

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija pogledajte odeljak 4.8.

1. IME LEKA

IMJUDO[®], 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: tremelimumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 20 mg tremelimumaba.

Jedna bočica sa 1,25 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 25 mg tremelimumaba.

Jedna bočica sa 15 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 300 mg tremelimumaba.

Tremelimumab je humano monoklonsko antitelo, podklase G2 (IgG2a), na antigen 4 povezan sa citotoksičnim T-limfocitima (engl. cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4) koje se proizvodi u ćelijama mišijeg mijeloma tehnologijom rekombinantne DNK.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar do opalescentan, bezbojan do slabo žut rastvor, praktično bez ili bez vidljivih čestica. Rastvor ima pH od približno 5,5 i osmolarnost od približno 285 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U kombinaciji sa durvalumabom IMJUDO je indikovano za prvu liniju terapije kod odraslih pacijenata sa uznapredovalim ili neresektibilnim hepatocelularnim karcinomom (engl. *hepatocellular carcinoma*, HCC).

IMJUDO je u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine indikovano za prvu liniju lečenja odraslih pacijenata sa metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća (engl. *non-small cell lung cancer* NSCLC) koji nije pozitivan na senzibilizujuće mutacije gena EGFR ni mutacije gena ALK.

4.2 Doziranje i način primene

Lečenje ovim lekom treba da započne i nadgleda lekar sa iskustvom u primeni lekova protiv karcinoma.

Doziranje

Preporučena doza leka IMJUDO predstavljena je u tabeli 1. IMJUDO se daje kao intravenska infuzija tokom 1 sata.

Kad se lek IMJUDO primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima, za dalje informacije videti Sažetak karakteristika leka za te lekove.

Tabela 1. Preporučena doza leka IMJUDO

Indikacija	Preporučeno doziranje leka IMJUDO	Trajanje terapije
Uznapredovali ili neresektabilni HCC	IMJUDO 300 mg ^a u jednokratnoj dozi od 300 mg primenjuje se u kombinaciji sa durvalumabom 1500 mg ^a 1. dana 1. ciklusa, nakon čega sledi monoterapija durvalumabom svake 4 nedelje.	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.
Metastatski NSCLC	<u>Tokom hemioterapije platinom:</u> 75 mg ^b u kombinaciji sa durvalumabom u dozi od 1500 mg ^c i hemioterapijom na bazi platine ^d svake 3 nedelje (21 dan) tokom 4 ciklusa (12 nedelja). <u>Nakon hemioterapije platinom:</u> Durvalumab u dozi od 1500 mg ^d svake 4 nedelje i terapija održavanja pemetreksedom na osnovu histoloških rezultata ^{d,e} svake 4 nedelje. Petu dozu leka IMJUDO od 75 mg ^{f,g} treba dati u 16. nedelji zajedno sa 6. dozom durvalumaba.	Najviše 5 doza. Pacijenti mogu da prime i manje od pet doza leka IMJUDO u kombinaciji sa durvalumabom u dozi od 1500 mg i hemioterapijom na bazi platine ako dođe do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

^a Za IMJUDO, pacijenti sa HCC čija je telesna masa 40 kg ili manja moraju da dobijaju doze određenu na osnovu telesne mase koje odgovaraju 4 mg/kg leka IMJUDO, dok telesna masa ne bude veća od 40 kg. Za durvalumab, pacijenti sa telesnom masom 30 kg ili manjom primaju dozu na osnovu telesne mase koje odgovaraju durvalumabu 20 mg/kg dok telesna masa ne bude veća od 30 kg.

^b Za IMJUDO, pacijenti sa metastatskim NSCLC-om telesne mase 34 kg ili manje moraju primati određenu dozu na osnovu telesne mase koja odgovaraju 1 mg/kg leka IMJUDO dok telesna masa ne bude veća od 34 kg. Za durvalumab, pacijenti sa telesnom masom 30 kg ili manjom moraju primati dozu određenu na osnovu telesne mase koja odgovara 20 mg/kg durvalumaba dok telesna masa ne pređe 30 kg.

^c Primenu terapije održavanja pemetreksedom treba razmotriti kod pacijenata sa neplanocelularnim tumorima koji su u sklopu terapije hemoterapijom na bazi platini primali pemetreksed i karboplatin/cisplatin.

^d U slučaju odlaganja doze, peta doza leka IMJUDO može se dati nakon 16. nedelje zajedno sa durvalumabom.

^e Ako pacijenti prime manje od 4 ciklusa hemioterapije na bazi platine, preostale cikluse leka IMJUDO (do ukupno 5 ciklusa) zajedno sa durvalumabom treba primeniti nakon završetka lečenja hemioterapijom na bazi platine.

Povećanje ili smanjenje doze se ne preporučuje tokom terapije lekom IMJUDO u kombinaciji sa durvalumabom. U zavisnosti od individualne bezbednosti i podnošljivosti može biti potreban privremeni ili trajni prekid lečenja.

U tabeli 2 opisane su smernice za postupanje u slučaju imunski posredovanih neželjenih reakcija (za sledeće preporuke za monitoring i evaluaciju informacija o praćenju leka pogledajte odeljak 4.4). Takođe pogledajte i Sažetak karakteristika leka za durvalumab.

