

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IMJUDO 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține tremelimumab 20 mg.

Un flacon de 1,25 ml de concentrat conține tremelimumab 25 mg.

Un flacon de 15 ml de concentrat conține tremelimumab 300 mg.

Tremelimumab este un anticorp monoclonal uman de tip imunoglobulină G2 IgG2a anti-citotoxic al limfocitelor T 4 (CTLA-4) produs în celule de mielom murin, prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben deschis, fără sau practic fără particule vizibile. Soluția are pH de aproximativ 5,5 și osmolalitate de aproximativ 285 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

IMJUDO în asociere cu durvalumab este indicat pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil.

IMJUDO în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) metastazat fără mutații de sensibilizare EGFR sau mutație ALK pozitivă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie inițiat și monitorizat de un medic cu experiență în tratamentul cancerului.

Doze

Doza recomandată de IMJUDO este prezentată în Tabelul 1. IMJUDO se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră.

Pentru informații suplimentare privind administrarea IMJUDO în asociere cu alte medicamente, consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru medicamente.

Tabelul 1: Doza recomandată de IMJUDO

Indicație	Doza recomandată de IMJUDO	Durata tratamentului
CHC în stadiu avansat sau nerezecabil	IMJUDO 300 mg ^a ca doză unică administrată în asociere cu durvalumab 1500 mg ^a în Ciclul 1/Ziua 1, urmată de durvalumab în monoterapie la intervale de 4 săptămâni	Până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile
NSCLC metastazat	<u>În timpul chimioterapiei cu compuși pe bază de platină:</u> 75 mg^b în asociere cu durvalumab 1500 mg și chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni (21 de zile) timp de 4 cicluri (12 săptămâni). <u>După chimioterapia cu compuși pe bază de platină:</u> Durvalumab 1500 mg la intervale de 4 săptămâni și tratament de menținere cu pemetrexed^c în funcție de rezultatul histopatologic la intervale de 4 săptămâni. A cincea doză de IMJUDO 75 mg^{d,e} trebuie administrată în săptămâna 16 împreună cu doza 6 de durvalumab.	Până la maxim 5 doze. Pacienților li se pot administra mai puțin de cinci doze de IMJUDO în asociere cu durvalumab 1500 mg și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în cazul progresiei bolii sau al toxicității inacceptabile.

^a Pentru IMJUDO, pacienților cu CHC și greutate corporală de 40 kg sau mai mică trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutatea corporală, echivalentă cu IMJUDO 4 mg/kg până când greutatea corporală este mai mare de 40 kg. Pentru durvalumab, pacienților cu greutate corporală de 30 kg sau mai mică trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutatea corporală, echivalentă cu durvalumab 20 mg/kg până când greutatea corporală este mai mare de 30 kg.

^b Pentru IMJUDO, pacienților cu NSCLC metastazat cu o greutate corporală de 34 kg sau mai puțin trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutate, echivalentă cu 1 mg/kg corp de IMJUDO, până când greutatea crește la mai mult de 34 kg. Pentru durvalumab, pacienților cu greutate corporală de 30 kg sau mai puțin trebuie să li se administreze doze stabilite în funcție de greutate, echivalente cu durvalumab 20 mg/kg corp, până când greutatea crește mai mult de 30 kg.

^c Luați în considerare tratamentul de menținere cu pemetrexed la pacienții cu tumori non-scuamoase care au urmat tratament cu pemetrexed și carboplatină/cisplatină în etapa de chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

^d În cazul întârzierii/întârzierilor în administrarea dozei, a cincea doză de IMJUDO poate fi administrată după săptămâna 16, împreună cu durvalumab.

^e Dacă pacienții primesc mai puțin de 4 cicluri de chimioterapie cu compuși pe bază de platină, ciclurile rămase de IMJUDO (până la 5 în total) împreună cu durvalumab trebuie administrate după faza de chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei în timpul tratamentului cu IMJUDO în asociere cu durvalumab. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.

Recomandările pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun sunt descrise în Tabelul 2 (consultați pct. 4.4 pentru recomandări suplimentare de tratament, monitorizare și evaluare a informației). Se recomandă, de asemenea, consultarea RCP pentru durvalumab.

Tabelul 2. Modificările terapeutice recomandate pentru IMJUDO în asociere cu durvalumab

Reacții adverse	Severitate ^a	Modificarea tratamentului
Pneumonită/boală pulmonară interstițială mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea ^b
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv administrarea
Hepatită mediată imun	ALT sau AST > 3 - ≤ 5 x LSN sau bilirubină totală > 1,5 - ≤ 3 x LSN	Se amână administrarea ^b
	ALT sau AST > 5 - ≤ 10 x LSN	Se amână administrarea durvalumab și se oprește definitiv administrarea IMJUDO (dacă este cazul)
	ALT sau AST > 3 x LSN concomitent cu bilirubină totală > 2 x LSN ^c	Se oprește definitiv administrarea
	ALT sau AST > 10 x LSN sau bilirubină totală > 3 x LSN	
Hepatită mediată imun în CHC (sau afectare tumorală hepatică secundară cu valori inițiale modificate) ^d	ALT sau AST > 2,5 - ≤ 5 x valoarea inițială și ≤ 20 x LSN	Se amână administrarea ^b
	ALT sau AST > 5 - 7 x valoarea inițială și ≤ 20 x LSN sau ALT sau AST 2,5 - 5 x valoarea inițială și ≤ 20 x LSN concomitent cu bilirubină totală > 1,5 - < 2 x LSN ^c	Se amână administrarea durvalumab și se oprește definitiv administrarea IMJUDO (dacă este cazul)
	ALT sau AST > 7 x valoarea inițială sau > 20 x LSN oricare apare prima sau bilirubină > 3 x LSN	Se oprește definitiv administrarea
Colită sau diaree mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea ^b
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv administrarea ^e

Reacții adverse	Severitate^a	Modificarea tratamentului
Perforație intestinală	ORICE grad	Se oprește definitiv administrarea
Hipertiroidism, tiroidită mediate imun	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stării clinice stabile
Hipotiroidism mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări
Insuficiența suprarenală, hipofizită/hipopituitarism mediate imun	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stării clinice stabile
Diabet zaharat de tip 1 mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări
Nefrită mediată imun	Grad 2 cu creatinină serică > 1,5-3 x (LSN sau valoare inițială)	Se amână administrarea ^b
	Grad 3 cu creatinină serică > 3 x valoare inițială sau > 3-6 x LSN; Grad 4 cu creatinină serică > 6 x LSN	Se oprește definitiv administrarea
Erupție cutanată sau dermatită mediată imun (inclusiv pemfigoid)	Grad 2 > 1 săptămână sau Grad 3	Se amână administrarea ^b
	Grad 4	Se oprește definitiv administrarea
Miocardită mediată imun	Grad 2-4	Se oprește definitiv administrarea
Miozită/polimiozită/rabdomioliză mediată imun	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea ^{b,f}
	Grad 4	Se oprește definitiv administrarea
Reacții asociate administrării perfuziei	Grad 1 sau 2	Se întrerupe sau se reduce viteza de perfuzare
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv administrarea
Miastenia gravis mediată imun	Grad 2-4	Se oprește definitiv administrarea

Reacții adverse	Severitate ^a	Modificarea tratamentului
Mielită transversă mediată imun	Orice grad	Se oprește definitiv administrarea
Meningită mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea ^b
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv administrarea
Encefalită mediată imun	Grad 2-4	Se oprește definitiv administrarea
Sindrom Guillain-Barré mediat imun	Grad 2-4	Se oprește definitiv administrarea
Alte reacții adverse mediate imun ^g	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea ^b
	Grad 4	Se oprește definitiv administrarea
Reacții adverse care nu sunt mediate imun	Grad 2 și 3	Se amână administrarea până ≤ Grad 1 sau revenirea la statusul inițial
	Grad 4	Se oprește definitiv administrarea ^h

^a Terminologia criteriilor pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ALT: alanin aminotransferază; AST: aspartat aminotransferază; LSN: limita superioară a valorilor normale.

^b După întrerupere, tratamentul cu IMJUDO și/sau durvalumab poate fi reluat în decurs de 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat la ≤ Grad 1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent/zi. Tratamentul cu IMJUDO și durvalumab trebuie oprit definitiv în cazul reacțiilor adverse recurente de Gradul 3, după caz.

^c Pentru pacienții cu etiologie alternativă, se urmează recomandările pentru creșterile AST sau ALT fără creșteri concomitente ale bilirubinei.

^d În cazul în care AST și ALT sunt mai mici sau egale cu LSN la momentul inițial la pacienții cu afectare hepatică, se întrerupe sau se oprește definitiv tratamentul cu durvalumab pe baza recomandărilor pentru hepatită fără afectare hepatică.

^e Se oprește definitiv administrarea IMJUDO la Grad 3; însă, tratamentul cu durvalumab poate fi reluat odată ce evenimentul advers s-a remis.

^f Se oprește definitiv tratamentul cu IMJUDO și durvalumab dacă reacția adversă nu se ameliorează ≤ Grad 1 în decurs de 30 de zile sau dacă există semne de insuficiență respiratorie.

^g Include trombocitopenie mediată imun, pancreatită, cistită neinfecțioasă, artrită mediată imun, uveită și polimialgie reumatică.

^h Cu excepția modificărilor de laborator de Gradul 4, când decizia de întrerupere a tratamentului trebuie să se bazeze pe semnele/simptomele clinice asociate și pe evaluarea clinică.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) (vezi pct. 5.2). Datele privind pacienții cu vârsta de 75 de ani sau peste cu NSCLC metastazat sunt limitate (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de IMJUDO la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a trage concluzii cu privire la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei de IMJUDO la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. IMJUDO nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea IMJUDO la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite cu privire la CHC și NSCLC. Nu sunt disponibile date. În afara indicațiilor sale autorizate, IMJUDO în asociere cu durvalumab a fost studiat la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu neuroblastom, tumoră solidă și sarcom, totuși rezultatele studiului nu au condus la concluzia că beneficiile unei astfel de utilizări depășesc riscurile. Datele disponibile până în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

IMJUDO se administrează intravenos, sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare, în interval de 1 oră (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

IMJUDO în asociere cu durvalumab

În cazul CHC nerezecabil sau avansat, când IMJUDO este administrat în asociere cu durvalumab, se administrează IMJUDO ca perfuzie intravenoasă separată înainte de durvalumab, în aceeași zi. A se vedea RCP pentru informații despre administrarea durvalumab.

IMJUDO în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină

În cazul NSCLC, când IMJUDO se administrează în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, în ziua administrării IMJUDO este administrat primul, urmat de durvalumab și apoi chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

Când IMJUDO este administrat ca a cincea doză în săptămâna 16, în asociere cu durvalumab și terapie de menținere cu pemetrexed, în ziua administrării IMJUDO este administrat primul, urmat de durvalumab și apoi pemetrexed ca terapie de menținere.

IMJUDO, durvalumab și chimioterapia cu compuși pe bază de platină se administrează ca perfuzii intravenoase separate. IMJUDO și durvalumab se administrează fiecare timp de 1 oră. Pentru chimioterapia cu compuși pe bază de platină, a se vedea RCP pentru modul de administrare. Pentru terapia de menținere cu pemetrexed, a se vedea RCP pentru modul de administrare. Trebuie utilizate pungi de perfuzie și filtre separate pentru fiecare perfuzie.

În timpul ciclului 1, administrarea de IMJUDO va fi urmată de administrarea de durvalumab, care va începe la aproximativ 1 oră (maxim 2 ore) după finalizarea perfuziei cu IMJUDO. Perfuzia cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină trebuie să înceapă la aproximativ 1 oră (maxim 2 ore) după finalizarea perfuziei cu durvalumab. Dacă nu sunt probleme clinice semnificative în timpul ciclului 1, pe baza deciziei medicului, ciclurile ulterioare cu durvalumab pot fi administrate imediat după IMJUDO, iar perioada de timp dintre finalizarea perfuziei cu durvalumab și începerea chimioterapiei poate fi redusă la 30 de minute.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Consultați pct. 4.2, Tabelul 2 pentru recomandări privind modificarea tratamentului. Pentru reacțiile adverse suspectate mediate imun, trebuie realizată o evaluare adecvată pentru confirmarea etiologiei sau pentru excluderea etiologiilor alternative. Pe baza severității reacției adverse, administrarea IMJUDO în asociere cu durvalumab trebuie amânată și e necesară administrarea de corticosteroizi. După ameliorarea până la Grad ≤ 1 , trebuie inițiată reducerea treptată a dozei de corticosteroid și terapia continuată timp de cel puțin 1 lună. Se ia în considerare creșterea dozei de corticosteroizi și/sau utilizarea de imunosupresoare sistemice suplimentare dacă reacția se înrăutățește sau nu se ameliorează.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pneumonită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab, sau cu durvalumab și chimioterapie, a apărut pneumonită sau boală pulmonară interstițială mediată imun, definită prin necesitatea utilizării de corticosteroizi sistemici și fără o etiologie alternativă clară (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de pneumonită. Suspiciunea de pneumonită trebuie confirmată prin examene imagistice și trebuie excluse alte etiologii infecțioase, precum și cele asociate cu alte boli, și tratată conform recomandărilor de la pct. 4.2. În cazul evenimentelor de Grad 2, o doză inițială de prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent trebuie inițiată, urmată de reducerea treptată a dozei. În cazul evenimentelor de Grad 3 sau 4, o doză inițială de metilprednisolon 2-4 mg/kg/zi sau echivalent trebuie inițiată, urmată de reducerea treptată a dozei.

