let (razpon: 27 do 87 let), belci (55,9 %), Azijci (34,6 %), črnci ali Afroameričani (2,0 %) drugi (7,6 %), ne-Latinoameričani (84,2 %), sedanji kadilci ali nekdanji kadilci (78,0 %), SZ WHO/ECOG 0 (33,4 %) in SZ WHO/ECOG 1 (66,5 %). Značilnosti bolezni so bile: stadij IVA (50,0 %), stadij IVB (49,6 %), histološki podskupini ploščatocelični (36,9 %), neploščatocelični (62,9 %), metastaze v možganih (10,5 %), izraženost PD-L1 $TC \geq 50\%$ (28,8 %) in izraženost PD-L1 $TC < 50\%$ (71,1 %).

Študija je pokazala statistično značilno izboljšanje OS s kombinacijo zdravila IMJUDO + durvalumaba + kemoterapije na osnovi platine (1. skupina) v primerjavi s samo kemoterapijo na

osnovi platine (3. skupina). Kombinacija zdravila IMJUDO + durvalumaba + kemoterapije na osnovi platine je dosegla statistično značilno izboljšanje PFS v primerjavi s samo kemoterapijo na osnovi platine. Rezultati so povzeti spodaj.

Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti v študiji POSEIDON

	1. skupina: zdravilo IMJUDO + durvalumab + kemoterapija na osnovi platine (n = 338)	3. skupina: kemoterapija na osnovi platine (n = 337)
OS ^a		
Število smrti (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Mediano OS (meseči) (95 % IZ)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
ROg (95 % IZ) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
Vrednost p ^c	0,00304	
PFS ^a		
Število dogodkov (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Mediano PFS (meseči) (95 % IZ)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
ROg (95 % IZ) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
Vrednost p ^c	0,00031	
ORR n (%) ^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Popolni odziv (%)	2 (0,6)	0
Delni odziv (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Mediano DoR (meseči) (95 % IZ) ^{d,e}	9,5 (7,2; ND)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analiza PFS ob datumu zamejitve podatkov 24. julij 2019 (mediano spremljanje 10,15 meseca). Analiza OS ob datumu zamejitve podatkov 12. marec 2021 (mediano spremljanje 34,86 meseca). Meji za potrditev učinkovitosti (1. skupina v primerjavi s 3. skupino: PFS 0,00735, OS 0,00797; 2-stransko) sta bili določeni na podlagi Lan-DeMetsove funkcije porabe alfa, ki je približek O'Brien Flemingove metode. PFS je bilo ocenjeno s SNCP po merilih RECIST v1.1.

^b ROg so izračunana na podlagi Coxovega modela sorazmernih ogroženosti s stratifikacijo po PD-L1, histologiji in stadiju bolezni.

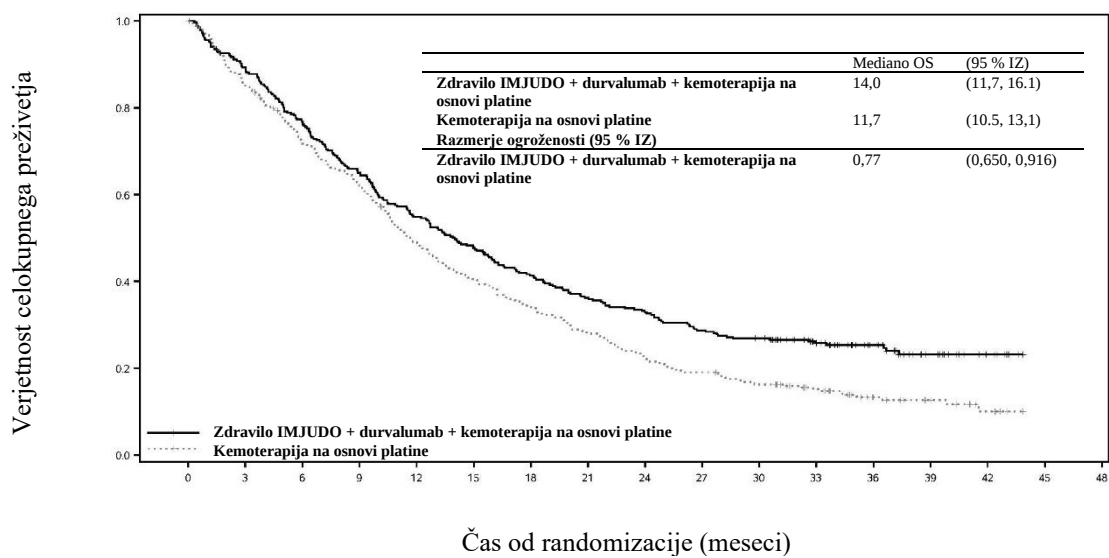
^c 2-stranska vrednost p na podlag log-rang testa s stratifikacijo po PD-L1, histologiji in stadiju bolezni.

^d Potrjen objektivni odziv.

^e *Post-hoc* analiza.