Tabela 2. Prilagođavanje lečenjakod primene lekaIMJUDO u kombinaciji sa durvalumabom

Neželjena reakcija	Težina ^a	Modifikacija doze
Imunološki uzrokovan pneumonitis/intersticijska bolest pluća	2. stepen	Odložiti primenu doze ^b
	3. ili 4. stepen	Trajno prekinuti lečenje
Imunološki uzrokovan hepatitis	ALT ili AST > 3 i ≤ 5 x GGN ili ukupni bilirubin > 1,5 i ≤ 3 x GGN	Odložiti primenu doze ^b
	ALT ili AST > 5 i ≤ 10 x GGN	Odložiti primenu durvalumaba i trajno prekinuti lečenje lekom IMJUDO (kad je to prikladno)
	Istovremena vrednost ALT-a ili AST-a > 3 x GGN i ukupnog bilirubina > 2 x GGN ^c	Trajno prekinuti lečenje
	ALT ili AST > 10 x GGN ili ukupni bilirubin > 3 x GGN	
Imunološki uzrokovan hepatitis kod HCC-a (ili zahvaćenost jetre sekundarnim tumorom uz odstupanja početnih vrednosti) ^d	ALT ili AST > 2,5 i ≤ 5 x početna vrednost i ≤ 20 x GGN	Odložiti primenu doze ^b
	ALT ili AST > 5 - 7 x početna vrednost i ≤ 20 x GGN ili istovremena vrednost ALT-a ili AST-a 2,5 - 5 x početna vrednost i ≤ 20 x GGN i ukupnog bilirubina > 1,5 i < 2 x GGN ^c	Odložiti primenu durvalumaba i trajno prekinuti lečenje lekom IMJUDO (kad je to prikladno)
	ALT ili AST > 7 x početna vrednost ili > 20 x GGN (šta god nastupi pre) ili bilirubin > 3 x GGN	Trajno prekinuti lečenje
Imunološki uzrokovan kolitis ili dijareja	2. stepen	Odložiti primenu doze ^b

Neželjena reakcija	Težina ^a	Modifikacija doze
	3. ili 4. stepen	Trajno prekinuti lečenje
Perforacija creva	bilo koji stepen	Trajno prekinuti lečenje ^e
Imunološki uzrokovana hipertireoza, tireoiditis	2.-4. stepen	Odložiti primenu doze dok pacijent ne bude klinički stabilan
Imunološki uzrokovana hipotireoza	2.-4. stepen	Bez promena
Imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlezda, hipofizitis/hipopituitarizam	2.-4. stepen	Odložiti primenu doze dok pacijent ne bude klinički stabilan
Imunološki uzrokovan dijabetes melitus tip 1	2.-4. stepen	Bez promena
Imunološki uzrokovan nefritis	2. stepen uz serumsku koncentraciju kreatinina > 1,5 - 3 x (GGN ili početna vrijednost)	Odložiti primenu doze ^b
	3. stepen uz serumsku koncentraciju kreatinina > 3 x početna vrednost ili > 3 - 6 x GGN; 4. stepen uz serumsku koncentraciju kreatinina > 6 x GGN	Trajno prekinuti lečenje
Imunološki uzrokovan osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid)	2. stepen tokom > 1 nedelje ili 3. stepen	Odložiti primenu doze ^b
	4. stepen	Trajno prekinuti lečenje
Imunološki uzrokovan miokarditis	2.-4. stepen	Trajno prekinuti lečenje
Imunološki uzrokovan miozitis/polimiozitis	2. ili 3. stepen	Odložiti primenu doze ^{b,f}
	4. stepen	Trajno prekinuti lečenje
Reakcije na infuziju	1. ili 2. stepen	Privremeno prekinuti infuziju ili smanjiti brzinu njene primene

Neželjena reakcija	Težina ^a	Modifikacija doze
	3. ili 4. stepen	Trajno prekinuti lečenje
Imunološki uzrokovana mijastenija gravis	2.-4. stepen	Trajno prekinuti lečenje
Imunološki uzrokovan meningitis	2. stepen	Odložiti primenu doze ^b
	3. ili 4. stepen	Trajno prekinuti lečenje
Imunološki uzrokovan encefalitis	2.-4. stepen	Trajno prekinuti lečenje
Imunološki uzrokovan Guillain-Barréov sindrom	2.-4. stepen	Trajno prekinuti lečenje
Ostale imunološke uzrokovane neželjene reakcije ^g	2. ili 3. stepen	Odložiti primenu doze ^b
	4. stepen	Trajno prekinuti lečenje
Neželjene reakcije koje nisu imunološki uzrokovane	2. ili 3. stepen	Odložiti primenu doze dok se Neželjena reakcija ne ublaži do ≤ 1 . Stepena ili početnog nivoa
	4. stepen	Trajno prekinuti lečenje ^h

^a Zajednički terminološki kriterijumi za neželjene reakcije, verzija 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; GGN: gornja granica normale.

^b IMJUDO i/ili durvalumab se nakon privremenog prekida lečenja mogu nastaviti primenjivati unutar 12 nedelja ako se neželjene reakcije poboljšaju do ≤ 1 . stepena, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona na dan ili ekvivalent. Kad je to primenjivo, lečenje lekom IMJUDO i durvalumabom treba trajno prekinuti u slučaju rekurentnih neželjenih dejstava 3. stepena.

^c Kod pacijenata sa nekim drugim uzrokom odstupanja potrebno je slediti preporuke za povišene vrednosti AST-a ili ALT-a bez istovremenih povišenih vrednosti bilirubina.

^d Ako su kod pacijenata sa zahvaćenošću jetre početne vrednosti AST-a ili ALT-a manje ili jednake GGN-u, primenu durvalumaba treba odložiti ili trajno prekinuti u skladu sa preporukama za hepatitis bez zahvaćenosti jetre.

^e Trajno prekinuti lečenje lekom IMJUDO kod neželjene reakcije 3. stepena. Međutim, lečenje durvalumabom može

se nastaviti nakon što se događaj povuče.

^f Ako se neželjena reakcija ne ublaži do ≤ 1 . stepena unutar 30 dana ili ako su prisutni znakovi respiratorne insuficijencije, primenu leka IMJUDO i durvalumaba treba trajno prekinuti.