Hepatită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab, sau cu durvalumab și chimioterapie, a apărut hepatită mediată imun, definită prin necesitatea utilizării de corticosteroizi sistemici și fără o etiologie alternativă clară (vezi pct. 4.8). Se monitorizează nivelul de alanin aminotransferază, aspartat aminotransferază, bilirubină totală și fosfatază alcalină înainte de inițierea tratamentului și înainte de fiecare perfuzie ulterior. Trebuie avută în vedere monitorizarea suplimentară în funcție de evaluarea clinică. Hepatita mediată imun trebuie tratată conform recomandărilor de la pct. 4.2. Trebuie administrat tratament cu corticosteroizi cu o doză inițială de prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei pentru toate gradele de severitate.

Colită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab, sau cu durvalumab și chimioterapie, a apărut colită sau diaree mediată imun, definită prin necesitatea utilizării de corticosteroizi sistemici și fără o etiologie alternativă clară (vezi pct. 4.8). Au fost raportate cazuri de perforație a intestinului subțire și a intestinului gros la pacienții care au fost tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de colită/diaree și perforație intestinală și tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2. Trebuie administrat tratament cu corticosteroizi cu o doză inițială de prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei pentru Gradele 2-4. Dacă suspectați apariția perforației intestinale de ORICE grad, consultați imediat un medic chirurg.

Endocrinopatii mediate imun

Hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab, sau cu durvalumab și chimioterapie, au apărut hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită mediată imun, iar hipotiroidismul poate urma hipertiroidismului (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru valori modificate ale funcției tiroidiene înainte de tratament și periodic în timpul tratamentului și după cum este indicat pe baza evaluării clinice. Hipotiroidismul, hipertiroidismul și tiroidita mediate imun trebuie tratate conform recomandărilor de la pct. 4.2. În cazul hipotiroidismului mediat imun, se inițiază terapia de substituție cu hormoni tiroidieni așa cum este indicat clinic pentru Gradele 2-4. În cazul hipertiroidismului mediat imun/ tiroiditei, se poate iniția tratament simptomatic pentru Gradele 2-4.

Insuficiență corticosuprarenală mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab, sau cu durvalumab și chimioterapie, a apărut insuficiența corticosuprarenală mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de insuficiență corticosuprarenală. În cazul simptomelor de insuficiență corticosuprarenală pacienții trebuie să fie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2. Trebuie administrat tratament cu corticosteroizi cu o doză inițială de prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei și terapie de substituție hormonală așa cum este indicat clinic pentru Gradele 2-4.

Diabet zaharat de tip 1 mediat imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab, sau cu durvalumab și chimioterapie, a apărut diabet zaharat de tip 1 mediat imun, care se poate prezenta mai întâi ca cetoacidoză diabetică care poate fi letală dacă nu este detectată la timp (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de diabet zaharat de tip 1. În cazul diabetului zaharat de tip 1 simptomatic, pacienții trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2. Se poate iniția tratamentul cu insulină, așa cum este indicat clinic pentru Gradele 2-4.

Hipofizită/hipopituitarism mediat imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab, sau cu durvalumab și chimioterapie, a apărut hipofizită sau hipopituitarism mediat imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de hipofizită sau hipopituitarism. În cazul hipofizitei sau hipopituitarismului simptomatic, pacienții trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2. Trebuie administrat tratament cu corticosteroizi cu o doză inițială de prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei și terapie de substituție hormonală așa cum este indicat clinic pentru Gradele 2-4.

Nefrită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab, sau cu durvalumab și chimioterapie, a apărut nefrită mediată imun, definită prin necesitatea utilizării de corticosteroizi sistemici și fără o etiologie alternativă clară (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru modificarea funcției renale înainte de tratament și periodic în timpul tratamentului și tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2. Trebuie administrat tratament cu corticosteroizi cu o doză inițială de prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei pentru Gradele 2-4.

Erupție cutanată mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab, sau cu durvalumab și chimioterapie, au apărut erupții cutanate sau dermatită mediată imun (inclusiv pemfigoid), definite prin necesitatea utilizării de corticosteroizi sistemici și fără o etiologie alternativă clară, (vezi pct. 4.8). Au fost raportate evenimente asociate sindromului Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică la

pacienții tratați cu inhibitori PD-1 și CTLA-4. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de erupție cutanată sau dermatită și trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2. Trebuie administrat tratament cu corticosteroizi cu o doză inițială de prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei pentru Gradul 2 > 1 săptămână sau pentru Gradele 3 și 4.

Miocardită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab, sau cu durvalumab și chimioterapie, a apărut miocardita mediată imun, care poate fi letală (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de miocardită mediată imun și tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2. Trebuie administrat tratament cu corticosteroizi cu o doză inițială de prednison 2-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei pentru Gradele 2-4. Dacă nu apare o îmbunătățire în decurs de 2 până la 3 zile, în ciuda administrării corticosteroizilor, se începe prompt terapia imunosupresoare suplimentară. La atingerea rezoluției (Gradul 0), trebuie inițiată reducerea treptată a dozei de corticosteroid și administrarea trebuie continuată cel puțin o lună.

Pancreatită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie, a apărut pancreatită mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de pancreatită mediată imun și tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Alte reacții adverse mediate imun

Având în vedere mecanismul de acțiune al tremelimumab în asociere cu durvalumab, sau cu durvalumab și chimioterapie, pot apărea alte reacții adverse mediate imun. La pacienții tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab au fost observate următoarele reacții adverse mediate imun: miastenia gravis, mielită transversă, miozită, polimiozită, rabdomioliză, meningită, encefalită, sindrom Guillain-Barré, trombocitopenie imună, cistită neinfecțioasă, artrită mediată imun, uveită și polimialgie reumatică (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor și tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2. Trebuie administrat tratament cu corticosteroizi cu o doză inițială de prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducerea treptată a dozei pentru Gradele 2-4.

Reacții asociate administrării perfuziei

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale reacțiilor asociate administrării perfuziei. Au fost raportate reacții severe asociate perfuziei la pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab (vezi pct. 4.8). Reacțiile asociate administrării perfuziei trebuie tratate conform recomandărilor de la pct. 4.2. Pentru Gradele 1 și 2 de severitate, se poate lua în considerare pre-medicația ca profilaxie a reacțiilor ulterioare asociate administrării în perfuzie. Pentru Gradele 3 și 4, gestionați reacțiile severe asociate administrării în perfuzie conform standardului instituțional, ghidurilor de practică clinică adecvate și/sau ghidurilor societății.

Precauție specifică bolii

NSCLC metastazat

Sunt disponibile date limitate la pacienții vârstnici (≥ 75 ani) tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie pe bază de platină (vezi pct. 4.8 și 5.1). Se recomandă evaluarea atentă a potențialului beneficiu/risc al acestei scheme de tratament pentru fiecare pacient în parte.

Pacienți excluși din studiile clinice

CHC în stadiu avansat sau nerezecabil

Au fost excluși din studiile clinice pacienții cu următoarele: scor Child-Pugh B sau C, tromboză de venă portă, transplant hepatic, hipertensiune arterială necontrolată, metastaze cerebrale prezente sau în istoric, compresie medulară, infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și C, hemoragie gastrointestinală (GI) activă sau documentată anterior în interval de 12 luni, ascită care a necesitat intervenție non-farmacologică în interval de 6 luni, encefalopatie hepatică în interval de 12 luni înainte de începerea tratamentului, tulburări autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior. În absența datelor, tremelimumab trebuie utilizat cu prudență la aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului potențial beneficiu/risc la nivel individual.

NSCLC metastazat

Au fost excluși din studiile clinice pacienții cu următoarele: boală autoimună activă sau diagnosticată anterior; metastaze cerebrale active și/sau fără tratament; antecedente de imunodeficiență; administrarea de imunosupresoare sistemice într-un interval de 14 zile înainte de inițierea tremelimumab sau durvalumab, cu excepția dozelor fiziologice de corticosteroizi sistemici (≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent); afecțiuni intercurrente care nu răspund la tratament; tuberculoză activă sau hepatită cu virusul hepatitic B sau C, sau infecție HIV, sau pacienți vaccinați cu vaccin cu virus viu atenuat într-un interval de 30 de zile înainte sau după inițierea tremelimumab sau durvalumab. În absența datelor, tremelimumab trebuie utilizat cu prudență la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a potențialului beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea corticosteroizilor sistemici sau a imunosupresoarelor înainte de inițierea tratamentului cu tremelimumab, cu excepția dozelor fiziologice de corticosteroizi sistemici (≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent), nu este recomandată, din cauza interferenței potențiale cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea tremelimumab. Cu toate acestea, corticosteroizii sistemici sau alte imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea tratamentului cu tremelimumab pentru a trata reacțiile adverse mediate imun (vezi pct. 4.4).

Nu au fost efectuate studii formale de farmacocinetică (FC) cu tremelimumab de evaluare a interacțiunilor medicamentoase. Deoarece căile principale de eliminare a tremelimumab sunt catabolismul proteic prin sistemul reticuloendotelial și dispoziția mediată de țintă, nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase metabolice. FC interacțiunilor medicamentoase între tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină au fost evaluate în studiul POSEIDON și nu au fost observate interacțiuni FC semnificative clinic între tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabină, pemetrexed, carboplatină sau cisplatină, administrate concomitent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepție

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu tremelimumab și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză de tremelimumab.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea tremelimumab la gravide. Având în vedere mecanismul de acțiune și transferul prin placentă al IgG2, tremelimumab are risc de afectare a menținerii sarcinii și poate provoca leziuni fetale atunci când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale nu

indică efecte nocive directe sau indirecte asupra toxicității reproducerii (vezi pct. 5.3). IMJUDO nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după administrarea ultimei doze.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind prezența tremelimumab în laptele uman, absorbția și efectele asupra sugarului alăptat sau efectele asupra producerii de lapte. Se cunoaște că IgG2 umană este excretată în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru copilul alăptat. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu IMJUDO și timp de cel puțin 3 luni după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele potențiale ale tremelimumab asupra fertilității la om sau la animale. Cu toate acestea, în studiile de toxicitate cu doze repetate s-a observat infiltrarea celulelor mononucleare la nivelul prostatei și a uterului (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică a acestor observații pentru fertilitate nu este cunoscută.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tremelimumab nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

IMJUDO în asociere cu durvalumab

Siguranța administrării tremelimumab 300 mg ca doză unică în asociere cu durvalumab se bazează pe datele cumulate de la 462 de pacienți cu CHC (grup CHC) din studiul HIMALAYA și un alt studiu la pacienți cu CHC, studiul 22. Cele mai frecvente (> 10%) reacții adverse au fost erupții cutanate tranzitorii (32,5%), prurit (25,5%), diaree (25,3%), dureri abdominale (19,7%), valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (18,0%), pirexie (13,9%), hipotiroidism (13,0%), tuse/tuse productivă (10,8%) și edem periferic (10,4%) (vezi Tabelul 3).

Cele mai frecvente (> 3%) reacții adverse (NCI CTCAE de Grad ≥ 3) au fost valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (8,9%), lipazemie crescută (7,1%), amilazemie crescută (4,3%), și diaree (3,9%).

Cele mai frecvente (> 2%) reacții adverse grave au fost colită (2,6%), diaree (2,4%) și pneumonie (2,2%).

Frecvența întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a avut loc la 6,5% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea tratamentului au fost hepatita (1,5%) și valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/ valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (1,3%).

IMJUDO în asociere cu durvalumab și chimioterapie

Siguranța administrării tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie se bazează pe datele de la 330 de pacienți cu NSCLC metastazat. Cele mai frecvente (> 10%) reacții adverse au fost anemie (49,7%), greață (41,5%), neutropenie (41,2%), fatigabilitate (36,1%), scăderea apetitului (28,2%), erupții cutanate tranzitorii (25,8%), trombocitopenie (24,5%), diaree (21,5%), leucopenie (19,4%), constipație (19,1%), vărsături (18,2%), valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/valoare

serică a alanin aminotransferazei crescută (17,6%), febră (16,1%), infecții ale căilor respiratorii superioare (15,5%), pneumonie (14,8%), hipotiroidism (13,3%), artralgie (12,4%), tuse/tuse productivă (12,1%) și prurit (10,9%).

Cele mai frecvente (> 3%) reacții adverse severe (NCI CTCAE de Grad ≥ 3) au fost neutropenie (23,9%), anemie (20,6%), pneumonie (9,4%), trombocitopenie (8,2%), leucopenie (5,5%), fatigabilitate (5,2%), lipază crescută (3,9%), amilază crescută (3,6%)

Cele mai frecvente (> 2%) reacții adverse grave au fost pneumonie (11,5%), anemie (5,5%), trombocitopenie (3%), colită (2,4%), diaree (2,4%), febră (2,4%) și neutropenie febrilă (2,1%).

Administrarea de tremelimumab a fost oprită din cauza reacțiilor adverse la 4,5% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la oprirea tratamentului au fost pneumonie (1,2%) și colită (0,9%).

Administrarea de tremelimumab a fost întreruptă din cauza reacțiilor adverse la 40,6% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea tratamentului au fost neutropenie (13,6%), trombocitopenie (5,8%), leucopenie (4,5%), diaree (3,0%), pneumonie (2,7%), valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (2,4%), fatigabilitate (2,4%), lipază crescută (2,4%), colită (2,1%), hepatită (2,1%) și erupție cutanată tranzitorie (2,1%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 3 prezintă, dacă nu se specifică altfel, incidența reacțiilor adverse la pacienții tratați cu tremelimumab 300 mg în asociere cu durvalumab în grupul de 462 pacienți cu CHC și IMJUDO în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în studiul POSEIDON, în care 330 pacienți au primit tremelimumab. În studiul POSEIDON, pacienții au fost expuși la tremelimumab pe o perioadă medie de 20 de săptămâni.

Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme, organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă este definită ca fiind: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3. Reacții adverse la pacienții tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab

	Tremelimumab 75 mg în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină			Tremelimumab 300 mg în asociere cu durvalumab		
	Orice grad (%)		Grad 3-4 (%)	Orice grad (%)		Grad 3-4 (%)
Infecții și infestări						
Infecții de tract respirator superior ^a	Foarte frecvente	15,5	0,6	Frecvente	8,4	0
Pneumonie ^b	Foarte frecvente	14,8	7,3	Frecvente	4,3	1,3
Gripă	Frecvente	3,3	0	Frecvente	2,2	0
Candidoză orală	Frecvente	2,4	0,3	Mai puțin frecvente	0,6	0
Infecții dentare și ale țesutului moale din cavitatea bucală ^c	Mai puțin frecvente	0,6	0,3	Frecvente	1,3	0
Tulburări hematologice și limfatice						

	Tremelimumab 75 mg în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină			Tremelimumab 300 mg în asociere cu durvalumab		
	Orice grad (%)		Grad 3-4 (%)	Orice grad (%)		Grad 3-4 (%)
Anemie ^d	Foarte frecvente	49,7	20,6			
Neutropenie ^{d,e}	Foarte frecvente	41,2	23,9			
Trombocitopenie ^{d,f}	Foarte frecvente	24,5	8,2			
Leucopenie ^{d,g}	Foarte frecvente	19,4	5,5			
Neutropenie febrilă ^d	Frecvente	3,0	2,1			
Pancitopenie ^d	Frecvente	1,8	0,6			
Trombocitopenie imună	Mai puțin frecvente	0,3	0	Mai puțin frecvente ^h	0,3	0
Tulburări endocrine						
Hipotiroidism ⁱ	Foarte frecvente	13,3	0	Foarte frecvente	13,0	0
Hipertiroidism ^j	Frecvente	6,7	0	Frecvente	9,5	0,2
Insuficiență corticosuprarenală	Frecvente	2,1	0,6	Frecvente	1,3	0,2
Hipopituitarism/ Hipofizită	Frecvente	1,5	0,3	Mai puțin frecvente	0,9	0
Tiroidită ^k	Frecvente	1,2	0	Frecvente	1,7	0
Diabet insipid	Mai puțin frecvente	0,3	0,3	Rare ^l	<0,1	0
Diabet zaharat de tip I	Mai puțin frecvente	0,3	0,3	Mai puțin frecvente ^l	0,3	<0,1
Tulburări de vedere						
Uveită	Mai puțin frecvente	0,3	0	Rare ^l	<0,1	0
Tulburări metabolice și de nutriție						
Scăderea apetitului ^d	Foarte frecvente	28,2	1,5			
Tulburări ale sistemului nervos						
Neuropatie periferică ^{d,m}	Frecvente	6,4	0			
Encefalită ⁿ	Mai puțin frecvente	0,6	0,6	Rare ^l	<0,1	0
Miastenia gravis	Rare ^o	<0,1	<0,1	Mai puțin frecvente	0,4	0
Sindrom Guillain-Barré	Rare ^p	<0,1	0	Rare ^p	<0,1	0
Meningită	Rare ^o	0,1	0	Mai puțin frecvente	0,2	0,2
Mielită transversă ^q	Cu frecvență necunoscută	-	-	Cu frecvență necunoscută	-	-
Tulburări cardiace						
Miocardită ^r	Mai puțin frecvente	0,3	0	Mai puțin frecvente	0,4	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale						
Tuse/Tuse productivă	Foarte frecvente	12,1	0	Foarte frecvente	10,8	0,2
Pneumonită ^s	Frecvente	4,2	1,2	Frecvente	2,4	0,2

	Tremelimumab 75 mg în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină			Tremelimumab 300 mg în asociere cu durvalumab		
	Orice grad (%)		Grad 3-4 (%)	Orice grad (%)		Grad 3-4 (%)
Disfonie	Frecvente	2,4	0	Mai puțin frecvente	0,9	0
Boală pulmonară interstițială	Mai puțin frecvente	0,6	0	Mai puțin frecvente	0,2	0
Tulburări gastrointestinale						
Greață ^d	Foarte frecvente	41,5	1,8			
Diaree	Foarte frecvente	21,5	1,5	Foarte frecvente	25,3	3,9
Constipație ^d	Foarte frecvente	19,1	0			
Vărsături ^d	Foarte frecvente	18,2	1,2			
Stomatită ^{d,t}	Frecvente	9,7	0			
Amilazemie crescută	Frecvente ^o	8,5	3,6	Frecvente	8,9	4,3
Durere abdominală ^u	Frecvente	7,3	0	Foarte frecvente	19,7	2,2
Lipazemie crescută	Frecvente ^o	6,4	3,9	Frecvente	10,0	7,1
Colită ^v	Frecvente	5,5	2,1	Frecvente	3,5	2,6
Pancreatită ^w	Frecvente	2,1	0,3	Frecvente	1,3	0,6
Perforație la nivelul intestinului subțire	Rare ^p	<0,1	<0,1	Rare ^p	<0,1	<0,1
Perforație la nivelul intestinului gros	Mai puțin frecvente ^p	0,1	<0,1	Mai puțin frecvente ^p	0,1	<0,1
Boală celiacă	Rare ^p	0,03	0,03	Rare ^p	0,03	0,03
Tulburări hepatobiliare						
Valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/valoare serică a alanin aminotransferazei crescută ^x	Foarte frecvente	17,6	2,1	Foarte frecvente	18,0	8,9
Hepatită ^y	Frecvente	3,9	0,9	Frecvente	5,0	1,7
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat						
Alopecie ^d	Foarte frecvente	10,0	0			
Erupție cutanată tranzitorie ^z	Foarte frecvente	25,8	1,5	Foarte frecvente	32,5	3,0
Prurit	Foarte frecvente	10,9	0	Foarte frecvente	25,5	0
Dermatită ^{aa}	Mai puțin frecvente	0,6	0	Frecvente	1,3	0
Transpirații nocturne	Mai puțin frecvente	0,6	0	Frecvente	1,3	0
Pemfigoid	Mai puțin frecvente	0,3	0,3	Mai puțin frecvente	0,2	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv						
Artralgie	Foarte frecvente	12,4	0,3			
Mialgie	Frecvente	4,2	0	Frecvente	3,5	0,2

	Tremelimumab 75 mg în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină			Tremelimumab 300 mg în asociere cu durvalumab		
	Orice grad (%)		Grad 3-4 (%)	Orice grad (%)		Grad 3-4 (%)
Miozită ^{bb}	Mai puțin frecvente	0,3	0,3	Mai puțin frecvente	0,6	0,2
Polimiozită ^{bb}	Mai puțin frecvente	0,3	0,3	Mai puțin frecvente	0,2	0,2
Artrită mediată imun	Mai puțin frecvente ^o	0,2	0	Mai puțin frecvente	0,6	0
Polimialgie reumatică	Cu frecvență necunoscută ^{cc}	-	-	Mai puțin frecvente	0,6	0,2
Tulburări renale și ale căilor urinare						
Creatinină serică crescută	Frecvente	6,4	0,3	Frecvente	4,5	0,4
Disurie	Frecvente	1,5	0	Frecvente	1,5	0
Nefrită ^{dd}	Mai puțin frecvente	0,6	0	Mai puțin frecvente	0,6	0,4
Cistită non-infecțioasă	Mai puțin frecvente	0,3	0	Rare ^l	<0,1	0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare						
Fatigabilitate ^d	Foarte frecvente	36,1	5,2			
Febră	Foarte frecvente	16,1	0	Foarte frecvente	13,9	0,2
Edeme periferice ^{ee}	Frecvente	8,5	0	Foarte frecvente	10,4	0,4
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate						
Reacții asociate administrării perfuziei ^{ff}	Frecvente	3,9	0,3	Frecvente	1,3	0

^a Include laringită, rinofaringită, faringită, rinită, sinuzită, tonsilită, traheobronșită și infecție a tractului respirator superior.

^b Include pneumonie cauzată de *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie și pneumonie bacteriană.

^c Include parodontită, pulpită dentară, abces dentar și infecție dentară.

^d Reacția adversă se aplică numai reacțiilor adverse datorate chimioterapiei din studiul Poseidon.

^e Include neutropenie și scăderea numărului de neutrofile.

^f Include scăderea numărului de trombocite și trombocitopenie.

^g Include leucopenie și scăderea numărului de celule albe sanguine.

^h Raportat în studii în afara grupului cu CHC. Frecvența se bazează pe studiul POSEIDON.

ⁱ Include concentrație sanguină crescută a hormonului de stimulare tiroidiană, hipotiroidism și hipotiroidism mediat imun.

^j Include concentrație sanguină scăzută a hormonului de stimulare tiroidiană sanguin și hipertiroidism.

^k Include tiroidită autoimună, tiroidită mediată imun, tiroidită și tiroidită subacută.

^l Raportat în studii în afara grupului cu CHC. Frecvența se bazează pe setul de date ale pacienților tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab.

^m Include neuropatie periferică, parestezie și neuropatie senzorială periferică.

ⁿ Include encefalită și encefalită autoimună.

^o Raportat în studii în afara studiului POSEIDON. Frecvența se bazează pe setul de date ale pacienților tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab.

^p Raportat în studiile efectuate în afara studiului POSEIDON și a grupării HCC. Frecvența se bazează pe un set comun de date provenite de la pacienții tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab.

^q Raportat în studiile efectuate în afara studiului POSEIDON și a grupării HCC.

^r Include miocardită autoimună.

^s Include pneumonită mediată imun și pneumonită.

^t Include inflamația mucoaselor și stomatită.

^u Include durere abdominală, durere abdominală inferioară, durere abdominală superioară și durere în flancuri.

^v Include colită, enterită și enterocolită.

^w Include pancreatită autoimună, pancreatită și pancreatită acută.

- ^x Include valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/ valoare serică a alanin aminotransferazei crescută, valori serice ale enzimelor hepatice crescute și valori serice ale transaminazelor crescute.
- ^y Include hepatită autoimună, hepatită, leziune hepatocelulară, hepatotoxicitate, hepatită acută și hepatită mediată imun.
- ^z Include eczemă, eritem, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă și erupție cutanată pustulară.
- ^{aa} Include dermatită și dermatită mediată imun.
- ^{bb} Include rabdomioliză, miozită și polimiozită.
- ^{cc} Reacția adversă nu a fost observată în studiul POSEIDON dar a fost raportată la pacienții tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab în studiile efectuate în afara studiului POSEIDON.
- ^{dd} Include nefrită autoimună și nefrită mediată imun.
- ^{ee} Include edem periferic și acumulare de lichide în periferie.
- ^{ff} Include reacție asociată cu administrarea perfuziei și urticarie.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tremelimumab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării tremelimumab. Datele pentru următoarele reacții adverse mediate imun se bazează pe informațiile colectate de la 2280 de pacienți din 9 studii asupra mai multor tipuri de tumori, tratați cu tremelimumab 75 mg la intervale de 4 săptămâni sau 1 mg/kg corp la intervale de 4 săptămâni în asociere cu durvalumab 1500 mg la intervale de 4 săptămâni, 20 mg/kg corp la intervale de 4 săptămâni sau 10 mg/kg corp la intervale de 2 săptămâni. Acest set combinat de date privind siguranța exclude studiul POSEIDON (și pacienții tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină). Detaliile despre reacțiile adverse semnificative la tremelimumab administrat în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină sunt prezentate dacă au fost observate diferențe semnificative clinic, în comparație cu tremelimumab în asociere cu durvalumab.

Datele de mai jos reflectă, de asemenea, informațiile privind reacțiile adverse semnificative pentru tremelimumab 300 mg în asociere cu durvalumab în grupul de pacienți cu CHC (n=462).

Recomandările de tratament în cazul acestor reacții adverse sunt prezentate la pct. 4.4.

Pneumonită mediată imun

În baza de date combinate privind siguranța administrării tremelimumab în asociere cu durvalumab (n=2280), pneumonita mediată imun a apărut la 86 de pacienți (3,8%), și a inclus pneumonita mediată imun de Grad 3 la 30 de pacienți (1,3%), pneumonita mediată imun de Grad 4 la 1 pacient (< 0,1%) și pneumonita mediată imun de Grad 5 (letal) la 7 pacienți (0,3%). Timpul median până la debut a fost de 57 zile (interval: 8 - 912 zile). Toți pacienții au primit corticosteroizi sistemici și 79 din cei 86 pacienți au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Șapte pacienți sau primit de asemenea și alte imunosupresoare. Tratamentul a fost întrerupt la 39 de pacienți. Remisia reacției adverse s-a obținut la 51 pacienți.

În grupul de pacienți cu CHC (n=462), pneumonita mediată imun a apărut la 6 (1,3%) pacienți, inclusiv de Gradul 3 la 1 (0,2%) pacient și Gradul 5 (letal) la 1 (0,2%) pacient. Timpul median până la debut a fost de 29 de zile (interval: 5-774 zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici, iar la 5 dintre cei 6 pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison sau echivalent pe zi). Un pacient a utilizat și alte imunosupresoare. Tratamentul a fost oprit permanent la 2 pacienți. Remisia reacției adverse s-a obținut la 3 pacienți.

Hepatită mediată imun

În baza de date combinate privind siguranța administrării tremelimumab în asociere cu durvalumab (n=2280), hepatita mediată imun a apărut la 80 pacienți (3,5%), și a inclus hepatita mediată imun de Grad 3 la 48 pacienți (2,1%), hepatita mediată imun de Grad 4 la 8 pacienți (0,4%) și hepatita mediată imun de Grad 5 (letal) la 2 pacienți (< 0,1%). Timpul median până la debut a fost de 36 zile (interval:

1 - 533 zile). Toți pacienții au primit tratament cu corticosteroizi sistemici iar 68 din 80 pacienți au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Opt pacienți au primit de asemenea și alte imunosupresoare. Tratamentul a fost întrerupt la 27 pacienți. Remisia reacției adverse s-a obținut la 47 pacienți.