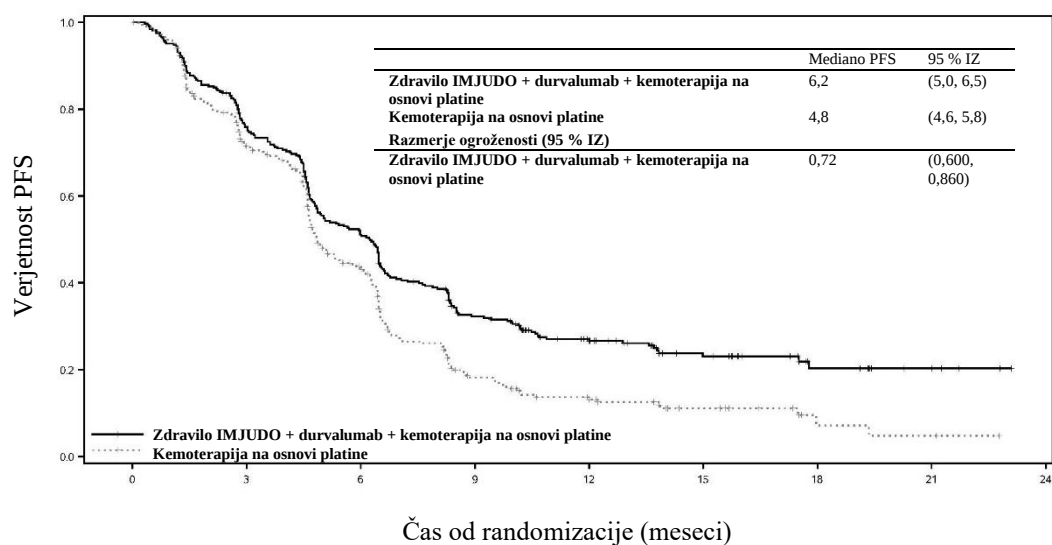
ND = ni doseženo, IZ = interval zaupanja.

Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja



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

Slika 3. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni

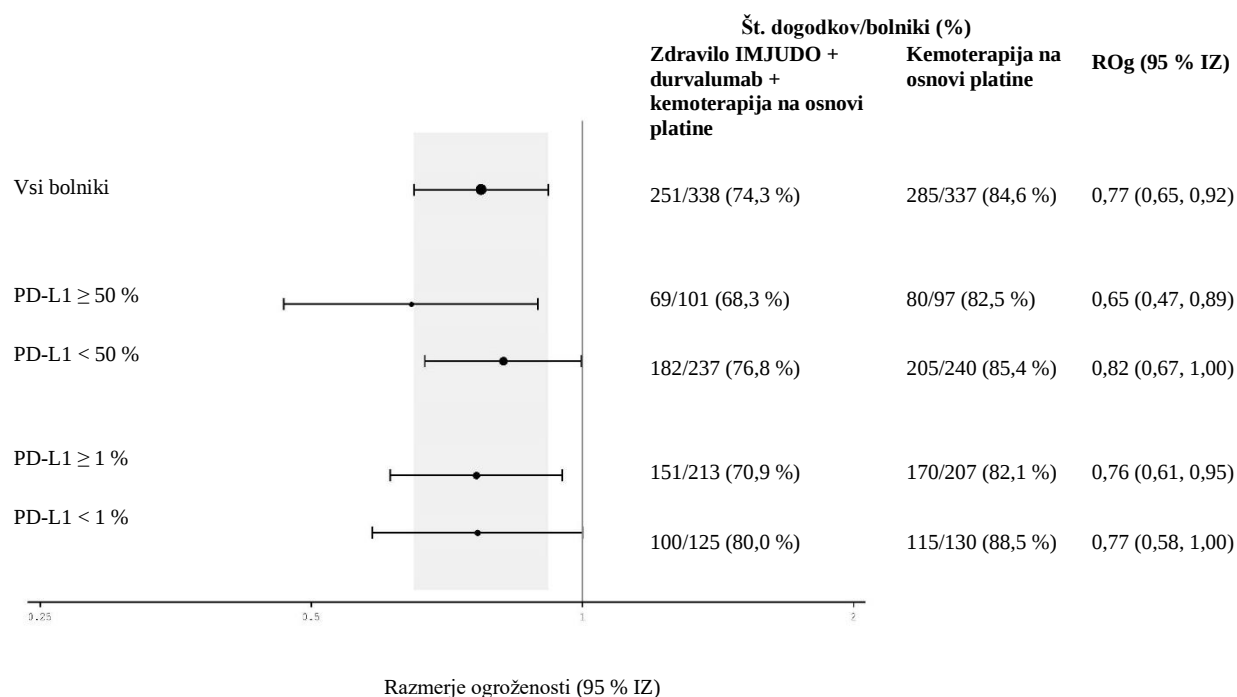


Število bolnikov izpostavljenih tveganju

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

Na sliki 4 so povzeti rezultati učinkovitosti OS v analizah predhodno določenih podskupin glede na izražanje PD-L1 na tumorskih celicah.