^g Uključuje imunu trombocitopeniju, pankreatitis, neinfektivni cistitis, imunološki uzrokovan artritis i uveitis.

^h Uz izuzetak odstupanja u laboratorijskim nalazima 4. stepena, kod kojih odluku o prekidu lečenja treba doneti na osnovu popratnih kliničkih znakova/simptoma i kliničke ocene.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata (u dobi od ≥ 65 godina) (videti odeljak 5.2). Podaci o pacijentima u dobi od 75 ili više godina sa metastatskim NSCLC-om ograničeni su (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagođavati dozu leka IMJUDO kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Podaci o primeni kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije veoma su ograničeni da bi se na osnovu njih donosili zaključci o primeni u toj populaciji (vidjeti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavati dozu leka IMJUDO kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Lek IMJUDO se nije ispitivao kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka IMJUDO kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina sa HCC-om i NSCLC-om nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Izvan odobrenih indikacija IMJUDO se ispitivao u kombinaciji sa durvalumabom kod dece uzrasta od 1 do 17 godina sa neuroblastomom, solidnim tumorom i sarkomom. Međutim, rezultati tog ispitivanja nisu omogućili donošenje zaključka da koristi takve primene prevazilaze rizike. Trenutno dostupni podaci opisani su u delovima 5.1 i 5.2

Način primene

IMJUDO je namenjen za intravensku upotrebu, daje se kao infuzija nakon razblaženja, tokom 1 sata (pogledajte odeljak 6.6).

Za uputstva o razblaženju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

IMJUDO u kombinaciji sa durvalumabom

Kad se IMJUDO primenjuje u kombinaciji sa durvalumabom, za liječenje uznapredovalog ili neresektabilnog HCC-a, IMJUDO treba primeniti u posebnoj intravenskoj infuziji pre durvalumaba istog dana. Za informacije o primeni durvalumaba videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

IMJUDO u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine

Kada se IMJUDO primenjuje u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine za lečenje NSCLC-a, na dan primanja doze prvo se primenjuje IMJUDO , onda durvalumab, a nakon njega hemioterapija na bazi platine.

Kada se IMJUDO primenjuje kao peta doza u kombinaciji sa durvalumabom i terapijom održavanja pemetreksedom u 16. nedelji prvo se primenjuje IMJUDO , onda durvalumab, a nakon njega terapija održavanja pemetreksedom.

IMJUDO , durvalumab i hemioterapija na bazi platine primenjuju se kao odvojene intravenske infuzije. IMJUDO i durvalumab se primenjuju u periodu od jednog sata. Za informacije o primeni hemioterapije na bazi platine videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka. Za informacije o primeni terapije

održavanja pemetreksedom videte odgovarajući Sažetak karakteristika leka. Za svaku infuziju treba koristiti posebne kese za infuziju i filtere.

Tokom 1. ciklusa prvo treba primeniti IMJUDO a nakon toga durvalumab nakon približno jednog sata (najviše 2 sata) nakon završetka infuzije leka IMJUDO . Infuziju hemioterapije na bazi platine treba započeti približno 1 sat (najviše 2 sata) nakon završetka infuzije durvalumaba. Ako tokom 1. ciklusa nema klinički značajnih problema, u sledećim ciklusima, prema odluci lekara, durvalumab se može primeniti odmah nakon leka IMJUDO , a vreme od završetka infuzije durvalumaba do početka primene hemioterapije skratiti na 30 minuta.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preporučene modifikacije u terapiji pogledati u Tabeli 2, u odeljku 4.2. U slučaju sumnje na imunološki posredovane neželjene reakcije, potrebno je izvršiti odgovarajuću procenu kako bi se potvrdio uzrok ili isključile drugi mogući uzroci. U zavisnosti od težine neželjenih reakcija, potrebno je odložiti primenu leka IMJUDO ili leka IMJUDO u kombinaciji sa durvalumabom i primeniti kortikosteroide. Kod poboljšanja do $\leq$ stepen 1, smanjenje kortikosteroida treba započeti i nastaviti tokom najmanje mesec dana. Ako dođe do pogoršanja ili izostane poboljšanje, treba razmotriti povećanje doze kortikosteroida i/ili primenu dodatnih sistemskih imunosupresiva.

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, komercijalni naziv i broj serije primenjenog lekatreba jasno zabeležiti.

Imunski posredovani pneumonitis

Imunski posredovani pneumonitis ili intersticijalna bolest pluća, definisani kao stanja koja zahtevaju primenu sistemskih kortikosteroida i bez jasne alternativne etiologije, javili su se kod pacijenata koji su primali tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom, ili sa durvalumabom i hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa. Sumnju na pneumonitis treba potvrditi radiografskim snimanjem i isključiti druge infektivne etiologije i etiologije povezane sa bolešću i lečiti kako se preporučuje u odeljku 4.2. Za neželjene reakcije stepena 2 treba uvesti prednizon ili ekvivalent u početnoj dozi od 1-2 mg/kg na dan, a zatim dozu postepeno smanjivati. Za neželjene reakcije stepena 3 ili 4 treba uvesti metilprednizolon ili ekvivalent u početnoj dozi od 2-4 mg/kg na dan, zatim dozu postepeno smanjivati. .

Imunski posredovani hepatitis

Imunski posredovani hepatitis, definisan kao onaj koji zahteva primenu sistemskih kortikosteroida i bez jasne alternativne etiologije, javio se kod pacijenata koji su primali tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom, ili sa durvalumabom i hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Vrednosti alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, ukupnog bilirubina i alkalne fosfataze potrebno je kontrolisati pre uvođenja terapije i pre svake sledeće infuzije. Dodatno praćenje treba razmotriti na osnovu kliničke procene. Imunski posredovani hepatitis treba lečiti kako se preporučuje u odeljku 4.2. Za neželjene reakcije svih stepena treba uvesti lečenje kortikosteroidima primenom prednizona ili ekvivalenta u početnoj dozi od 1-2 mg/kg na dan, zatim dozu postepeno smanjivati..