În grupul de pacienți cu CHC (n=462), hepatita mediată imun a apărut la 34 (7,4%) pacienți, inclusiv de Gradul 3 la 20 (4,3%) de pacienți, Gradul 4 la 1 (0,2%) pacient și Gradul 5 (letal) la 3 (0,6%) pacienți. Timpul median până la debut a fost de 29 de zile (interval: 13-313 zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici, iar la 32 dintre cei 34 pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison sau echivalent pe zi). Nouă pacienți au utilizat și alte imunosupresoare. Tratamentul a fost oprit permanent la 10 pacienți. Remisia reacției adverse s-a obținut la 13 pacienți.

Colită mediată imun

În baza de date combinate de siguranță pentru tremelimumab în asociere cu durvalumab (n=2280), colita sau diareea mediată imun au apărut la 167 pacienți (7,3%), inclusiv de Grad 3 la 76 pacienți (3,3%) și Grad 4 la 3 pacienți (0,1%). Timpul median până la debut a fost de 57 de zile (interval: 3 - 906 zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și 151 din 167 pacienți au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Douăzeci și doi pacienți au primit de asemenea și alte imunosupresoare. Tratamentul a fost întrerupt la 54 pacienți. Remisia reacției adverse s-a obținut la 141 pacienți.

În lotul de pacienți cu CHC (n=462), colita mediată imun sau diareea au apărut la 31 (6,7%) pacienți, inclusiv de Gradul 3 la 17 (3,7%) pacienți. Timpul median până la debut a fost de 23 de zile (interval: 2-479 de zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici, iar la 28 dintre cei 31 pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison sau echivalent pe zi). Patru pacienți au utilizat și alte imunosupresoare. Tratamentul a fost oprit permanent la 5 pacienți. Remisia reacției adverse s-a obținut la 29 pacienți.

Perforația intestinală a fost observată la pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab (rar) în studiile din afara grupului de pacienți cu CHC.

Endocrinopatii mediate imun

Hipotiroidism mediat imun

În baza de date combinate privind siguranța administrării tremelimumab în asociere cu durvalumab (n=2280), hipotiroidismul mediat imun a apărut la 209 pacienți (9,2%), care include și hipotiroidism mediat imun de Grad 3 la 6 pacienți (0,3%). Timpul median până la debut a fost de 85 zile (interval: 1 - 624 zile). Treisprezece pacienți au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și 8 din 13 pacienți au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Tratamentul a fost întrerupt la 3 pacienți. Remisia reacției adverse s-a obținut la 52 pacienți. Hipotiroidismul mediat imun a fost precedat de hipertiroidism mediat imun la 25 pacienți sau tiroidită mediată imun la 2 pacienți.

În grupul de pacienți cu CHC (n=462), hipotiroidismul mediat imun a apărut la 46 (10,0%) pacienți. Timpul median până la debut a fost de 85 de zile (interval: 26-763 zile). Un pacient a fost tratat cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison sau echivalent pe zi). Toți pacienții au necesitat alte terapii, inclusiv terapie de substituție hormonală. Rezoluția a fost observată la 6 pacienți. Hipotiroidismul mediat imun a fost precedat de hipertiroidism mediat imun la 4 pacienți.

Hipertiroidism mediat imun

În baza de date combinate privind siguranța administrării tremelimumab în asociere cu durvalumab (n=2280), hipertiroidismul mediat imun a apărut la 62 pacienți (2,7%), care include și hipertiroidism mediat imun de Grad 3 la 5 pacienți (0,2%). Timpul median până la debut a fost de 33 de zile (interval: 4 - 176 zile). Optsprezece pacienți au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și 11 din 18 pacienți au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau

echivalent). Cincizeci și trei pacienți au avut nevoie un alt tratament (tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorat, blocant al canalelor de calciu sau beta-blocant). Un pacient a întrerupt tratamentul din cauza hipertiroidismului. Remisia reacției adverse s-a obținut la 47 de pacienți.

În grupul de pacienți cu CHC (n=462), hipertiroidismul mediat imun a apărut la 21 (4,5%) pacienți, inclusiv de Gradul 3 la 1 (0,2%) pacient. Timpul median până la debut a fost de 30 de zile (interval: 13-60 zile). Patru pacienți au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și la toți cei patru pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison sau echivalent pe zi). Douăzeci de pacienți au necesitat un alt tratament (tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorat, blocant al canalelor de calciu sau beta-blocant). Un pacient a oprit permanent tratamentul din cauza hipertiroidismului. Remisia reacției adverse s-a obținut la 17 pacienți.

Tiroidită mediată imun

În baza de date combinate privind siguranța administrării tremelimumab în asociere cu durvalumab (n=2280), tiroidita mediată imun a apărut la 15 pacienți (0,7%), care include și tiroidită mediată imun de Grad 3 la 1 pacient (< 0,1%). Timpul median până la debut a fost de 57 zile (interval: 22 - 141 zile). Cinci pacienți au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și 2 din 5 pacienți au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Treisprezece pacienți au avut nevoie de alt tratament, care include terapie de substituție hormonală, tiamazol, carbimazol, propiltiouracil, perclorat, blocante ale canalelor de calciu sau beta-blocante. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza tiroiditei mediate imun. Remisia reacției adverse s-a obținut la 5 pacienți.

În grupul de pacienți cu CHC (n=462), tiroidita mediată imun a apărut la 6 (1,3%) pacienți. Timpul median până la debut a fost de 56 de zile (interval: 7-84 zile). Doi pacienți au fost tratați cu corticosteroizi sistemici, iar la 1 dintre cei 2 pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison sau echivalent pe zi). Toți pacienții au necesitat alte terapii, inclusiv terapie de substituție hormonală. Remisia reacției adverse s-a obținut la 2 pacienți.

Insuficiență corticosuprarenală mediată imun

În baza de date combinate privind siguranța administrării tremelimumab în asociere cu durvalumab (n=2280), insuficiența corticosuprarenală mediată imun a apărut la 33 pacienți (1,4%), și include insuficiență corticosuprarenală mediată imun de Grad 3 la 16 pacienți (0,7%) și insuficiență corticosuprarenală mediată imun de Grad 4 la 1 pacient (< 0,1%). Timpul median până la debut a fost de 105 zile (interval: 20 - 428 zile). Treizeci și doi pacienți au primit corticosteroizi sistemici și 10 din 32 pacienți au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Tratamentul a fost întrerupt la un pacient. Remisia reacției adverse s-a obținut la 11 pacienți.

În grupul de pacienți cu CHC (n=462), insuficiența corticosuprarenală mediată imun a apărut la 6 (1,3%) pacienți, inclusiv de Gradul 3 la 1 (0,2%) pacient. Timpul median până la debut a fost de 64 de zile (interval: 43-504 zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici, iar la 1 dintre cei 6 pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison sau echivalent pe zi). Remisia reacției adverse s-a obținut la 2 pacienți.

Diabet zaharat de tip 1 mediat imun

În baza de date combinate privind siguranța administrării tremelimumab în asociere cu durvalumab (n=2280), diabetul zaharat de tip 1 mediat imun a apărut la 6 pacienți (0,3%), și include diabetul zaharat de tip 1 mediat imun de Grad 3 la 1 pacient (< 0,1%) și diabetul zaharat de tip 1 mediat imun de Grad 4 la 2 pacienți (< 0,1%). Timpul median până la debut a fost de 58 zile (interval: 7 - 220 zile). Toți pacienții au avut nevoie de administrare de insulină. Tratamentul a fost întrerupt la un pacient. Remisia reacției adverse s-a obținut la 1 pacient.

Diabetul zaharat de tip 1 mediat imun a fost observat la pacienții cărora li s-a administrat tremelimumab în asociere cu durvalumab (mai puțin frecvent) în studiile din afara grupului cu CHC.

Hipofizită/hipopituitarism mediat imun

În baza de date combinate privind siguranța administrării tremelimumab în asociere cu durvalumab (n=2280), hipofizita/hipopituitarismul mediat imun a apărut la 16 pacienți (0,7%), și include hipofizita/hipopituitarismul mediat imun de Grad 3 la 8 pacienți (0,4%). Timpul median până la debut a fost de 123 zile (interval: 63 - 388 zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și 8 din 16 pacienți au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Patru pacienți au avut, de asemenea, nevoie de tratament hormonal. Tratamentul a fost întrerupt la 2 pacienți. Remisia reacției adverse s-a obținut la 7 pacienți.

În grupul de pacienți cu CHC (n=462), hipofizita/hipopituitarismul mediat imun a apărut la 5 (1,1%) pacienți. Timpul median până la apariția evenimentelor a fost de 149 de zile (interval: 27-242 zile). Patru pacienți au fost tratați cu corticosteroizi sistemici, iar la 1 dintre cei 4 pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison sau echivalent pe zi). Trei pacienți au necesitat, de asemenea, terapie hormonală. Remisia reacției adverse s-a obținut la 2 pacienți.

Nefrita mediată imun

În baza de date combinate privind siguranța administrării tremelimumab în asociere cu durvalumab (n=2280), nefrita mediată imun a apărut la 9 pacienți (0,4%), și include nefrita mediată imun de Grad 3 la 1 pacient (< 0,1%). Timpul median până la debut a fost de 79 de zile (interval: 39 - 183 zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și 7 pacienți au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Tratamentul a fost întrerupt la 3 pacienți. Remisia reacției adverse s-a obținut la 5 pacienți.

În grupul de pacienți cu CHC (n=462), nefrita mediată imun a apărut la 4 (0,9%) pacienți, inclusiv de Gradul 3 la 2 (0,4%) pacienți. Timpul median până la debut a fost de 53 de zile (interval: 26-242 zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici, iar la 3 dintre cei 4 pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison sau echivalent pe zi). Tratamentul a fost oprit permanent la 2 pacienți. Remisia reacției adverse s-a obținut la 3 pacienți.

Erupție cutanată mediată imun

În baza de date combinate privind siguranța administrării tremelimumab în asociere cu durvalumab (n=2280), erupția cutanată sau dermatita mediată imun (inclusiv pemfigoid) a apărut la 112 pacienți (4,9%), și include erupția cutanată sau dermatita mediată imun (inclusiv pemfigoid) de Grad 3 la 17 pacienți (0,7%). Timpul median până la debut a fost de 35 zile (interval: 1 - 778 zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici și 57 pacienți din 112 au primit tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison/zi sau echivalent). Tratamentul a fost întrerupt la 10 pacienți. Remisia reacției adverse s-a obținut la 65 pacienți.

În grupul de pacienți cu CHC (n=462), au apărut erupții cutanate sau dermatite mediate imun (inclusiv pemfigoid) la 26 (5,6%) pacienți, inclusiv de Gradul 3 la 9 (1,9%) pacienți și de Gradul 4 la 1 (0,2%) pacient. Timpul median până la debut a fost de 25 de zile (interval: 2-933 zile). Toți pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici, iar la 14 dintre cei 26 de pacienți s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doză mare (cel puțin 40 mg de prednison sau echivalent pe zi). Un pacient a utilizat alte imunosupresoare. Tratamentul a fost oprit permanent la 3 pacienți. Remisia reacției adverse s-a obținut la 19 pacienți.

Reacții adverse datorate perfuziei

În baza de date combinate privind siguranța administrării tremelimumab în asociere cu durvalumab (n=2280), reacțiile adverse datorate perfuziei au apărut la 45 pacienți (2,0%), și includ reacțiile adverse datorate perfuziei de Grad 3 la 2 pacienți (< 0,1%). Nu au fost reacții adverse datorate perfuziei de Grad 4 sau 5.

Modificări ale (valorilor) analizelor de laborator

La pacienții tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în studiul POSEIDON (n=330), procentul de pacienți care au prezentat modificarea valorilor analizelor de laborator de la momentul inițial la modificări de Grad 3 sau 4 ale analizelor de laborator a fost după cum urmează: 6,2% au avut alanin aminotransferaza crescută, 5,2% au avut aspartat aminotransferaza crescută, 4,0% au avut creatinina serică crescută, 9,4% au avut amilaza serică crescută și 13,6% au avut lipaza serică crescută. Procentul de pacienți care a prezentat modificarea TSH din momentul inițial la valori ale TSH $\leq$ LSN până la $>$ LSN a fost de 24,8% și procentul de pacienți care a prezentat modificarea TSH din momentul inițial la valori ale TSH $\geq$ LIN până la $<$ LIN a fost de 32,9%.

Efecte asupra clasei de inhibitori ai punctelor de control imunitar

În cursul tratamentului cu alți inhibitori ai punctelor de control imunitar s-au raportat cazuri cu următoarele reacții adverse, care ar putea apărea și în cursul tratamentului cu tremelimumab: insuficiență pancreatică exocrină.

Imunogenitate

Ca în cazul tuturor terapiilor care conțin proteine, există un potențial de imunogenitate. Imunogenitatea tremelimumab se bazează pe datele cumulate de la 2075 pacienți care au fost tratați cu tremelimumab 75 mg sau 1 mg/kg corp și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-medicament (AAM). Două sute cincizeci și doi de pacienți (12,1%) au avut titru pozitiv pentru AAM apăruiți în timpul tratamentului. Anticorpii neutralizanți anti-tremelimumab au fost detectați la 10,0% (208/2075) dintre pacienți. Prezența AAM nu a avut niciun impact asupra farmacocineticii tremelimumab și nu a existat niciun efect aparent asupra siguranței.

În studiul HIMALAYA, dintre cei 182 pacienți care au fost tratați cu tremelimumab 300 mg în doză unică în asociere cu durvalumab și care au putut fi evaluați pentru prezența AAM anti-tremelimumab, 20 (11,0%) dintre pacienți au avut titru pozitiv AAM apăruiți în timpul tratamentului. Anticorpii neutralizanți anti-tremelimumab au fost detectați la 4,4% (8/182) dintre pacienți. Prezența AAM nu a avut niciun efect aparent asupra farmacocineticii sau a siguranței.