Slika 4. Drevesni diagram celokupnega preživetja glede na izražanje PD-L1 za primerjavo kombinacije zdravila IMJUDO + durvalumaba + kemoterapije na osnovi platine s samo kemoterapijo na osnovi platine



Starejša populacija

Skupaj je bilo v študijo POSEIDON vključenih 75 bolnikov v starosti ≥ 75 let: 35 v skupini s kombinacijo zdravila IMJUDO, durvalumaba in kemoterapije na osnovi platine ter 40 v skupini s samo kemoterapijo na osnovi platine. Eksplorativno so v tej podskupini študij ugotovili ROg 1,05 (95 % IZ: 0,64, 1,71) za OS s kombinacijo zdravila IMJUDO, durvalumaba in kemoterapije na osnovi platine v primerjavi s samo kemoterapijo na osnovi platine. Zaradi eksplorativne narave te analize podskupin ni mogoče podati dokončnih zaključkov, toda pri razmisleku o uporabi te sheme pri starejših bolnikih je potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila IMJUDO v kombinaciji z durvalumabom pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Študija D419EC00001 je bila multicentrična, odprta študija za določanje odmerka in povečanje odmerka za oceno varnosti, predhodne učinkovitosti in farmakokinetike zdravila IMJUDO v kombinaciji z durvalumabom, ki mu sledi monoterapija z durvalumabom, pri pediatričnih bolnikih z napredovalimi malignimi solidnimi tumorji (razen tumorjev primarnega osrednjega živčnega sistema), pri katerih je bolezen napredovala in za katere ne obstaja standardno zdravljenje. Študija je vključevala 50 pediatričnih bolnikov v starosti od 1 do 17 let s primarnimi kategorijami tumorjev: nevroblastom, solidni tumor in sarkom. Bolniki so prejeli bodisi zdravilo IMJUDO 1 mg/kg v kombinaciji z durvalumabom 20 mg/kg ali durvalumabom 30 mg/kg vsake 4 tedne v 4 ciklih, čemur je sledil durvalumab kot monoterapija vsake 4 tedne. V fazi določanja odmerka je pred kombiniranim zdravljenjem z zdravilom IMJUDO in durvalumabom sledil en cikel monoterapije z durvalumabom; vendar je 8 bolnikov v tej fazi prekinilo zdravljenje, preden so prejeli zdravilo IMJUDO. Tako je od 50 bolnikov, vključenih v študijo, 42 bolnikov prejelo zdravilo IMJUDO v kombinaciji z durvalumabom, 8 bolnikov pa je prejelo samo durvalumab. V fazi povečanja odmerka so pri 5,0 % (1/20 bolnikov) poročali o ORR v naboru, ki ga je mogoče oceniti z analizo odziva. V primerjavi z znanimi varnostnimi profili zdravila IMJUDO in durvalumaba pri odraslih niso opazili novih varnostnih signalov. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko tremelimumaba so ocenili za tremelimumab kot monoterapijo, v kombinaciji z durvalumabom in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine.

Farmakokinetiko tremelimumaba so raziskali pri bolnikih z odmerki od 75 mg do 750 mg ali 10 mg/kg, uporabljenimi intravensko enkrat na 4 ali 12 tednov v monoterapiji, ali v enkratnem odmerku 300 mg. Farmakokinetična izpostavljenost se je pri odmerkih ≥ 75 mg povečevala sorazmerno odmerku (linearna farmakokinetika). Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo po približno 12 tednih. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize, ki je vključevala bolnike ($n = 1605$), ki so prejeli tremelimumab v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili v razponu odmerkov ≥ 75 mg (ali 1 mg/kg) na 3 ali 4 tedne, je bil ocenjeni očistek tremelimumaba 0,309 l/dan in volumen porazdelitve 6,33 l. Terminalni razpolovni čas je bil približno 14,2 dneva. Primarni poti izločanja tremelimumaba sta katabolizem beljakovin prek retikuloendotelijskega sistema ali tarčno posredovana dispozicija.

Posebne populacije

Starost (18 - 87 let), telesna masa (34 - 149 kg), spol, pozitivna protitelesa proti zdravilu (ADA), koncentracija albumina, raven LDH, koncentracija kreatinina, tip tumorja, rasa ali stanje ECOG/SZO niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko tremelimumaba.

Okvara ledvic

Blaga (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min) ali zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min) ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko tremelimumaba. Vpliv hude okvare ledvic (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/min) na farmakokinetiko tremelimumaba ni znan; morebitne potrebe po prilagoditvi odmerka ni mogoče določiti. Ker pa se monoklonska protitelesa IgG primarno ne izločajo skozi ledvice, ni pričakovati, da bi sprememba delovanja ledvic vplivala na izpostavljenost tremelimumabu.

Okvara jeter

Niti blaga okvara jeter (bilirubin $\leq$ ZNM in AST $>$ ZNM ali bilirubin $> 1,0$ do $1,5 \times$ ZNM ne glede na AST) niti zmerna okvara jeter (bilirubin $> 1,5$ do $3 \times$ ZNM ne glede na AST) nista klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko tremelimumaba. Vpliv hude okvare jeter (bilirubin $> 3,0 \times$ ZNM ne glede na AST) na farmakokinetiko tremelimumaba ni znan; morebitne potrebe po prilagoditvi odmerka ni mogoče določiti. Ker pa se monoklonska protitelesa IgG primarno ne izločajo skozi jetra, ni pričakovati, da bi sprememba delovanja jeter vplivala na izpostavljenost tremelimumabu.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko tremelimumaba v kombinaciji z durvalumabom so ovrednotili v študiji 50 pediatričnih bolnikov v starosti od 1 do 17 let v študiji D419EC00001. Bolniki so prejeli tremelimumab 1 mg/kg v kombinaciji z durvalumabom 20 mg/kg ali v kombinaciji z durvalumabom 30 mg/kg vsake 4 tedne v 4 ciklih, čemur je sledil durvalumab kot monoterapija vsake 4 tedne. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bila sistemska izpostavljenost tremelimumabu pri pediatričnih bolnikih s telesno maso ≥ 35 kg, ki so prejeli tremelimumab 1 mg/kg vsake 4 tedne, podobna izpostavljenosti pri odraslih, ki so prejeli tremelimumab 1 mg/kg vsake 4 tedne, medtem ko je bila pri pediatričnih bolnikih s telesno maso < 35 kg izpostavljenost manjša v primerjavi z odraslimi bolniki.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikologija pri živalih