Imunski posredovani kolitis

Imunski posredovani kolitis ili dijareja, definisani kao oni koji zahtevaju primenu sistemskih kortikosteroida i bez jasne alternativne etiologije, javili su se kod pacijenata koji su primali

tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom, ili sa durvalumabom i hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata koji su primali tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom prijavljene su perforacija creva i perforacija debelog creva. Pacijente treba pratiti kako bi se primetili znakovi i simptomi kolitisa/dijareje i intestinalne perforacije i lečiti kako se preporučuje u odeljku 4.2. Za neželjene reakcije stepena 2-4 treba uvesti lečenje kortikosteroidima primenom prednizona ili ekvivalenta u početnoj dozi od 1-2 mg/kg na dan, zatim postepeno smanjivati dozu. U slučaju sumnje na perforaciju creva BILO KOG stepena, odmah se treba posavetovati sa hirurgom.

Imunski posredovane endokrinopatije

Imunski posredovana hipotireoza, hipertireoza i tireoiditis

Imunski posredovane hipotireoza, hipertireoza i tireoiditis javili su se kod pacijenata koji su primali tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom ili sa durvalumabom i hemioterapijom, hipotireoza može da prati hipertireozu (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti u smislu patoloških rezultata testova funkcije tireoidee pre i periodično tokom terapije i kako je indikovano na osnovu kliničke procene. Imunski posredovane hipotireozu, hipertireozu i tireoiditis treba lečiti kako se preporučuje u odeljku 4.2. Za imunski posredovani hipotireoidizam stepena 2-4 započeti supstituciju tireoidnih hormona u skladu sa kliničkom indikacijom. Za imunski posredovanu hipertireozu/tireoiditis stepena 2-4 može se uvesti simptomatsko lečenje. .

Imunski posredovana adrenalna insuficijencija

Imunski posredovana adrenalna insuficijencija javila se kod pacijenata koji su primali tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom ili sa durvalumabom i hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti kako bi se primetili klinički znakovi i simptomi adrenalne insuficijencije. U slučaju simptomatske adrenalne insuficijencije, pacijente treba lečiti kako se preporučuje u odeljku 4.2. Za neželjene reakcije stepena 2-4 treba uvesti lečenje kortikosteroidima primenom prednizona ili ekvivalenta u početnoj dozi od 1-2 mg/kg na dan, zatim dozu postepeno smanjivati, u skladu sa kliničkom indikacijom može se uvesti i hormonska supstituciona terapija.

Imunski posredovani dijabetes melitus tip 1

Imunski posredovani dijabetes melitus tip 1, koji se u početku može manifestovati kao dijabetesna ketoacidoza i koji može biti sa smrtnim ishodom ako se ne otkrije na vreme, javio se kod pacijenata koji su primali tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom ili sa durvalumabom i hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti kako bi se primetili klinički znakovi i simptomi dijabetes melitusa tip 1. U slučaju dijabetes melitusa tip 1, pacijente treba lečiti kako se preporučuje u odeljku 4.2. sa insulinom se može započeti lečenje prema kliničkim indikacijama za stepen 2-4.

Imunski posredovani hipofizitis/hipopituitarizam

Imunski posredovani hipofizitis ili hipopituitarizam javio se kod pacijenata koji su primali tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom ili sa durvalumabom i hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti kako bi se primetili klinički znakovi i simptomi hipofizitisa ili hipopituitarizma. U slučaju simptomatskog hipofizitisa ili hipopituitarizma, pacijente treba lečiti kako se preporučuje u odeljku 4.2. Za neželjene reakcije stepena 2-4 treba uvesti lečenje kortikosteroidima primenom prednizona ili ekvivalenta u početnoj dozi od 1-2 mg/kg na dan, zatim dozu postepeno smanjivati u skladu sa kliničkom indikacijom može se uvesti i hormonska supstituciona terapija.

Imunski posredovani nefritis

Imunski posredovani nefritis, definisan kao onaj koji zahteva primenu sistemskih kortikosteroida i bez jasne alternativne etiologije, javio se kod pacijenata koji su primali tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom, ili sa durvalumabom i hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti u smislu patoloških rezultata testova funkcije bubrega pre i periodično tokom terapije i lečiti kako se

preporučuje u odeljku 4.2. Kortikosteroide treba primenjivati sa početnom dozom od 1-2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta, nakon čega sledi smanjivanje za stepen 2-4.

Imunski posredovani osip

Imunski posredovani osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid), definisan kao onaj koji zahteva primenu sistemskih kortikosteroida i bez jasne alternativne etiologije, javio se kod pacijenata koji su primali tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom, ili sa durvalumabom i hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Slučajevi Stevens-Johnson-ovog sindroma ili toksična epidermalna nekroliza zabeleženi su kod pacijenata lečenih inhibitorima PD-1 i CTLA-4. Pacijente treba pratiti kako bi se primetili znakovi i simptomi osipa ili dermatitisa i lečiti kako se preporučuje u odeljku 4.2. Za neželjene reakcije stepena 2 koji traju duže od nedelju dana ili za neželjene reakcije stepena 3 i 4 treba uvesti lečenje kortikosteroidima primenom prednizona ili ekvivalenta u početnoj dozi od 1-2 mg/kg na dan, zatim postepeno smanjivati dozu.