În studiul POSEIDON, dintre cei 278 pacienți care au fost tratați cu tremelimumab 75 mg în asociere cu durvalumab 1500 mg la interval de 3 săptămâni și chimioterapie cu compuși pe bază de platină și la care a fost pusă în evidență prezența AAM anti-tremelimumab, 38 (13,7%) dintre pacienți au avut titru pozitiv AAM apăruiți în timpul tratamentului. Anticorpii neutralizanți anti-tremelimumab au fost detectați la 11,2% (31/278) dintre pacienți. Prezența AAM nu a avut niciun efect aparent în ce privește farmacocinetica sau siguranța.

Vârșnici

Datele de la pacienții cu CHC cu vârsta de 75 de ani sau peste sunt limitate.

În studiul POSEIDON la pacienți tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, au fost raportate unele diferențe în profilul de siguranță între pacienții vârstnici ($\geq$ 65 de ani) și mai tineri. Datele privind siguranța provenind de la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste sunt limitate la un total de 74 pacienți. A fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse grave și întreruperea oricărui tratament din studiu din cauza reacțiilor adverse la 35 de pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste, tratați cu tremelimumab în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină (45,7% și, respectiv, 28,6%) față de 39 pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste, la care s-a administrat numai chimioterapie cu compuși pe bază de platină (35,9% și, respectiv, 20,5%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date privind supradozajul cu tremelimumab. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor sau simptomelor reacțiilor adverse și trebuie instituit imediat tratament simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alți anticorpi monoclonali și conjugați de medicamente cu anticorpi. Cod ATC: L01FX20

Mecanism de acțiune

Antigenul asociat cu limfocitele T citotoxice (CTLA-4) este exprimat în principal pe suprafața limfocitelor T. Interacțiunea CTLA-4 cu liganzii săi, CD80 și CD86, limitează activarea celulelor T efectoare, printr-o serie de mecanisme potențiale, dar în primul rând prin limitarea semnalizării co-stimulatoare prin CD28.

Tremelimumab este un anticorp selectiv de tip IgG2, complet uman, care blochează interacțiunea CTLA-4 cu CD80 și CD86, îmbunătățind astfel activarea și proliferarea celulelor T, ceea ce duce la o diversitate crescută a celulelor T și la o activitate antitumorală sporită.

Asocierea dintre tremelimumab, un inhibitor CTLA-4 și durvalumab, un inhibitor PD-L1 determină răspunsuri anti-tumorale mai bune în cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat și carcinom hepatocelular.

Eficacitate clinică

CHC - Studiul HIMALAYA

Eficacitatea IMJUDO 300 mg în doză unică în asociere cu durvalumab a fost evaluată în studiul HIMALAYA, un studiu multicentric, randomizat, cu design deschis, la pacienții cu CHC nerezecabil confirmat, care nu au fost tratați sistemic anterior pentru CHC. Studiul a inclus pacienți cu BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) în stadiul C sau B (neeligibili pentru terapie loco-regională) și scor Child-Pugh clasa A.

Studiul a exclus pacienții cu metastaze cerebrale sau cu antecedente de metastaze cerebrale, infecție concomitentă cu virusul hepatitei B sau C; hemoragie gastrointestinală (GI) activă sau documentată anterior în interval de 12 luni; ascită care a necesitat intervenție non-farmacologică în interval de 6 luni; encefalopatie hepatică în interval de 12 luni înainte de inițierea tratamentului; tulburări autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior.

Pacienții cu varice esofagiene au fost incluși, cu excepția celor cu hemoragie gastrointestinală activă sau documentată anterior în interval de 12 luni anterior înrolării în studiu.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de invazia macrovasculară (da versus nu), etiologia bolii hepatice (virusul hepatitei B confirmat versus virusul hepatitei C confirmat versus altele) și statusul de performanță ECOG (0 versus 1). Studiul HIMALAYA a randomizat 1171 de pacienți 1:1:1 la:

- Durvalumab 1500 mg la interval de 4 săptămâni
- IMJUDO 300 mg ca doză unică + durvalumab 1500 mg; urmat de durvalumab 1500 mg la interval de 4 săptămâni

- Sorafenib 400 mg de două ori pe zi

Evaluarea tumorilor a fost efectuată la intervale de 8 săptămâni în primele 12 luni și apoi la intervale de 12 săptămâni. Evaluarea rezultatelor de supraviețuire au fost efectuate în fiecare lună în primele 3 luni de la întreruperea tratamentului și apoi la intervale de 2 luni.

Criteriul principal de evaluare a fost supraviețuirea globală (SG) în evaluarea IMJUDO 300 mg în doză unică în asociere cu durvalumab comparativ cu sorafenib. Obiectivele secundare au inclus supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), rata de răspuns obiectiv (RRO) evaluată de investigator și durata răspunsului (DR) conform RECIST v1.1.

Datele demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost bine echilibrate între brațele de studiu. Datele demografice inițiale ale populației globale a studiului au fost următoarele: bărbați (83,7%), vârsta < 65 de ani (50,4%), caucazieni (44,6%), asiatici (50,7%), afro-americieni (1,7%), altă rasă (2,3%), SP ECOG 0 (62,6%); scorul clasei Child-Pugh A (99,5%), invazie macrovasculară (25,2%), răspândire extrahepatică (53,4%), AFP inițială < 400 ng/ml (63,7%), AFP inițială ≥ 400 ng/ml (34,5%), etiologie virală; hepatita B (30,6%), hepatita C (27,2%), fără infecție (42,2%), date evaluabile pentru PD-L1 (86,3%), aria de pozitivitate tumorală (APT) PD-L1 ≥ 1% (38,9%), APT PD-L1 < 1% (48,3%) [testul Ventana PD-L1 (SP263)].

Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 4 și în Figura 1.

Tabelul 4. Rezultatele de eficacitate pentru IMJUDO 300 mg plus durvalumab versus Sorafenib din studiul HIMALAYA

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n= 393)	Sorafenib (n= 389)
Durata perioadei de monitorizare		
Perioada de monitorizare mediană (luni) ^a	33,2	32,2
SG		
Număr de decese (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
SG mediană (luni) (IÎ 95%)	16,4 (14,2, 19,6)	13,8 (12,3, 16,1)
RR (IÎ 95%)	0,78 (0,66, 0,92)	
Valoarea p ^b	0,0035	
SFP		
Număr de evenimente (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
SFP mediană (luni) (IÎ 95%)	3,78 (3,68, 5,32)	4,07 (3,75, 5,49)
RR (IÎ 95%)	0,90 (0,77, 1,05)	
RRO		
RRO n (%) ^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Răspuns complet n (%)	12 (3,1)	0
Răspuns parțial n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DR		
DR mediană (luni)	22,3	18,4

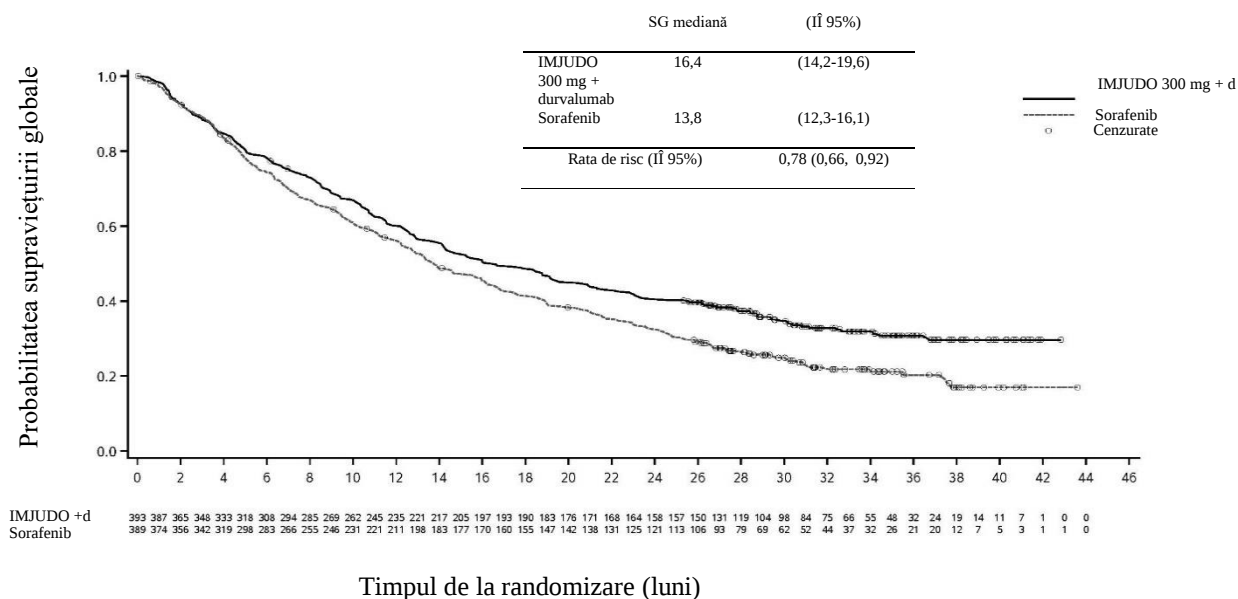
^a Calculată cu ajutorul unei tehnici Kaplan-Meier inversată (cu inversarea indicatorului pentru cenzurare).

^b Pe baza unei funcții de tip alfa Lan-DeMets cu o limită de tip O'Brien Fleming și a numărului real de evenimente observate, limita pentru declararea semnificației statistice pentru IMJUDO 300 mg + durvalumab versus Sorafenib a fost de 0,0398 (Lan și DeMets 1983).

^c Răspuns complet confirmat.

IÎ=interval de încredere.

Figura 1. Curba Kaplan-Meier a SG



NSCLC – Studiul POSEIDON

POSEIDON a fost un studiu realizat pentru evaluarea eficacității durvalumab administrat cu sau fără IMJUDO în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină. POSEIDON a fost un studiu randomizat, cu protocol deschis, multicentric, care a inclus 1013 pacienți cu NSCLC metastazat fără mutație de sensibilitate a receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) sau mutații genomice tumorale ale kinazei limfomului anaplastic (ALK). Pentru înrolare au fost eligibili pacienții cu NSCLC confirmat histologic sau citologic, în stadiu metastazat. Pacienții nu au fost tratați anterior cu chimioterapie sau orice alt tratament sistemic pentru NSCLC în stadiu metastazat. Înainte de randomizare, statusul tumoral PD-L1 a fost confirmat cu testul Ventana PD-L1 (SP263). Pacienții au avut la înrolare status de performanță al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)/Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG) 0 sau 1.

Studiul a exclus pacienții cu diagnostic de boală autoimună activă sau în antecedente; metastaze cerebrale fără tratament și/sau active; antecedente de imunodeficiență; tratament cu imunosupresoare sistemice într-un interval de 14 zile înainte de inițierea IMJUDO sau durvalumab, cu excepția dozei fiziologice de corticosteroizi sistemici; tuberculoză activă sau hepatită cu virus B sau C sau infecție HIV; sau pacienți vaccinați cu vaccin cu virus viu atenuat într-un interval de 30 de zile înainte sau după inițierea IMJUDO și/sau durvalumab (vezi pct. 4.4).

Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PD-L1 pe celulele tumorale (CT) ($CT \geq 50\%$ versus $CT < 50\%$), stadiul bolii (Stadiu IVA versus Stadiu IVB, conform American Joint Committee on Cancer ediția a 8-a) și tipul histologic (non-scuamos versus scuamos).

Pacienții au fost randomizați în raport 1:1:1 pentru a primi în:

- Brațul 1: IMJUDO 75 mg cu durvalumab 1500 mg și chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri, urmat de durvalumab 1500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni. A cincea doză de IMJUDO 75 mg a fost administrată în Săptămâna 16 împreună cu doza 6 de durvalumab.
- Brațul 2: durvalumab 1500 mg și chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri, urmat de durvalumab 1500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni.
- Brațul 3: chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri. A fost posibilă administrarea a 2 cicluri suplimentare (în total 6 cicluri după randomizare) dacă a fost indicat clinic, la decizia investigatorului.

Pacienților li s-a administrat unul dintre următoarele regimuri de chimioterapie cu compuși pe bază de platină:

- NSCLC non-scuamos
 - Pemetrexed 500 mg/m² cu carboplatină ASC 5-6 sau cisplatină 75 mg/m² la intervale de 3 săptămâni. Cu excepția contraindicației decisă de investigator, a putut fi administrată terapie de menținere cu pemetrexed.
- NSCLC scuamos
 - Gemcitabină 1000 sau 1250 mg/m² în Zilele 1 și 8 cu cisplatină 75 mg/m² sau carboplatină ASC 5-6 în Ziua 1, la intervale de 3 săptămâni.
- NSCLC scuamos sau non-scuamos
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² în Zilele 1, 8 și 15 cu carboplatină ASC 5-6 în Ziua 1, la intervale de 3 săptămâni.

IMJUDO a fost administrat până la maxim 5 doze, cu excepția progresiei bolii sau apariției toxicității inacceptabile. Tratamentul cu durvalumab și terapia de menținere cu pemetrexed în funcție de rezultatul histologic (dacă a fost cazul) au continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Evaluările tumorale au fost realizate în Săptămâna 6 și Săptămâna 12 de la data randomizării și ulterior la intervale de 8 săptămâni, până la confirmarea obiectivă a progresiei bolii. Evaluările privind supraviețuirea au fost realizate la intervale de 2 luni după întreruperea tratamentului.