V kronični 6-mesečni študiji pri opicah cynomolgus je bilo zdravljenje s tremelimumabom povezano s pojavom dolgotrajne driske, kožnega izpuščaja, krast in odprtih ran; pojavnost teh motenj je bila povezana z odmerkom ter so omejile odmere. Ti klinični znaki so bili povezani tudi z zmanjšanim apetitom, zmanjšanjem telesne mase in oteklostjo perifernih bezgavk. Histopatološke spremembe, povezane z opaženimi kliničnimi znaki, so obsegale reverzibilno kronično vnetje v slepem in debelem črevesu, infiltracijo mononuklearnih celic v koži in hiperplazijo v limfatičnih tkivih.

Od odmerka odvisno povečanje pojavnosti in izrazitost infiltracije z mononuklearnimi celicami (z vnetjem mononuklearnih celic ali brez njega) so opazili v slinavkah, trebušni slinavki (acinarne celice), ščitnici, obščitnicah, nadledvičnih žlezah, srcu, požiralniku, jeziku, periportalnem predelu jeter, skeletnih mišicah, prostati, maternici, hipofizi, očesu (veznici, zunajočesnih mišicah) in horoidnem pletežu možganov. V tej študiji na živalih, ki so prejemale najmanjši odmerek 5 mg/kg/teden, niso ugotovili nobenega NOAEL, a srednji odmerek 15 mg/kg so ocenili za največji odmerek brez hude toksičnosti (HNSTD – highest non-severely toxic dose). Ta odmerek je na podlagi izpostavljenosti zagotavljal varnostno mejo 1,77-5,33 do klinično pomembne izpostavljenosti, na podlagi kliničnega režima odmerjanja bodisi enkratnega odmerka 300 mg ali 75 mg na tri tedne.

Kancerogenost in mutagenost

Kancerogenega in genotoksičnega potenciala tremelimumaba niso ocenili.

Reproduktivna toksičnost

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so opazili infiltracijo mononuklearnih celic v prostato in maternico. S tremelimumabom niso izvedli študij plodnosti na živalih, zato pomen teh izsledkov za plodnost ni znan. V reprodukcijskih študijah na živalih dajanje tremelimumaba brejim opicam cynomolgus med obdobjem organogeneze ni bilo povezano z maternalno toksičnostjo ali z učinki na izgubo brejosti, plodovo telesno maso, niti z zunanjimi, visceralnimi ali skeletnimi nepravilnostmi ali maso izbranih plodovih organov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Histidin
Histidinijev klorid monohidrat
Trehaloza-dihidrat
Dinatrijev edetat dihidrat
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študij kompatibilnosti ni, se tega zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta pri temperaturi od 2 °C - 8 °C.

Razredčena raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani do 28 dni na temperaturi od 2 °C do 8 °C in do 48 ur na sobni temperaturi (do 25 °C) od časa priprave.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 12 ur na sobni temperaturi (do 25 °C), razen če je priprava opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Odsotnost rasti mikrobov v pripravljeni raztopini za infundiranje je bila dokazana do 28 dni na temperaturi od 2 °C do 8 °C in do 48 ur na sobni temperaturi (do 25 °C) od časa priprave.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Na voljo sta dve velikosti pakiranja zdravila IMJUDO:

- 1,25 ml koncentrata (skupno 25 mg tremelimumaba) v viali iz stekla tipa I z elastomernim zamaškom in vijolično snemno aluminijsko zaporo. Velikost pakiranja: 1 viala z enim odmerkom
- 15 ml koncentrata (skupno 300 mg tremelimumaba) v viali iz stekla tipa I z elastomernim zamaškom in temno modro snemno aluminijsko zaporo. Velikost pakiranja: 1 viala z enim odmerkom

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava raztopine

Zdravilo IMJUDO je na voljo v vialah z enim odmerkom in ne vsebuje konzervansov, zato je treba upoštevati aseptičen postopek.

- Zdravilo morate pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Zdravilo IMJUDO je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina. Če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce, vialo zavrzite. Viale ne stresajte.
- Vzemite potrebno količino iz vial(e) zdravila IMJUDO in jo prenesite v intravensko vrečo, ki vsebuje 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Končna koncentracija razredčene raztopine mora biti med 0,1 mg/ml in 10 mg/ml. Raztopine ne zamrzujte in ne stresajte.
- Paziti je treba, da se zagotovi, da je pripravljena raztopina sterilna.
- Po odvzemu zdravila v vialo ne posegajte znova.
- Morebitni neporabljeni ostanek v viali zavrzite.