Imunski posredovani miokarditis

Imunski posredovani miokarditis koji može imati smrtni ishod javio se kod pacijenata koji su primali tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom ili sa durvalumabom i hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti kako bi se primetili znakovi i simptomi imunski posredovanog miokarditisa i lečiti kako se preporučuje u odeljku 4.2. Za neželjene reakcije stepena 2-4 treba uvesti lečenje kortikosteroidima primenom prednizona ili ekvivalenta u početnoj dozi od 2-4 mg/kg na dan, zatim dozu postepeno smanjivati. Ako ne dođe do poboljšanja za 2 do 3 dana uprkos kortikosteroidima, odmah započeti dodatnu imunosupresivnu terapiju. Nakon povlačenja neželjene reakcije (stepen 0), treba započeti postepeno smanjivanje doze kortikosteroida i nastaviti tokom najmanje mesec dana.

Imunski posredovani pankreatitis

Imunski posredovani pankreatitis javio se kod pacijenata koji su primali tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti kako bi se primetili znakovi i simptomi imunski posredovanog pankreatitisa i lečiti kako se preporučuje u odeljku 4.2.

Ostale imunski posredovane neželjene reakcije

S obzirom na mehanizam dejstva leka tremelimumaba u kombinaciji sa durvalumabom, mogu se javiti i druge potencijalne imunski posredovane neželjene reakcije. Kod pacijenata lečenih tremelimumabom u kombinaciji sa durvalumabom ili durvalumabom i hemioterapijom zabeležene su sledeće imunski posredovane neželjene reakcije: miastenija gravis, miozitis, polimiozitis, meningitis, encefalitis, Guillain-Barre-ov sindrom, imunska trombocitopenija, neinfektivni cistitis, imunski posredovani artritis i uveitis (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti kako bi se primetili znakovi i simptomi i lečiti kako se preporučuje u odeljku 4.2. Kortikosteroide treba primenjivati sa početnom dozom od 1-2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta, nakon čega sledi smanjivanje za stepen 2-4.

Reakcije povezane sa infuzijom

Pacijente treba pratiti kako bi se primetili znakovi i simptomi reakcija povezanih sa infuzijom. Teške reakcije povezane sa infuzijom zabeležene su kod pacijenata koji su primali tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom (videti odeljak 4.8). Reakcije povezane sa infuzijom treba lečiti kako se preporučuje u odeljku 4.2. Za neželjene reakcije stepena 1 ili 2 može se razmotriti premedikacija za profilaksu reakcija na sledeće infuzije. Teške reakcije na infuziju stepena 3 ili 4 treba zbrinuti u skladu sa standardima ustanove, odgovarajućim smernicama za kliničku praksu i/ili smernicama stručnih društava.

Mera opreza specifična za bolest

Metastatski NSCLC

Dostupni su ograničeni podaci o starijim pacijentima (≥ 75 godina) lečenim tremelimumabom u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine (videti odeljke 4.8 i 5.1). Preporučuje se da se pažljivo razmotri odnos mogućih koristi i rizika tog režima lečenja kod svakog pacijenta ponaosob.

Pacijenti koji su isključeni iz kliničkih studija

Uznepredovali ili neresektabilni HCC

U kliničke studije nisu bili uključeni pacijenti koji su imali: bolest Child-Pugh stadijuma B ili C, trombozu glavne portalne vene, transplantaciju jetre, nekontrolisanu hipertenziju, trenutno prisutne metastaze na mozgu ili metastaze na mozgu u anamnezi, kompresiju kičmene moždine, istovremenu infekciju virusom hepatitisa B i hepatitisa C, aktivno ili prethodno dokumentovano gastrointestinalno krvarenje u proteklih 12 meseci, ascites koji je zahtevao nefarmakološku intervenciju u proteklih 6 meseci, jetrenu encefalopatiju tokom 12 meseci pre početka lečenja, aktivne ili prethodno dokumentovane autoimune ili inflamatorne poremećaje. U odsustvu podataka tremelimumab treba oprezno koristiti u tim populacijama nakon pažljivog razmatranja potencijalne koristi/rizika u svakom pojedinačnom slučaju.

Metastatski NSCLC

U kliničke studije nisu bili uključeni pacijenti koji su imali: aktivnu ili prethodno dokumentovanu autoimunu bolest; aktivne odnosno nelečene metastaze na mozgu; imunodeficijenciju u anamnezi; primenu sistemske imunosupresije tokom 14 dana pre početka primene tremelimumaba ili durvalumaba, osim fiziološke doze sistemskih kortikosteroida (≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno); nekontrolisanu interkurentnu bolest; aktivnu tuberkulozu ili hepatitis B ili C ili HIV infekciju ili pacijenti koji su primili živu atenuisanu vakcinu u periodu od 30 dana pre ili nakon početka terapije tremelimumabom ili durvalumabom. U odsustvu podataka tremelimumab treba oprezno koristiti u tim populacijama nakon pažljivog razmatranja potencijalnog odnosa koristi/rizika u svakom pojedinačnom slučaju.

Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Upotreba sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva pre početka primene tremelimumaba, osim fiziološke doze sistemskih kortikosteroida (≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno) ne preporučuje se zbog njihove potencijalne interferencije sa farmakodinamskom aktivnošću i efikasnošću tremelimumaba. Ipak, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se koristiti nakon početka primene tremelimumaba za lečenje imunski posredovanih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.4).

Sa tremelimumabom nisu vršene formalne farmakokinetičke studije interakcije između lekova. Pošto su primarni putevi eliminacije tremelimumaba proteinski katabolizam putem retikuloendotelnog sistema ili ciljano posredovana dispozicija, ne očekuju se metaboličke reakcije između lekova. Farmakokinetičke interakcije između tremelimumaba u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine bile su procenjivane u studiji POSEIDON, u kojoj nisu utvrđene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između tremelimumaba, durvalumaba, nab-paklitaksela, gemcitabina, pemetrekseda, karboplatina ili cisplatina kod njihove istovremene primene.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste pouzdanu kontracepciju tokom lečenja tremelimumabom i najmanje 3 meseca nakon što prime poslednju dozu tremelimumaba.