Criteriul principal cumulat al studiului a fost constituit din supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și supraviețuirea globală (SG) cu durvalumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină (Brațul 2), comparativ cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină (Brațul 3). Criteriile secundare importante ale studiului au fost SFP și SG pentru IMJUDO + durvalumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină (Brațul 1) și chimioterapie cu compuși pe bază de platină (Brațul 3). Criteriile secundare au inclus rata răspunsului obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR). SFP, RRO și DR au fost evaluate pe baza criteriilor RECIST v1.1 de un comitet independent, care nu cunoștea alocarea tratamentului (BICR).

Caracteristicile demografice și clinice au fost bine echilibrate între brațele de studiu la momentul inițial. Caracteristicile demografice inițiale în populația globală de studiu au fost următoarele: bărbați (76,0%), vârsta ≥65 ani (47,1%), vârsta ≥75 ani (11,3%), vârsta mediană 64 ani (interval: 27 până la 87 ani), caucazieni (55,9%), asiatici (34,6%), afro-americieni (2,0%), altă rasă (7,6%), non-hispanici sau latino (84,2%), fumători actuali sau foști fumători (78,0%), status de performanță OMS/ECOG 0 (33,4%) și status de performanță OMS/ECOG 1 (66,5%). Caracteristicile bolii au fost următoarele: stadiu IVA (50,0%), stadiu IVB (49,6%), subgrupuri histologice de carcinom scuamos (36,9%), non-scuamos (62,9%), metastaze cerebrale (10,5%), expresia PD-L1 CT ≥ 50% (28,8%), PD-L1 CT < 50% (71,1%).

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG în grupul de tratament cu IMJUDO + durvalumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină (Brațul 1) comparativ cu chimioterapia cu compuși pe bază de platină (Brațul 3). IMJUDO + durvalumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină a determinat îmbunătățirea semnificativă a SFP comparativ cu chimioterapia numai cu compuși pe bază de platină. Rezultatele sunt rezumate în continuare.

Tabelul 5. Rezultate de eficacitate din studiul POSEIDON

	Brațul 1: IMJUDO+durvalumab+ chimioterapie cu compuși pe bază de platină (n=338)	Brațul 3: chimioterapie cu compuși pe bază de platină (n=337)
SG^a		
Numărul de decese (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
SG mediană (luni) (ÎI 95%)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
RR (ÎI 95%) ^b	0,77 (0,650, 0,916)	

	Brațul 1: IMJUDO+durvalumab+ chimioterapie cu compuși pe bază de platină (n=338)	Brațul 3: chimioterapie cu compuși pe bază de platină (n=337)
Valoarea p ^c	0,00304	
SFP^a		
Numărul de evenimente (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
SFP mediană (luni) (Î 95%)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
RR (Î 95%) ^b	0,72 (0,600, 0,860)	
Valoarea p ^c	0,00031	
RRO n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Răspuns complet n (%)	2 (0,6)	0
Răspuns parțial n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DR mediană (luni) (Î 95%)^{d,e}	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

^a Analiza SFP la data limită 24 iulie 2019 (durata medie de urmărire 10,15 luni). Analiza SG la data limită 12 martie 2021 (durata medie de urmărire 34,86 luni). Limitele pentru declararea eficacității (Brațul 1 versus Brațul 3: SFP 0,00735, SG 0,00797; bi-partit) au fost determinate cu o funcție Lan-DeMets alpha care aproximează un algoritm O'Brien Fleming. SFP a fost evaluată de BICR conform RECIST v1.1.

^b RR sunt derivate utilizând un model Cox pH stratificat în funcție de PD-L1, rezultatul histologic și stadiul bolii.

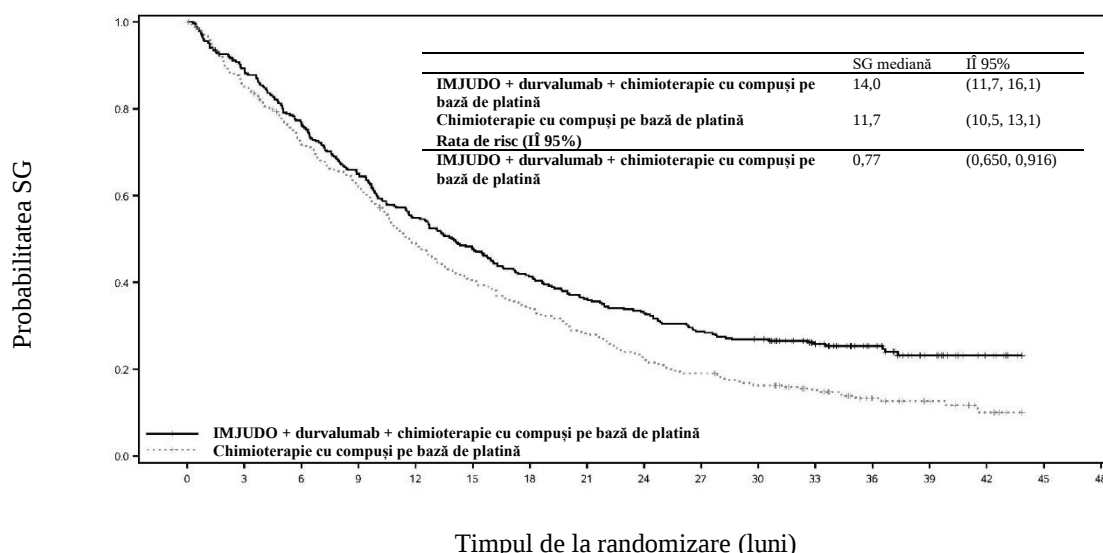
^c Valoarea p bi-partită pe baza unui test log-rank test stratificat în funcție de PD-L1, rezultatul histologic și stadiul bolii.

^d Răspuns obiectiv confirmat.

^e Analiză post-hoc.

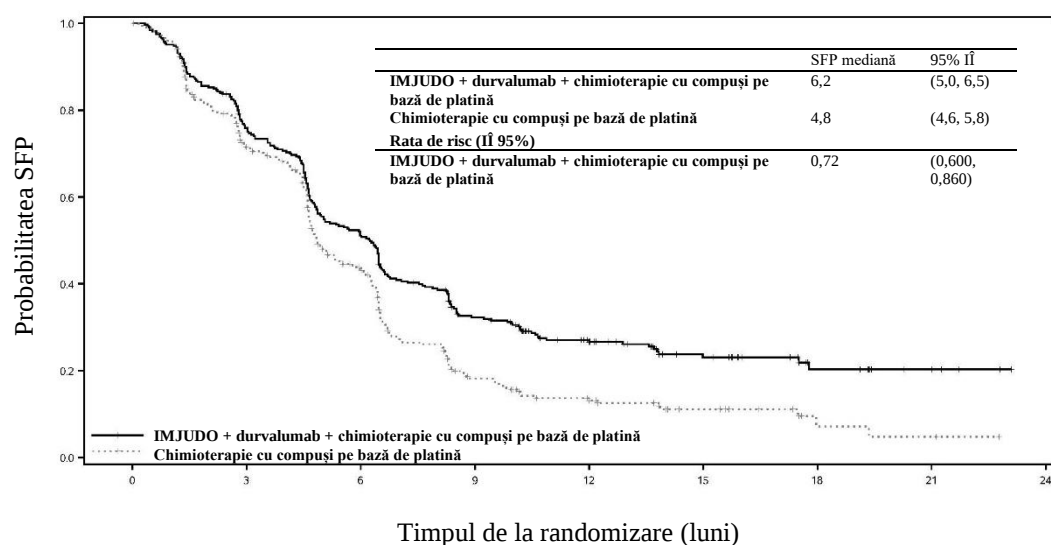
NR=Nu a fost atinsă; Î=Interval de încredere

Figura 2. Curba Kaplan-Meier a SG



Număr de pacienți la risc																
Luna	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO + durvalumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chimioterapie cu compuși pe bază de platină	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

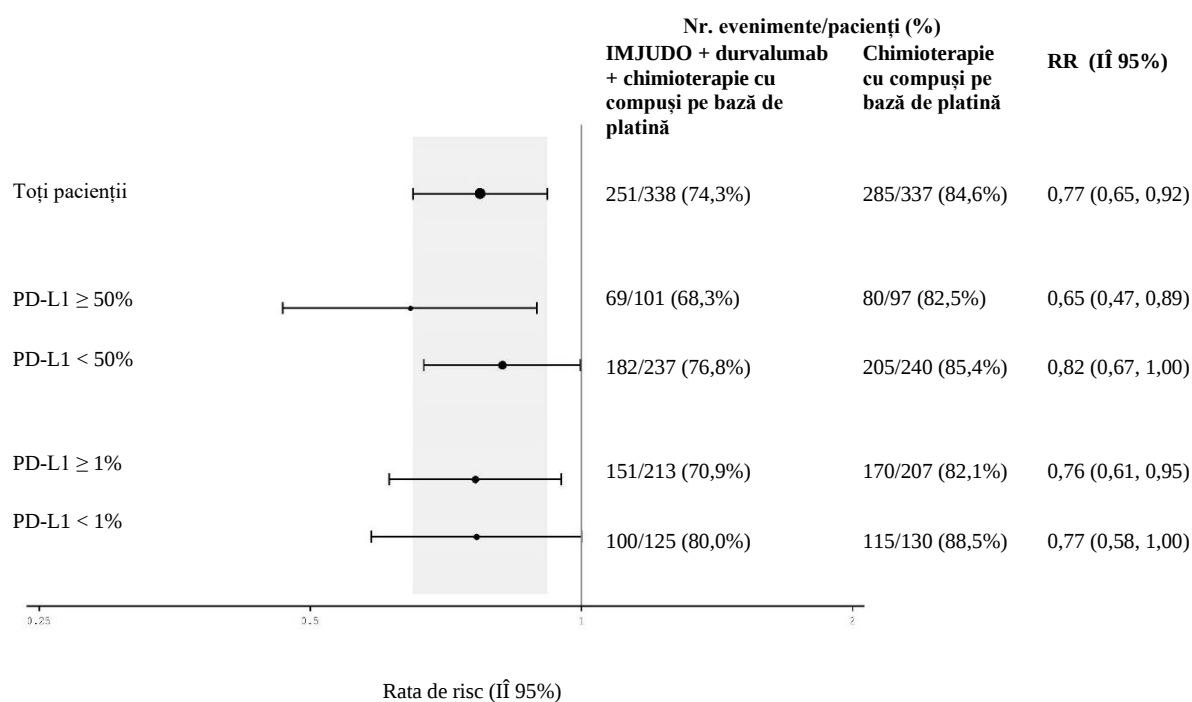
Figura 3. Curba Kaplan-Meier a SFP



Număr de pacienți la risc									
Luna	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chimioterapie cu compuși pe bază de platină	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Figura 4 summarizează rezultatele de eficacitate privind SG în funcție de expresia tumorală PD-L1 în analizele de subgrup pre-specificate.

Figura 4. Grafic de tip Forest al SG în funcție de expresia PD-L1 pentru IMJUDO + durvalumab + chimioterapie cu compuși pe bază de platină vs. chimioterapie cu compuși pe bază de platină



Populația vârstnică

În total, 75 pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani au fost înrolați în studiul POSEIDON, în brațele de tratament cu IMJUDO în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină ($n=35$) și doar cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină ($n=40$). În acest subgrup de pacienți a fost calculată o RR exploratorie de 1,05 (Î 95%: 0,64, 1,71) pentru SG cu IMJUDO în asociere cu durvalumab și chimioterapie cu compuși pe bază de platină, comparativ cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină. Datorită caracterului experimental al acestei analize de subgrup nu pot fi trase concluzii definitive dar se recomandă prudență când se ia în considerare acest regim la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea IMJUDO în asociere cu durvalumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Studiul D419EC00001 a fost un studiu multicentric, deschis, de determinare a dozei și de extindere a dozei, pentru a evalua siguranța, eficacitatea preliminară și farmacocinetica IMJUDO în asociere cu durvalumab urmat de durvalumab în monoterapie, la copii și adolescenți cu tumori solide maligne avansate (cu excepția tumorilor primare ale sistemului nervos central) care au avut progresie a bolii și pentru care nu există un tratament standard de îngrijire. Studiul a înrolat 50 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu categorii de tumori primare: neuroblastom, tumoră solidă și sarcom. Pacienților li s-a administrat IMJUDO 1 mg/kg corp fie în asociere cu durvalumab 20 mg/kg corp fie cu durvalumab 30 mg/kg corp la fiecare 4 săptămâni timp de 4 cicluri, urmat de durvalumab în monoterapie la fiecare 4 săptămâni. În faza de stabilire a dozei, terapia combinată cu IMJUDO și durvalumab a fost precedată de un singur ciclu de monoterapie cu durvalumab; cu toate acestea, 8 pacienți aflați în această fază au întrerupt tratamentul înainte de a li se administra IMJUDO. Astfel, dintre cei 50 de pacienți înrolați în studiu, la 42 li s-a administrat IMJUDO în asociere cu durvalumab și 8 cărora li s-a administrat numai durvalumab. În faza de extindere a dozei, a fost raportată o RRO de 5,0% (1/20 de pacienți) în setul de analiză evaluabil pentru răspuns. Nu au fost observate noi semnale de siguranță în raport cu profilurile de siguranță cunoscute ale IMJUDO și durvalumab la adulți. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) tremelimumab a fost evaluată pentru tremelimumab în cazul utilizării în monoterapie, în asociere cu durvalumab și în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

FC tremelimumab a fost studiată la doze cuprinse între 75 mg și 750 mg sau 10 mg/kg administrate intravenos o dată la intervale de 4 sau 12 săptămâni, în monoterapie sau în doză unică de 300 mg. Expunerea FC a crescut proporțional cu doza (FC liniară) la doze ≥ 75 mg. Starea de echilibru a fost atinsă la aproximativ 12 săptămâni. Pe baza analizei de FC populațională, care a inclus pacienți ($n=1605$) cărora li s-a administrat tremelimumab în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente în intervalul de doze ≥ 75 mg (sau 1 mg/kg corp) la fiecare 3 sau 4 săptămâni, clearance-ul (Cl) estimat pentru tremelimumab și volumul de distribuție (Vd) au fost 0,309 l/zi și, respectiv, 6,33 l. Timpul de înjumătățire terminal a fost aproximativ 14,2 zile. Căile principale de eliminare a tremelimumab sunt catabolizarea proteinelor prin intermediul sistemului reticulo-endotelial sau dispunerea mediată de țintă.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta (18-87 de ani), greutatea corporală (34-149 kg), sexul, titrul pozitiv de anticorpi anti-medicament (AAM), nivelurile de albumină, LDH, creatinină, tipul tumorii, rasa sau statusul ECOG/OMS nu au avut niciun efect semnificativ clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale tremelimumab.