Dajanje zdravila

- Raztopino za infundiranje dajte intravensko v 60 minutah po intravenski liniji, v kateri je sterilen 0,2- ali 0,22-mikronski linijski filter, z majhno vezavo beljakovin.
- Po isti infuzijski liniji ne dajajte obenem nobenega drugega zdravila.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1713/001 25-mg viala
EU/1/22/1713/002 300-mg viala

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. februar 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila IMJUDO na trg v posamezni državi članici mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom uskladiti vsebino in obliko izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa. Dodatni ukrep za zmanjševanje tveganj je namenjen povečanju ozaveščenosti in zagotavljanju informacij o simptomih imunsko pogojenih neželenih učinkov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo IMJUDO na trgu, zagotoviti, da bodo vsi zdravniki, ki bodo predvidoma uporabljali zdravilo IMJUDO, imeli dostop/bodo prejeli naslednje izobraževalno gradivo, ki ga bodo posredovali bolnikom:

Kartica za bolnika

Ključna sporočila kartice za bolnika obsegajo:

- Opozorilo (razumljivo bolniku), da se lahko pojavijo imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so lahko resni.
- Opis simptomov imunsko pogojenih neželenih učinkov.
- Opozorilo, naj se bolnik nemudoma obrne na zdravstvenega delavca in se posvetuje o znakih in simptomih.
- Prostor za kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo.
- Opozorilo, naj ima bolnik kartico vedno pri sebi.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
tremelimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter koncentrata vsebuje 20 mg tremelimumaba.
Ena viala z 1,25 ml koncentrata vsebuje 25 mg tremelimumaba.
Ena viala s 15 ml koncentrata vsebuje 300 mg tremelimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, trehaloza-dihidrat, dinatrijev edetat dihidrat, polisorbit 80 in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

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

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1713/001 25-mg viala

EU/1/22/1713/002 300-mg viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

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

6. DRUGI PODATKI

AstraZeneca

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

IMJUDO 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje tremelimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo IMJUDO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo IMJUDO
3. Kako boste dobili zdravilo IMJUDO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila IMJUDO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo IMJUDO in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo IMJUDO je zdravilo proti raku. Vsebuje učinkovino tremelimumab, ki spada v skupino zdravil, imenovanih *monoklonska protitelesa*. To zdravilo je pripravljeno tako, da prepozna določeno ciljno snov v telesu. Zdravilo IMJUDO deluje tako, da imunskemu sistemu pomaga premagati raka.

Zdravilo IMJUDO uporabljamo v kombinaciji z durvalumabom za zdravljenje določene vrste raka jeter, imenovanega karcinom jetrnih celic (hepatocelularni karcinom – HCK), ki je napredoval ali ga ni mogoče kirurško odstraniti. Prejeli ga boste, če imate HCK,

- ki ga ni mogoče odstraniti z operacijo (je neresektabilen) in
- se je morda razširil v jetrih ali drugod po telesu.

Zdravilo IMJUDO se uporablja za zdravljenje vrste pljučnega raka, imenovanega "napredovali nedrobnocelični pljučni rak" pri odraslih. Uporabljeno bo v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku (durvalumabom in kemoterapijo).

Zdravilo IMJUDO se uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, zato je pomembno, da preberete tudi navodila za uporabo teh drugih zdravil. Če imate o teh zdravilih kakšna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo IMJUDO

Zdravila IMJUDO ne smete dobiti:

če ste alergični na tremelimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo IMJUDO, se posvetujte z zdravnikom:

- če imate avtoimunsko bolezen (bolezen, pri kateri imunski sistem napade celice lastnega telesa),
- če imate presajen organ,
- če imate težave s pljuči ali dihanjem,
- če imate težave z jetri.

Če bi kaj od tega lahko veljalo za vas, **se posvetujte z zdravnikom**, preden dobite zdravilo IMJUDO.

Ko dobite zdravilo IMJUDO, se vam lahko pojavijo nekateri **resni neželeni učinki**.