Trudnoća

Nema podataka o primeni tremelimumaba kod trudnica. Na osnovu svog mehanizma dejstva i pretkliničkih podataka, i placentalnog transfera humanog IgG2, tremelimumab ima potencijal da utiče na održavanje trudnoće i može prouzrokovati oštećenje fetusa kada se primeni kod trudnica. Studije sprovedene na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u smislu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Lek IMJUDO se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije i najmanje 3 meseca nakon što prime poslednju dozu.

Dojenje

Nema podataka o prisustvu tremelimumaba u ljudskom mleku, resorpciji i dejstvima na odojčad ili dejstvima na lučenje mleka. Poznato je da se humani IgG2 izlučuje u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik za odojče. Dojenje treba prekinuti tokom lečenja lekom IMJUDO i još najmanje 3 meseca nakon poslednje doze.

Plodnost

Nema podataka o eventualnim dejstvima tremelimumaba na fertilitet kod ljudi ili životinja. Ipak, u studijama toksičnosti ponovljenih doza zabeležena je infiltracija mononuklearnih ćelija u prostati i uterusu (videti odeljak 5.3). Klinički značaj tih nalaza za plodnost nije poznat

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Tremelimumab ne utiče ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Lek IMJUDO u kombinaciji sa durvalumabom

Bezbednost tremelimumaba u pojedinačnoj dozi od 300 mg u kombinaciji sa durvalumabom zasniva se na objedinjenim podacima 462 pacijenta sa HCC (objedinjeni podaci o primeni kod HCC) u studiji HIMALAYA i još jednoj studiji na pacijentima sa HCC, Studiji 22. Najčešće (> 10%) neželjene reakcije bile su osip (32,5%), pruritus (25,5%), dijareja (25,3%), bol u abdomenu (19,7%), povišene vrednosti aspartat aminotransferaze / alanin aminotransferaze (18,0%), pireksija (13,9%), hipotireoza (13,0%), kašalj / produktivni kašalj (10,8%) i periferni edem (10,4%) (pogledajte tabelu 3).

Najčešće (> 3%) teške neželjene reakcije ($\geq$ stepena 3 prema NCI CTCAE) bile su povišene vrednosti aspartat aminotransferaze / alanin aminotransferaze (8,9%), povišene vrednosti lipaze (7,1%), povišene vrednosti amilaze (4,3%) i dijareja (3,9%).

Najčešće (> 2%) ozbiljne neželjene reakcije bile su kolitis (2,6%), dijareja (2,4%) i pneumonija (2,2%).

Učestalost prekida lečenja zbog neželjenih reakcija iznosi 6,5%. Najčešće neželjene reakcije koje dovode do prekida terapije bile su hepatitis (1,5%) i povišene vrednosti aspartat aminotransferaze / alanin

aminotransferaze (1,3%).

IMJUDO u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom

Bezbednost tremelimumaba primenjenog u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom zasniva se na podacima 330 pacijenata sa metastatskim NSCLC-om. Najčešće (> 10%) neželjene reakcije bile su anemija (49,7%), mučnina (41,5%), neutropenija (41,2%), umor (36,1%), smanjen apetit (28,2%), osip (25,8%), trombocitopenija (24,5%), dijareja (21,5%), leukopenija (19,4%), konstipacija (19,1%), povraćanje (18,2%), povišene vrednosti aspartat aminotransferaze / alanin aminotransferaze (17,6%), pireksija (16,1%), infekcija gornjih disajnih puteva (15,5%), pneumonija (14,8%), hipotireoza (13,3%), artralgiya (12,4%), kašalj / produktivni kašalj (12,1%) i pruritus (10,9%).

Najčešće (> 3%) teške neželjene reakcije (≥ stepena 3 prema NCI CTCAE) bile su neutropenija (23,9%), anemija (20,6%), pneumonija (9,4%), trombocitopenija (8,2%), leukopenija (5,5%), umor (5,2%), povišene vrednosti lipaze (3,9%) i povišene vrednosti amilaze (3,6%).

Najčešće (> 2%) ozbiljne neželjene reakcije bile su pneumonija (11,5%), anemija (5,5%), trombocitopenija (3%), kolitis (2,4%), dijareja (2,4%), pireksija (2,4%) i febrilna neutropenija (2,1%).

Primena tremelimumaba trajno je prekinuta zbog neželjenih reakcija kod 4,5% pacijenata. Najčešće neželjene reakcije koje dovode do prekida terapije bile su pneumonija (1,2%) i kolitis (0,9%).

Primena tremelimumaba privremeno je prekinuta zbog neželjenih reakcija kod 40,6% pacijenata. Najčešće teške neželjene reakcije koje su dovele do privremenog prekida lečenja bile su neutropenija (13,6%), trombocitopenija (5,8%), leukopenija (4,5%), dijareja (3,0%), pneumonija (2,7%), povišene vrednosti aspartat aminotransferaze / alanin aminotransferaze (2,4%), umor (2,4%), povišene vrednosti lipaze (2,4%), kolitis (2,1%), hepatitis (2,1%) i osip (2,1%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Ako nije drugačije naznačeno, u tabeli 3 navodi se incidenca neželjenih reakcija u objedinjenom skupu od 462 pacijenta sa HCC lečena tremelimumabom u dozi od 300 mg u kombinaciji sa durvalumabom i kod pacijenata lečenih lekom IMJUDO u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine u Studiji POSEIDON, u kojoj je 330 pacijenata primalo tremelimumab. U Studiji POSEIDON pacijenti su bili izloženi tremelimumabu tokom medijane od 20 nedelja.