Insuficiență renală

Insuficiența renală ușoară (clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) între 60 și 89 ml/minut) și moderată (clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) între 30 și 59 ml/minut) nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra FC tremelimumab. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (Cl_{Cr} 15 până la 29

ml/minut) asupra FC tremelimumab; nevoia potențială de ajustare a dozei nu poate fi determinată. Cu toate acestea, deoarece anticorpul monoclonal de tip IgG nu sunt eliminați în principal pe cale renală, o modificare a funcției renale nu este de așteptat să influențeze expunerea la tremelimumab.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică ușoară (bilirubină $\leq$ LSN și AST $>$ LSN sau bilirubină $> 1,0$ până la $1,5 \times$ LSN și orice valoare AST) și insuficiența hepatică moderată (bilirubină $> 1,5$ până la $3 \times$ LSN și orice valoare AST) nu au avut niciun efect semnificativ clinic asupra FC tremelimumab. Nu se cunoaște efectul insuficienței hepatice severe (bilirubină $> 3,0 \times$ LSN și orice valoare AST) asupra FC tremelimumab; nevoia potențială de ajustare a dozei nu poate fi determinată. Cu toate acestea, deoarece anticorpul monoclonal IgG nu sunt eliminați în principal pe cale hepatică, nu se anticipează ca modificarea funcției hepatice să influențeze expunerea la tremelimumab.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica tremelimumab în asociere cu durvalumab a fost evaluată în studiul D419EC00001, efectuat la 50 de copii și adolescenți cu o vârstă cuprinsă între 1 și 17 ani. Pacienților li s-a administrat tremelimumab 1 mg/kg corp fie în asociere cu durvalumab 20 mg/kg corp fie cu durvalumab 30 mg/kg corp la fiecare 4 săptămâni timp de 4 cicluri, urmat de durvalumab ca monoterapie la fiecare 4 săptămâni. Pe baza analizei farmacocinetice a populației, expunerea sistemică la tremelimumab la copii și adolescenți cu greutatea ≥ 35 kg cărora li s-a administrat tremelimumab 1 mg/kg corp la fiecare 4 săptămâni a fost similară cu expunerea la adulții cărora li s-a administrat 1 mg/kg corp la fiecare 4 săptămâni, deși la pacienții copii și adolescenți cu greutatea < 35 kg, expunerea a fost mai mică decât la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate observată la animale

În studiul cu durată de 6 luni și administrare cronică la maimuțele cynomolgus, tratamentul cu tremelimumab a fost asociat cu diaree persistentă și erupție cutanată, cruste și leziuni deschise cu o incidență proporțională cu doza, care au limitat creșterea dozei. Aceste semne au fost asociate, de asemenea, cu scăderea apetitului și a greutății corporale și cu adenopatii periferice. Rezultatele histopatologice care se corelează cu semnele clinice observate au inclus inflamația cronică reversibilă în cec și colon, infiltrat cutanat cu celulele mononucleare și hiperplazia țesuturilor limfoide.

Creșterea dependentă de doză a incidenței și severității infiltratului cu celulele mononucleare cu sau fără inflamație cu celulele mononucleare a fost observată în glandele salivare, pancreas (structura acinară), tiroidă, paratiroide, suprarenale, inimă, esofag, limbă, regiunea hepatică periportală, mușchi scheletici, prostată, uter, hipofiză, ochi (conjunctivă, mușchi extraoculari) și plexul cerebral coroidian. În acest studiu nu a fost raportat niciun NOAEL la animalele tratate cu cea mai mică doză de 5 mg/kg/săptămână, cu toate acestea, doza intermediară de 15 mg/kg/săptămână a fost considerată cea mai mare doză toxică non-severă. Această doză a oferit o margine de siguranță în funcție de expunere de 1,77-5,33 la o expunere relevantă clinic bazată pe regimul de dozare clinic fie cu 300 mg în doză unică sau cu câte 75 mg la fiecare 3 săptămâni.

Carcinogenitate și mutagenitate

Potențialul carcinogen și genotoxic al tremelimumab nu a fost evaluat.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile de toxicitate cu doze repetate s-a observat infiltrarea celulelor mononucleare la nivelul prostatei și a uterului. Deoarece nu au fost efectuate studii cu tremelimumab la animale pentru evaluarea fertilității, nu se cunoaște relevanța acestor rezultate pentru fertilitate. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, administrarea de tremelimumab în timpul perioadei de

organogeneză la maimuțele cynomolgus gestante nu a fost asociată cu toxicitate maternă sau efecte asociate cu pierderea sarcinii, modificări ale greutateii fetale sau anomalii externe, viscerale, scheletice sau modificarea greutateii anumitor organe fetale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Trehaloză dihidrat
Edetat disodic dihidrat
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

4 ani la 2 °C - 8 °C.

Soluție diluată

S-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării până la 28 de zile la 2 °C - 8 °C și până la 48 de ore la temperatura camerei (până la 25 °C) din momentul preparării.

Din punct de vedere microbiologic, soluția preparată pentru perfuzie trebuie utilizată imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C sau 12 ore la temperatura camerei (până la 25 °C), cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

S-a demonstrat absența dezvoltării microbiene în soluția preparată pentru perfuzie până la 28 de zile la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C și până la 48 de ore la temperatura camerei (până la 25 °C) din momentul preparării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Sunt disponibile două dimensiuni de ambalaj pentru IMJUDO:

- 1,25 ml (un total de 25 mg de tremelimumab) concentrat într-un flacon de sticlă de tip I cu dop elastomeric și capsă detașabilă din aluminiu, de culoare violet. Mărimea ambalajului este 1 flacon cu doză unică.

- 15 ml (un total de 300 mg tremelimumab) concentrat într-un flacon din sticlă de tip I cu un dop elastomeric și capsă detașabilă din aluminiu, de culoare albastru închis. Mărimea ambalajului este 1 flacon cu doză unică.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea soluției

IMJUDO este furnizat în flacon cu doză unică și nu conține conservanți, pentru pregătire trebuie respectată tehnica aseptică.

- Inspectați vizual medicamentul pentru observarea de particule și a modificărilor de culoare. IMJUDO este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben deschis. Aruncați flaconul dacă soluția este tulbure, cu modificări de culoare sau dacă se observă particule vizibile. Nu agitați flaconul.
- Extrageți volumul necesar din flaconul(ele) de IMJUDO și transferați-l într-o pungă de perfuzie intravenoasă care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă sau glucoză 50 mg/ml (5%) soluție injectabilă. Amestecați soluția diluată, răsturnând cu grijă flaconul. Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 0,1 mg/ml și 10 mg/ml. Nu congelați și nu agitați soluția.
- Trebuie luate măsuri de precauție să se asigure sterilitatea soluției preparate.
- Nu reutilizați flaconul după extragerea medicamentului.
- Aruncați orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.

Administrare

- Administrați soluția în perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute, pe o linie intravenoasă care conține un filtru liniar steril, cu afinitate redusă pentru proteine și pori cu dimensiunea de 0,2 sau 0,22 micrometri.
- Nu se administrează concomitent alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1713/001 flacon cu 25 mg
EU/1/22/1713/002 flacon cu 300 mg

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 februarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- Alte reacții de minimizare a riscului

Înainte de lansarea IMJUDO în fiecare stat membru, DAPP trebuie să agreeze cu Autoritatea Națională Competentă conținutul și formatul programului educațional, inclusiv comunicările în media, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului. Măsurile suplimentare de minimizare a riscului au scopul de creștere a conștientizării și de a oferi informațiile referitoare la simptomele reacțiilor adverse mediate imun.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru unde IMJUDO este comercializat, toți medicii care se anticipează că vor utiliza IMJUDO să aibă acces/să li se furnizeze următoarele pentru a le pune la dispoziția pacienților:

Cardul pentru pacient

Principalele mesaje incluse în Cardul pentru pacient sunt:

- Atenționare că pot să apară reacții adverse mediate imun (în limbaj pentru pacienți) și că acestea pot fi grave.
- Descrierea simptomelor reacțiilor adverse mediate imun.
- Notă prin care să li se reamintească necesitatea de a contacta imediat un profesionist în domeniul sănătății pentru a discuta despre semne și simptome.
- Spațiu pentru detaliile de contact ale medicului care prescrie medicamentul.
- Notă prin care să li se reamintească faptul că trebuie să aibă tot timpul cardul la ei.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IMJUDO 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tremelimumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de concentrat conține tremelimumab 20 mg.
Un flacon de 1,25 ml de concentrat conține tremelimumab 25 mg.
Un flacon de 15 ml de concentrat conține tremelimumab 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, trehaloză dihidrat, edetat disodic dihidrat, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru o singură utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1713/001 flacon cu 25 mg
EU/1/22/1713/002 flacon cu 300 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

IMJUDO 20 mg/ml concentrat steril
tremelimumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

AstraZeneca

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

IMJUDO 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă tremelimumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IMJUDO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze IMJUDO
3. Cum vi se administrează IMJUDO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IMJUDO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este IMJUDO și pentru ce se utilizează

IMJUDO este un medicament împotriva cancerului. Conține substanța activă tremelimumab, care este un tip de medicament numit *anticorp monoclonal*. Acest medicament este dezvoltat pentru a recunoaște o substanță țintă specifică din organism. IMJUDO acționează ajutând sistemul dumneavoastră imunitar să lupte împotriva cancerului.

IMJUDO în asociere cu durvalumab este utilizat pentru a trata un tip de cancer hepatic, numit carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil. Se utilizează atunci când CHC:

- nu poate fi îndepărtat prin intervenție chirurgicală (nerezecabil), și
- este posibil să se fi răspândit în interiorul ficatului dumneavoastră sau în alte părți ale corpului.

IMJUDO este utilizat pentru tratamentul unui tip de cancer pulmonar numit cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, în stadiu avansat, la adulți. Va fi utilizat în asociere cu alte medicamente indicate în tratamentul cancerului (durvalumab și chimioterapie).

Deoarece IMJUDO va fi administrat în asociere cu alte medicamente utilizate împotriva cancerului, este important să citiți și prospectul acestor alte medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze IMJUDO

Nu trebuie să vi se administreze IMJUDO

dacă sunteți alergic la tremelimumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze IMJUDO, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- aveți o boală autoimună (o boală în care sistemul imunitar al organismului atacă propriile celule)
- ați avut un transplant de organ
- aveți probleme pulmonare sau respiratorii
- aveți probleme cu ficatul.

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra IMJUDO dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră.

Atunci când vi se administrează IMJUDO, puteți avea unele **reacții adverse grave**.

Medicul dumneavoastră vă poate administra alte medicamente care previn complicații mai grave și ajută la reducerea simptomelor dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate amâna următoarea doză de IMJUDO sau poate întrerupe tratamentul cu IMJUDO. **Discutați imediat cu medicul dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse:

- tuse nou apărută sau agravată; dificultăți la respirație; dureri în piept (pot fi semne de inflamație **pulmonară**)
- greață (senzație de rău) sau vărsături; poftă redusă de mâncare; durere în partea dreaptă a stomacului; îngălbenire a pielii sau a zonei albe a ochilor; somnolență; urină închisă la culoare sau sângerare sau apariția de vânătăi mai ușor decât în mod normal (pot fi semne de inflamație a **ficatului**)
- diaree sau mai multe mișcări intestinale decât de obicei; scaune de culoare neagră, cu aspect de gudron sau lipicioase, cu sânge sau mucus; durere severă sau sensibilitate severă la nivelul stomacului (pot fi semne de inflamație sau de perforație **intestinală**)
- bătăi rapide ale inimii; oboseală extremă; creștere sau scădere în greutate; amețeli sau leșin; cădere a părului; senzație de frig; constipație; dureri de cap care nu dispar sau dureri de cap neobișnuite (pot fi semne de inflamare a **glandelor**, în special a tiroidei, suprarenalei, hipofizei sau pancreasului)
- senzație de foame sau sete mai intensă decât de obicei; urinare mai frecventă decât de obicei; concentrație mare de zahăr în sânge; respirație rapidă și profundă; confuzie; respirație cu miros dulce; gust dulce sau metalic în gură sau miros diferit al urinei sau transpirației (pot fi semne de **diabet**)
- scădere a cantității de urină pe care o eliminați (poate fi un semn de inflamație a **rinichilor**)
- erupție trecătoare pe piele; mâncărimi; bășici sau ulcerații în gură sau pe alte mucoase (pot fi semne de inflamație a **pielii**)
- durere în piept; dificultăți la respirație; bătăi neregulate ale inimii (pot fi semne de inflamație a **mușchiului inimii**)
- durere sau rigiditate sau slăbiciune musculară sau oboseală rapidă a mușchilor (pot fi semne de inflamație sau alte probleme ale **mușchilor**)
- frisoane sau tremurături, mâncărimi sau erupție pe piele, înroșire a feței și a gâtului, dificultăți la respirație sau respirație șuierătoare, amețeli sau febră (pot fi semne de **reacții legate de administrarea în perfuzie**)
- convulsii; rigiditate a gâtului; dureri de cap; febră, frisoane; vărsături; sensibilitate a ochilor la lumină; confuzie și somnolență (pot fi semne de inflamație a **creierului** sau a membranei din jurul creierului și a **măduvei spinării**)
- **inflamație a măduvei spinării** (mielită transversă): simptomele pot include durere, amorțeală, furnicături sau slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor; afecțiuni ale vezicii urinare sau intestinului, incluzând nevoia de a urina mai frecvent, incontinență urinară, dificultăți la urinare și constipație
- durere; slăbiciune și paralizie la nivelul mâinilor, picioarelor sau brațelor (pot fi semne de inflamație a **nervilor**, sindromul Guillain-Barré)
- durere articulară, umflare și/sau rigiditate (pot fi semne ale inflamației **articulare**, artrită mediată imun)
- înroșire a ochilor, durere la nivelul ochilor, sensibilitate la lumină și/sau modificări ale vederii

- (pot fi semne și simptome ale inflamației **oculare**, uveită)
- sângerare (din nas sau din gingii) și/sau apariție de vânătăi (pot fi semne ale unui **număr redus de trombocite în sânge**).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre simptomele enumerate mai sus.