Zdravnik vam lahko da še druga zdravila za preprečitev hujših zapletov in zmanjšanje simptomov. Zdravnik lahko uporabo naslednjega odmerka zdravila IMJUDO odloži ali vaše zdravljenje s tem zdravilom konča. **Nemudoma se posvetujte z zdravnikom**, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- novonastali kašelj ali poslabšanje kašlja, kratko sapo, bolečine v prsih (to so lahko znaki vnetja **pljuč**)
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, manjši občutek lakote, bolečine na desni strani trebuha, porumenelost kože ali očesnih beločnic, zaspanost, temen urin ali večjo nagnjenost h krvavitvam ali podplutbam kot po navadi (to so lahko znaki vnetja **jeter**)
- drisko ali pogostejše iztrebljanje kot po navadi, črno, smolasto ali lepljivo blato s krvjo ali sluzjo, hude bolečine v trebuhu ali občutljivost trebuha (to so lahko znaki vnetja **črevesja** ali predrtja črevesja)
- hitro bitje srca, skrajno utrujenost, pridobivanje ali izgubljanje telesne mase, omotico ali omedlevico, izpadanje las, občutek mraza, zaprtje, glavobole, ki ne minejo, ali nenavadne glavobole (to so lahko znaki vnetja **žlez**, zlasti ščitnice, nadledvične žleze, hipofize ali trebušne slinavke)
- večjo lakoto ali žejo kot po navadi, pogostejše odvajanje urina kot po navadi, visok krvni sladkor, hitro in globoko dihanje, zmedenost, sladek zadah iz ust, sladek ali kovinski okus v ustih ali drugačen vonj urina ali znoja (to so lahko znaki **sladkorne bolezni**)
- zmanjšanje količine urina (to je lahko znak vnetja **ledvic**)
- izpuščaj, srbenje, mehurje na koži ali razjede v ustih ali na drugih vlažnih telesnih površinah (to so lahko znaki vnetja **kože**)
- bolečine v prsih, kratko sapo, neredno bitje srca (to so lahko znaki vnetja **srčne mišice**)
- bolečine v mišicah ali okorelost ali šibkost ali hitro utrudljivost mišic (to so lahko znaki vnetja ali drugih težav z **mišicami**)
- mrzlico ali tresenje, srbenje ali izpuščaj, zardevanje, kratko sapo ali piskajoče dihanje, omotico ali zvišano telesno temperaturo (to so lahko znaki **z infundiranjem povezanih reakcij**)
- napade krčev, togost vratu, glavobol, zvišano telesno temperaturo, mrzlico, bruhanje, občutljivost oči za svetlobo, zmedenost in zaspanost (to so lahko znaki vnetja **možganov** ali ovojnic, ki obdajajo možgane in **hrbtjenjačo**)
- **vnetje hrbtenjače** (transverzni mielitisa): simptomi lahko vključujejo bolečino, omrtvičenost, mravljinčenje ali šibkost rok ali nog; težave s sečnim mehurjem ali črevesjem, vključno s potrebo po pogostejšem uriniranju, urinsko inkontinenco, težavami pri uriniranju in zaprtjem
- bolečine, šibkost in ohromelost dlani, stopal ali rok (to so lahko znaki vnetja **živcev**, Guillain-Barréjevega sindroma)
- bolečine v sklepih, otekanje in/ali togost (to so lahko znaki vnetja **sklepov**, imunsko pogojenega artritis)
- pordelost očesa, bolečina v očesu, občutljivost na svetlobo in/ali spremembe vida (to so lahko znaki in simptomi vnetja **očesa**, uveitis)
- krvavitve (iz nosu ali dlesni) in/ali podplutbe (to so lahko znaki majhnega števila krvnih ploščic (**trombocitov**)).

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če imate katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, ne smejo dobiti zdravila IMJUDO, ker pri teh bolnikih ni raziskano.

Druga zdravila in zdravilo IMJUDO

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila rastlinskega izvora in zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

Nosečnost in plodnost

Tega zdravila **ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo**. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom. Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom IMJUDO in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila.

Dojenje

Če dojite, morate to povedati zdravniku. Ni znano, ali zdravilo IMJUDO pri človeku prehaja v materino mleko. Morda vam bodo svetovali, da med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila ne dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo IMJUDO vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. A če imate neželene učinke, ki vam poslabšajo zbranost in sposobnost reagiranja, bodite pri upravljanju vozil in strojev previdni.

Zdravilo IMJUDO vsebuje malo natrija

Zdravilo IMJUDO vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija.

Zdravilo IMJUDO vsebuje polisorbata

To zdravilo vsebuje 0,3 mg polisorbata 80 v 1,25 ml viali ali 3 mg polisorbata 80 v 15 ml viali, kar je enako 0,2 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste dobili zdravilo IMJUDO

Zdravilo IMJUDO boste dobili v bolnišnici ali ambulantni pod nadzorstvom izkušenega zdravnika. Zdravnik vam bo dal zdravilo IMJUDO z infuzijo (kapalno) v veno; dajanje bo trajalo približno eno uro.

Za zdravljenje raka jeter ga boste dobili v kombinaciji z durvalumabom.

Priporočeni odmerki

- Če tehtate 40 kg ali več, je odmerek 300 mg v enem enkratnem odmerku.
- Če tehtate manj kot 40 kg, je odmerek 4 mg na kilogram telesne mase.

Če za zdravljenje raka jeter zdravilo IMJUDO prejimate v kombinaciji z durvalumabom, boste najprej dobili zdravilo IMJUDO in potem durvalumab.

Za zdravljenje pljučnega raka ga boste dobili v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo.

Priporočeni odmerki:

- Če tehtate 34 kg ali več, je odmerek 75 mg na 3 tedne.
- Če tehtate manj kot 34 kg, je odmerek 1 mg na kilogram telesne mase na 3 tedne.

Po navadi boste dobili skupno 5 odmerkov zdravila IMJUDO. Prve 4 odmerke boste dobili 1., 4., 7. in 10. teden. Peti odmerek se po navadi da 6 tednov pozneje, 16. teden. Zdravnik bo odločil, koliko zdravljenj natančno potrebujete.

Če zdravilo IMJUDO prejimate v kombinaciji z durvalumabom in kemoterapijo, boste najprej dobili zdravilo IMJUDO, potem durvalumab in nato kemoterapijo.