Neželjene reakcije su prema klasi sistema organa u rečniku medicinske terminologije MedDRA. U svakoj klasi sistema organa, neželjene reakcije predstavljene su po opadajućoj učestalosti. Odgovarajuća kategorija po učestalosti za svaku neželjenu reakciju na lek definiše se kao: veoma često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do <1/10); povremeno (≥ 1/1000 do <1/100); retko (≥ 1/10000 do <1/1000); veoma retko (<1/10000); nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije predstavljene su po opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 3. Neželjene reakcije kod pacijenata lečenih tremelimumabom u kombinaciji sa durvalumabom

	Tremelimumab 75 mg u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine			Tremelimumab 300 mg u kombinaciji sa durvalumabom		
	Svi stepeni (%)		stepen 3-4 (%)	Svi stepeni (%)		stepen 3-4 (%)
Infekcije i infestacije						
Infekcije gornjeg respiratornog trakta ^a	Veoma često	15,5	0,6	Često	8,4	0
Pneumonija ^b	Veoma često	14,8	7,3	Često	4,3	1,3
Influenca	Često	3,3	0	Često	2,2	0
Oralna kandidijaza	Često	2,4	0,3	Povremeno	0,6	0

	Tremelimumab 75 mg u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine			Tremelimumab 300 mg u kombinaciji sa durvalumabom		
	Svi stepeni (%)		stepen 3-4 (%)	Svi stepeni (%)		stepen 3-4 (%)
Dentalne infekcije i infekcije oralnog mekog tkiva ^c	Povremeno	0,6	0,3	Često	1,3	0
Poremećaji krvi i limfnog sistema						
Anemija ^d	Veoma često	49,7	20,6			
Neutropenija ^{d,e}	Veoma često	41,2	23,9			
Trombocitopenija ^{d,f}	Veoma često	24,5	8,2			
Leukopenija ^{d,g}	Veoma često	19,4	5,5			
Febrilna neutropenija ^d	Često	3,0	2,1			
Pancitopenija ^d	Često	1,8	0,6			
Imunska trombocitopenija	Povremeno	0,3	0	Povremeno ^h	0,3	0
Endokrini poremećaji						
Hipotireoza ²	Veoma često	13,3	0	Veoma često	13,0	0
Hipertireoidizam ^l	Često	6,7	0	Često	9,5	0,2
Adrenalna insuficijencija	Često	2,1	0,6	Često	1,3	0,2
Hipopituitarizam/hipofizitis	Često	1,5	0,3	Povremeno	0,9	0
Tiroiditis ^k	Često	1,2	0	Često	1,7	0
Dijabetes insipidus	Povremeno	0,3	0,3	Retko ^l	<0,1	0
Dijabetes melitus tip 1	Povremeno	0,3	0,3	Povremeno ^l	0,3	<0,1
Poremećaji metabolizma i ishrane						
Smanjen apetit ^d	Veoma često	28,2	1,5			
Poremećaji nervnog sistema						
Periferna neuropatija ^{d,m}	Često	6,4	0			
Encefalitis ⁿ	Povremeno	0,6	0,6	Retko ^l	<0,1	0
Miastenija gravis	Retko ^o	<0,1	<0,1	Povremeno	0,4	0
Guillain–Barre-ov sindrom	Retko ^p	<0,1	0	Retko ^p	<0,1	0
Meningitis	Retko ^o	0,1	0	Povremeno	0,2	0,2
Srčani poremećaji						
Miokarditis ^q	Povremeno	0,3	0	Povremeno	0,4	0
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji						
Kašalj / produktivni kašalj	Veoma često	12,1	0	Veoma često	10,8	0,2
Pneumonitis ^r	Često	4,2	1,2	Često	2,4	0,2
Disfonija	Često	2,4	0	Povremeno	0,9	0
Intersticijalna bolest pluća	Povremeno	0,6	0	Povremeno	0,2	0
Gastrointestinalni poremećaji						
Mučnina ^d	Veoma često	41,5	1,8			
Dijareja	Veoma često	21,5	1,5	Veoma često	25,3	3,9
Zatvor ^d	Veoma često	19,1	0			
Povraćanje ^d	Veoma često	18,2	1,2			
Stomatitis ^{d,s}	Često	9,7	0			

	Tremelimumab 75 mg u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine			Tremelimumab 300 mg u kombinaciji sa durvalumabom		
	Svi stepeni (%)		stepen 3-4 (%)	Svi stepeni (%)		stepen 3-4 (%)
Povišena amilaza	Često ^o	8,5	3,6	Često	8,9	4,3
Bol u trbuhu ^t	Često	7,3	0	Veoma često	19,7	2,2
Povišena lipaza	Često ^o	6,4	3,9	Često	10,0	7,1
Kolitis ^u	Često	5,5	2,1	Često	3,5	2,6
Pankreatitis ^v	Često	2,1	0,3	Često	1,3	0,6
Intestinalna perforacija	Retko ^p	<0,1	<0,1	Retko ^p	<0,1	<0,1
Perforacija debelog creva	Povremeno ^p	0,1	<0,1	Povremeno ^p	0,1	<0,1
Hepatobilijarni poremećaji						
Povišena aspartat aminotransferaza / povišena alanin aminotransferaza ^w	Veoma često	17,6	2,1	Veoma često	18,0	8,9
Hepatitis ^x	Često	3,9	0,9	Često	5,0	1,7
Poremećaji kože i potkožnog tkiva						
Alopecija ^d	Veoma često	10,0	0			
Osip ^y	Veoma često	25,8	1,5	Veoma često	32,5	3,0
Pruritus	Veoma često	10,9	0	Veoma često	25,5	0
Dermatitis ^z	Povremeno	0,6	0	Često	1,3	0
Noćno znojenje	Povremeno	0,6	0	Često	1,3	0
Pemfigoid	Povremeno	0,3	0,3	Povremeno	0,2	0
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva						
Artralgija	Veoma često	12,4	0,3			
Mialgija	Često	4,2	0	Često	3,5	0,2
Miozitis	Povremeno	0,3	0,3	Povremeno	0,6	0,2
Polimiozitis	Povremeno	0,3	0,3	Povremeno	0,2	0,2
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema						
Povišen nivo kreatinina u krvi	Često	6,4	0,3	Često	4,5	0,4
Dizurija	Često	1,5	0	Često	1,5	0
Nefritis ^{aa}	Povremeno	0,6	0	Povremeno	0,6	0,4
Neinfektivni cistitis	Povremeno	0,3	0	Retko ^l	<0,1	0
Opšti poremećaji i stanja na mestu primene						
Umor ^d	Veoma često	36,1	5,2			
Pireksija	Veoma često	16,1	0	Veoma često	13,9	0,2
Periferni edem ^{bb}	Često	8,5	0	Veoma često	10,4	0,4
Povreda, trovanje i proceduralne komplikacije						
Reakcije povezane sa infuzijom ^{cc}	Često	3,9	0,3	Često	1,3	0