Copii și adolescenți

IMJUDO nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la acești pacienți.

IMJUDO împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente din plante sau medicamente obținute fără prescripție medicală.

Sarcina și fertilitatea

Acest medicament **nu este recomandat în timpul sarcinii**. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu IMJUDO și timp de cel puțin 3 luni după administrarea ultimei doze.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Nu se știe dacă IMJUDO trece în laptele matern uman. Este posibil să vi se recomande să nu alăptați în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după administrarea ultimei doze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca IMJUDO să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, dacă aveți reacții adverse care vă afectează capacitatea de concentrare și reacție, trebuie să fiți atent când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

IMJUDO are un conținut scăzut de sodiu

IMJUDO conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

IMJUDO conține polisorbate

Acest medicament conține 0,3 mg polisorbat 80 per fiecare flacon de 1,25 ml sau 3 mg polisorbat 80 per fiecare flacon de 15 ml, care este echivalent cu 0,2 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum vi se administrează IMJUDO

IMJUDO vă va fi administrat într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență. Medicul dumneavoastră vă va administra IMJUDO sub formă de picurare în venă (perfuzie) cu durata de aproximativ o oră.

Se administrează în asociere cu durvalumab pentru cancer de ficat.

Doza recomandată

- Dacă aveți greutatea corporală de 40 kg sau mai mare, veți primi o doză unică de 300 mg.
- Dacă aveți greutatea corporală mai mică de 40 kg, doza va fi de 4 mg per fiecare kg din greutatea dumneavoastră corporală.

Când IMJUDO este administrat în asociere cu durvalumab pentru cancerul dumneavoastră de ficat, veți primi întâi IMJUDO, apoi durvalumab.

Se administrează în asociere cu durvalumab și chimioterapie pentru cancer pulmonar.

Doza recomandată:

- Dacă aveți greutatea corporală de 34 kg sau mai mare, doza este de 75 mg, la intervale de 3 săptămâni.
- Dacă aveți greutatea corporală mai mică de 34 kg, doza va fi de 1 mg per fiecare kg din greutatea dumneavoastră corporală, la intervale de 3 săptămâni.

De obicei, vi se vor administra în total 5 doze de IMJUDO. Primele 4 doze sunt administrate în săptămânile 1, 4, 7 și 10. A cincea doză este administrată, de obicei, după 6 săptămâni, în săptămâna 16. Medicul dumneavoastră va decide exact de câte doze aveți nevoie.

Când IMJUDO este administrat în asociere cu durvalumab și chimioterapie, vi se va administra mai întâi IMJUDO, apoi durvalumab și apoi chimioterapie.

Dacă lipșiți de la o programare

Este foarte important să nu omiteți o doză din acest medicament. Dacă lipșiți de la o programare, **sunăți imediat medicul dumneavoastră** pentru a vă reprograma.

Dacă aveți alte întrebări despre tratamentul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Atunci când vi se administrează IMJUDO, puteți avea unele reacții adverse grave. **Vezi pct. 2** pentru o listă detaliată.

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse care au fost raportate într-un studiu clinic cu pacienți cărora li s-a administrat IMJUDO în asociere cu durvalumab.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice efectuate la pacienții tratați cu IMJUDO în asociere cu durvalumab:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- activitate redusă a glandei tiroide, care poate cauza oboseală sau creștere în greutate
- tuse
- diaree
- dureri de stomac
- valori modificate ale analizelor hepatice (valoare crescută a aspartat aminotransferazei; valoare crescută a alanin aminotransferazei)
- erupție trecătoare pe piele
- mâncărimi
- febră
- umflarea picioarelor (edem periferic)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecție a tractului respirator superior
- infecție pulmonară (pneumonie)
- boală asemănătoare gripei
- infecții ale dinților și ale țesuturilor moi din gură

- activitate crescută a glandei tiroide care poate cauza bătaii rapide ale inimii sau scădere în greutate
- inflamație a glandei tiroide (tiroidită)
- scădere a secreției de hormoni produși de glandele suprarenale, care poate provoca oboseală
- inflamare a plămânilor (pneumonită)
- valori modificate ale analizelor funcției pancreasului
- inflamație a intestinului (colită)
- inflamație a pancreasului (pancreatită)
- inflamație a ficatului (hepatită)
- inflamație a pielii
- transpirații nocturne
- dureri musculare (mialgii)
- valori modificate ale analizelor funcției renale (creatinină sanguină crescută)
- urinare dureroasă (disurie)
- reacție la administrarea prin perfuzie a medicamentului, care poate provoca febră sau înroșire la nivelul feței și a gâtului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- infecție fungică la nivelul gurii
- număr scăzut de trombocite cu semne de sângerare excesivă și apariție a vânătăilor (trombocitopenie imună)
- activitate redusă a glandei hipofize; inflamație a glandei hipofize
- diabet zaharat de tip 1
- o afecțiune în care mușchii devin slabi și apare oboseala rapidă a mușchilor (miastenia gravis)
- inflamație a membranei din jurul măduvei spinării și a creierului (meningită)
- inflamație a inimii (miocardită)
- voce răgușită (disfonie)
- cicatrizarea țesutului pulmonar
- formarea de vezicule pe piele
- inflamație a mușchilor (miozită)
- inflamație a mușchilor și a vaselor de sânge
- inflamație a rinichilor (nefrită) care poate duce la scăderea cantității de urină
- inflamație a articulațiilor (artrită mediată imun)
- inflamație a mușchilor care provoacă durere sau rigiditate (polimialgie reumatică)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- diabet insipid
- inflamație a ochiului (uveită)
- inflamație a creierului (encefalită)
- inflamație a nervilor (sindromul Guillain-Barré)
- perforație în intestin (perforație intestinală)
- boala celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)
- inflamație a vezicii urinare (cistită). Semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, senzație de nevoie imediată de urinare, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior.

Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- inflamație a unei zone a măduvei spinării (mielită transversă)
- lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice efectuate la pacienții tratați cu IMJUDO în asociere cu durvalumab și chimioterapie pe bază de platină:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecții ale tractului respirator superior
- infecție pulmonară (pneumonie)
- număr scăzut de celule roșii în sânge
- număr scăzut de celule albe în sânge
- număr scăzut de plachete sanguine
- activitate redusă a glandei tiroide, care poate cauza oboseală sau creștere în greutate
- scădere a poftei de mâncare
- tuse
- greață
- diaree
- vărsături
- constipație
- valori modificate ale analizelor hepatice (valoare crescută a aspartat aminotransferazei; valoare crescută a alanin aminotransferazei)
- cădere a părului
- erupție trecătoare pe piele
- mâncărimi
- dureri articulare (artralgie)
- senzație de oboseală sau slăbiciune
- febră

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- boală asemănătoare gripei
- infecție fungică la nivelul gurii
- număr scăzut de celule albe în sânge cu semne de febră
- număr scăzut de celule roșii, celule albe și plachete în sânge (pancitopenie)
- activitate crescută a glandei tiroide, care poate cauza bătăi rapide ale inimii sau scădere în greutate
- scădere a secreției de hormoni produși de glandele suprarenale, care poate provoca oboseală
- activitate redusă a glandei hipofize; inflamație a glandei hipofize
- inflamație a glandei tiroide (tiroidită)
- inflamație a nervilor, care provoacă amorțeală, slăbiciune, furnicături sau dureri arzătoare ale brațelor și picioarelor (neuropatie periferică)
- inflamație a plămânilor (pneumonită)
- voce răgușită (disfonie)
- inflamație la nivelul gurii sau buzelor
- valori modificate ale analizelor funcției pancreasului
- durere de stomac
- inflamație a intestinului (colită)
- inflamație a pancreasului (pancreatită)
- inflamație a ficatului, care poate cauza greață sau poftă de mâncare scăzută (hepatită)
- dureri musculare (mialgie)
- valori modificate ale analizelor funcției rinichilor (creatinină serică crescută)
- dureri la urinare (disurie)
- umflare a picioarelor (edeme periferice)
- reacție la perfuzarea medicamentului, care poate provoca febră sau înroșirea feței și gâtului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- infecții ale dinților și ale țesutului moale din gură

- număr scăzut de plachete sanguine, cu semne de sângerare excesivă și apariție a vânătăilor (trombocitopenie imună)
- diabet insipid
- diabet zaharat de tip 1
- inflamație a creierului (encefalită)
- inflamație a inimii (miocardită)
- formare de țesut cicatricial în plămâni
- vezicule pe piele
- transpirații în timpul nopții
- inflamație a pielii
- inflamație a mușchilor (miozită)
- inflamație a mușchilor și a vaselor de sânge
- inflamație a rinichilor (nefrită), care poate duce la scăderea cantității de urină
- inflamație a vezicii urinare (cistită). Semnele și simptomele pot include urinarea frecventă și/sau dureroasă, nevoie intensă de urinare, sânge în urină, durere sau presiune în partea de jos a abdomenului
- inflamație a ochiului (uveită)
- inflamație a articulațiilor (artrită mediată imun).

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

- o afecțiune în care apar slăbiciune musculară și oboseală rapidă a mușchilor (miastenia gravis)
- inflamație a nervilor (sindromul Guillain-Barré)
- inflamație a membranei care învelește măduva spinării și creierul (meningită)
- perforație în intestin (perforație intestinală)
- boala celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

Alte reacții adverse raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- inflamație a unei zone a măduvei spinării (mielită transversă)
- lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)
- inflamație a mușchilor care provoacă durere sau rigiditate (polimialgie reumatică)

Contactați imediat medicul dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse prezentate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, **adresați-vă medicului dumneavoastră**. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează IMJUDO

IMJUDO vi se va administra într-un spital sau o clinică, iar profesionistul din domeniul sănătății va fi responsabil pentru păstrarea acestuia.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule vizibile.

Nu păstrați cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă în vederea reutilizării. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține IMJUDO

Substanța activă este tremelimumab.

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține tremelimumab 20 mg.

Un flacon conține 300 mg de tremelimumab în 15 ml de concentrat sau 25 mg de tremelimumab în 1,25 ml de concentrat.

Celelalte componente sunt: histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, trehaloză dihidrat, edetat disodic dihidrat (vezi pct. 2 „IMJUDO are un conținut scăzut de sodiu”), polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată IMJUDO și conținutul ambalajului

IMJUDO concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este o soluție fără conservanți, limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben deschis, fără particule vizibile.

Este disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon de sticlă de 1,25 ml de concentrat sau 1 flacon de sticlă de 15 ml de concentrat.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pregătirea și administrarea perfuziei:

- Inspectați vizual medicamentul pentru observarea de particule și a modificărilor de culoare înaintea administrării. Concentratul este o soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben deschis, fără particule vizibile. Aruncați flaconul dacă soluția este tulbure, cu modificări de culoare sau dacă se observă particule vizibile.
- Nu agitați flaconul.
- Extrageți volumul necesar din flaconul(ele) de concentrat și transferați-l într-o pungă de perfuzie intravenoasă (i.v.) care conține clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă sau glucoză 50 mg/ml (5%) soluție injectabilă, pentru a prepara o soluție diluată cu o concentrație finală cuprinsă între 0,1 și 10 mg/ml. Amestecați soluția diluată răsturnând cu grijă flaconul.
- După diluare, medicamentul trebuie utilizat imediat. Soluția diluată nu trebuie congelată. Dacă nu se utilizează imediat, timpul total de la puncționarea flaconului până la începerea administrării nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C sau 12 ore la temperatura camerei (până la 25°C). Dacă se păstrează la frigider, pungile de perfuzie intravenoasă trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare. Administrați soluția în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră pe o linie intravenoasă care conține un filtru steril, cu afinitate redusă pentru proteine și pori cu dimensiunea de 0,2 sau 0,22 microni.
- Nu se administrează concomitent alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.
- IMJUDO conține o doză unică. Aruncați orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI(AUTORIZAȚIILOR) DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Pe baza Raportului de evaluare al Comitetului pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (PRAC) asupra rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru tremelimumab, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile despre polimialgia reumatică, PRAC consideră că o relație cauzală între tremelimumab în asociere cu durvalumab și polimialgia reumatică este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin tremelimumab trebuie modificate în consecință.

După ce a revizuit recomandarea PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale PRAC și cu motivele pentru recomandare.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției (autorizațiilor) de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru tremelimumab, CHMP este de părere că raportul beneficiu-risc al medicamentului (medicamentelor) care conține (conțin) tremelimumab este neschimbat ca urmare a modificărilor informațiilor despre medicament propuse.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției (autorizațiilor) de punere pe piață.