Če izpustite obisk

Zelo pomembno je, da ne izpustite odmerka tega zdravila. Če izpustite obisk, **takoj pokličite zdravnika**, da se boste dogovorili za nov datum obiska.

Če imate o svojem zdravljenju dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ko dobite zdravilo IMJUDO, se vam lahko pojavijo nekateri resni neželeni učinki. **Glejte 2. poglavje** za podroben seznam teh neželenih učinkov.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če se vam pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, o katerih so poročali v klinični študiji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMJUDO v kombinaciji z durvalumabom.

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMJUDO v kombinaciji z durvalumabom, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- premalo dejavna ščitnica; to lahko povzroči utrujenost ali povečanje telesne mase
- kašelj
- driska
- bolečine v trebuhu
- nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter (zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišana alanin-aminotransferaza)
- izpuščaj na koži
- srbenje
- zvišana telesna temperatura
- otekanje nog (periferni edemi)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužbe zgornjih dihal
- okužba pljuč (pljučnica)
- gripi podobna bolezen
- zobne okužbe in okužbe ustnih mehkih tkiv
- prekomerno dejavna ščitnica; to lahko povzroči hitro bitje srca ali hujšanje
- vnetje ščitnice (tiroiditis)
- zmanjšano izločanje hormonov nadledvičnih žlez; to lahko povzroči utrujenost
- vnetje pljuč (pnevmonitis)
- nenormalni izvidi preiskav delovanja trebušne slinavke
- vnetje črevesja (kolitis)
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- vnetje jeter (hepatitis)
- vnetje kože
- nočno znojenje

- bolečine v mišicah (mialgija)
- nenormalni izvidi preiskav delovanja ledvic (zvišan kreatinin v krvi)
- boleče uriniranje (dizurija)
- reakcija na infundiranje zdravila, ki lahko povzroči zvišano telesno temperaturo ali zardevanje

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- glivična okužba v ustih
- majhno število krvnih ploščic s prekomernimi krvavitvami in podplutbami (imunska trombocitopenija)
- premalo dejavna hipofiza, vnetje hipofize
- sladkorna bolezen tipa 1
- bolezen, pri kateri mišice postanejo šibke in se hitro utrudijo (miastenija gravis)
- vnetje ovojnic, ki obdajajo hrbtenjačo in možgane (meningitis)
- vnetje srca (miokarditis)
- hripavost (disfonija)
- brazgotinjenje pljučnega tkiva
- mehurji na koži
- vnetje mišic (miozitis)
- vnetje mišic in žil
- vnetje ledvic (nefritis), zaradi česar se lahko zmanjša količina urina
- vnetje sklepov (imunsko pogojeni artritis)
- vnetje mišic, ki povzroča bolečino ali okorelost (revmatična polimialgija)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- diabetes insipidus
- vnetje očesa (uveitis)
- vnetje možganov (encefalitis)
- vnetje živcev (Guillain-Barréjev sindrom)
- predrtje črevesa (perforacija črevesa)
- celiakija (za katero so značilni simptomi, kot so bolečine v trebuhu, driska in napihnjenost po zaužitju živil, ki vsebujejo gluten)
- vnetje sečnega mehurja (cistitis). Med znaki in simptomi so lahko pogosto in/ali boleče uriniranje, siljenje na vodo, kri v urinu, bolečina ali pritisk v spodnjem delu trebuha.

Med drugimi neželenimi učinki, o katerih so poročali z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz podatkov, ki so na voljo) so

- vnetje dela hrbtenjače (transverzni mielitis)
- pomanjkanje ali zmanjšanje količine prebavnih encimov, ki jih proizvaja trebušna slinavka (eksokrina insuficienca trebušne slinavke)

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IMJUDO v kombinaciji s durvalumabom in kemoterapijo na osnovi platine, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe zgornjih dihal
- okužba pljuč (pljučnica)
- majhno število rdečih krvnih celic
- majhno število belih krvnih celic
- majhno število krvnih ploščic (trombocitov)
- premalo dejavna ščitnica; to lahko povzroči utrujenost ali povečanje telesne mase
- zmanjšan apetit
- kašelj
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- driska

- bruhanje
- zaprtje
- nenormalni izvidi jetrnih testov (zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišana alanin-aminotransferaza)
- izpadanje las
- izpuščaj na koži
- srbenje
- bolečine v sklepih (artralgija)
- utrujenost ali šibkost
- zvišana telesna temperatura

Pogosti (pojavi se lahko pri do 1 od 10 bolnikov)

- gripi podobna bolezen
- glivična okužba v ustih
- majhno število belih krvnih celic z znaki zvišane telesne temperature
- majhno število rdečih in belih krvnih celic in krvnih ploščic (pancitopenija)
- prekomerno dejavna ščitnica; to lahko povzroči hitro bitje srca ali hujšanje
- znižana raven hormonov, ki nastajajo v nadledvičnih žlezah; to lahko povzroči utrujenost
- premalo dejavna hipofiza, vnetje hipofize
- vnetje ščitnice (tiroiditis)
- vnetje živcev, ki povzroči omrtvičenost, šibkost, mravljinčenje ali pekoče bolečine v rokah in nogah (periferna nevropatija)
- vnetje pljuč (pnevmonitis)
- hripavost (disfonija)
- vnetje ust ali ustnic
- nenormalni izvidi preiskav delovanja trebušne slinavke
- bolečine v trebuhu
- vnetje črevesja (kolitis)
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- vnetje jeter (hepatitis); to lahko povzroči slabost v želodcu ali občutek manjše lakote
- bolečine v mišicah (mialgija).
- nenormalni izvidi preiskav delovanja ledvic (zvišanje kreatinina v krvi)
- boleče uriniranje (dizurija)
- otekanje nog (periferni edem)
- reakcije na infundiranje zdravila, ki lahko povzročijo zvišanje telesne temperature in zardevanje

Občasni (pojavi se lahko pri do 1 od 100 bolnikov)

- okužbe zob in okužbe ustnih mehkih tkiv
- majhno število krvnih ploščic z znaki prekomernega krvavenja in podplutb (imunska trombocitopenija)
- diabetes insipidus
- sladkorna bolezen tipa 1
- vnetje možganov (encefalitis)
- vnetje srca (miokarditis)
- brazgotinjenje pljučnega tkiva
- mehurji na koži
- nočno znojenje
- vnetje kože
- vnetje mišic (miozitis)
- vnetje mišic in žil
- vnetje ledvic (nefritis); to lahko zmanjša količino urina
- vnetje sečnega mehurja (cistitis). Med znaki in simptomi so lahko pogosto in/ali boleče uriniranje, siljenje na vodo, kri v urinu, bolečina ali pritisk v spodnjem delu trebuha.

- vnetje očesa (uveitis)
- vnetje sklepov (imunsko pogojeni artritis)

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- stanje, pri katerem postanejo mišice šibke in se hitro utrudijo (miastenija gravis)
- vnetje živcev (Guillain-Barréjev sindrom)
- vnetje opne, ki obdaja hrbtenjačo in možgane (meningitis)
- predrtje črevesa (perforacija črevesa)
- celiakija (za katero so značilni simptomi, kot so bolečine v trebuhu, driska in napihnjenost po zaužitju živil, ki vsebujejo gluten)

Drugi neželenimi učinki, o katerih so poročali z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz podatkov, ki so na voljo)

- vnetje dela hrbtenjače (transverzni mielitis)
- pomanjkanje ali zmanjšanje količine prebavnih encimov, ki jih proizvaja trebušna slinavka (eksokrina insuficienca trebušne slinavke)
- vnetje mišic, ki povzroča bolečino ali okorelost (revmatična polimialgija)

Če opazite katerega koli od naštetih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom:

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, **se posvetujte z zdravnikom**. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila IMJUDO

Zdravilo IMJUDO boste dobili v bolnišnici ali ambulantni in za njegovo shranjevanje bo odgovoren zdravstveni delavec.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne uporabite, če je motno, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce.

Morebitnega neporabljenega dela raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo IMJUDO

Učinkovina je tremelimumab.

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg tremelimumaba.

Ena viala vsebuje ali 300 mg tremelimumaba v 15 ml koncentrata ali 25 mg tremelimumaba v 1,25 ml koncentrata.

Druge sestavine zdravila so: histidin, histidinijev klorid monohidrat, trehaloza-dihidrat, dinatrijev edetat dihidrat (glejte poglavje 2, "Zdravilo IMJUDO vsebuje malo natrija"), polisorbat 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila IMJUDO in vsebina pakiranja

Zdravilo IMJUDO koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina brez vidnih delcev, ki ne vsebuje konzervansov.

Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo ali 1 stekleno vialo z 1,25 ml koncentrata ali 1 stekleno vialo s 15 ml koncentrata.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava in dajanje infuzije

- Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati in preveriti, da ne vsebujejo delcev in nimajo spremenjene barve. Koncentrat je bistra do opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina brez vidnih delcev. Če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce, vialo zavrzite.
- Viala ne stresajte.
- Vzemite potrebno količino koncentrata iz vial(e) in ga prenesite v intravensko vrečo, ki vsebuje 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje, da boste pripravili razredčeno raztopino s končno koncentracijo od 0,1 do 10 mg/ml. Razredčeno raztopino premešajte s previdnim obračanjem.

- Ko je zdravilo razredčeno, ga uporabite takoj. Razredčene raztopine ne smete zamrzniti. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, celotni čas od vboda v vialo do začetka infundiranja ne sme preseči 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 12 ur na sobni temperaturi (do 25 °C). Če so intravenske vreče shranjene v hladilniku, jih je treba pustiti, da pred uporabo dosežejo sobno temperaturo. Raztopino za infundiranje dajte intravensko v teku 1 ure; uporabite sterilen 0,2- ali 0,22-mikronski linijski filter, z majhno vezavo beljakovin.
- Tega zdravila ne dajajte skupaj z drugimi zdravili po isti infuzijski liniji.
- Zdravilo IMJUDO je namenjeno za enkratni odmerek. Morebitni neuporabljeni ostanek v viali zavržite.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za tremelimumab so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o revmatični polimialgiji, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med tremelimumabom v kombinaciji z durvalumabom ter revmatično polimialgijo vsaj razumno mogoča. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo tremelimumab, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za tremelimumab odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravila, ki vsebuje tremelimumab nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.