^a Uključuje laringitis, nazofaringitis, faringitis, rinitis, sinuzitis, tonzilitis, traheobronhitis i infekciju gornjeg respiratornog trakta.

^b Uključuje pneumoniju koju uzrokuje *pneumocystis jirovecii*, pneumoniju i bakterijsku pneumoniju.

^c Uključuje periodontitis, zubni pulpitis, zubni absces i zubnu infekciju.

^d Neželjena reakcija odnosi se samo na neželjene reakcije na hemioterapiju u studiji Poseidon.

^e Uključuje neutropeniju i smanjen broj neutrofila.

^f Uključuje smanjen broj trombocita i trombocitopeniju.

^g Uključuje leukopeniju i smanjen broj belih krvnih zrnaca.

^h Zabeleženo u studijama van objedinjenih podataka o primeni kod HCC. Učestalost se zasniva na studiji POSEIDON.

ⁱ Uključuje povišene vrednosti tireostimulišućeg hormona u krvi, hipotireozu i imunski posredovanu hipotireozu.

^j Uključuje snižene vrednosti tireostimulišućeg hormona u krvi i hipotireozu.

^k Uključuje autoimuni tireoiditis, imunski posredovan tireoiditis, tireoiditis i subakutni tireoiditis.

- ^l Zabeleženo u studijama van objedinjenih podataka o primeni kod HCC. Učestalost se zasniva na setu objedinjenih podataka pacijenata lečenih tremelimumabom u kombinaciji sa durvalumabom.
- ^m Uključuje perifernu neuropatiju, paresteziju i perifernu senzornu neuropatiju.
- ⁿ Uključuje encefalitis i autoimuni encefalitis.
- ^o Zabeleženo u studijama van studije POSEIDON. Učestalost se zasniva na setu objedinjenih podataka pacijenata lečenih tremelimumabom u kombinaciji sa durvalumabom.
- ^p Zabeleženo u studijama van studije POSEIDON i objedinjenih podataka o primeni kod HCC. Učestalost se zasniva na setu objedinjenih podataka pacijenata lečenih tremelimumabom u kombinaciji sa durvalumabom.
- ^q Uključuju autoimunski miokarditis.
- ^r Uključuje imunski posredovani pneumonitis i pneumonitis.
- ^s Uključuje upalu sluznice i stomatitis.
- ^t Uključuje bol u trbuhu, bol u donjem trbuhu, bol u gornjem trbuhu i bol u bokovima.
- ^u Uključuje kolitis, enteritis i enterokolitis.
- ^v Uključuje autoimuni pankreatitis, pankreatitis i akutni pankreatitis.
- ^w Uključuje povišen nivo alanin aminotransferaze, povišen nivo aspartat aminotransferaze, povišen nivo enzima u jetri i povišen nivo transaminaza.
- ^x Uključuje autoimuni hepatitis, hepatitis, hepatocelularno oštećenje, hepatotoksičnost, akutni hepatitis i imunski posredovani hepatitis.
- ^y Uključuje ekcem, eritem, osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritusni osip i pustularni osip.
- ^z Uključuje dermatitis i imunski posredovani dermatitis.
- ^{aa} Uključuje autoimuni nefritis i imunski posredovani nefritis.
- ^{bb} Uključuje periferni edem i periferno oticanje.
- ^{cc} Uključuje reakciju povezanu sa infuzijom i urtikariju.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Tremelimumab se povezuje sa imunski posredovanim neželjenim reakcijama. Većina njih, uključujući teške reakcije, prošla je nakon uvođenja odgovarajuće medicinske terapije ili ukidanja tremelimumaba. Podaci o sledećim imunski posredovanim neželjenim reakcijama zasnivaju se na podacima 2280 pacijenata iz devet studija sa više tipova tumora koji su primali tremelimumab 75 mg svake 4 nedelje 1 mg/kg svake 4 nedelje u kombinaciji sa durvalumabom 1500 mg svake 4 nedelje, 20 mg/kg svake 4 nedelje ili 10 mg/kg svake 2 nedelje. U ovaj objedinjeni skup podataka o sigurnosti nije uključena Studija POSEIDON (i pacijenti lečeni tremelimumabom u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine). Pojednostosti o značajnim neželjenim reakcijama tremelimumaba primenjenog u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine navedene su ako su zabeležene klinički važne razlike u odnosu na tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom.

Podaci u nastavku takođe odražavaju informacije o značajnim neželjenim reakcijama zabeleženim uz tremelimumab 300 mg u kombinaciji sa durvalumabom u objedinjenom skupu podataka o primeni kod HCC (n = 462).

U odeljku 4.4 opisane su smernice za te neželjene reakcije.

Imunski posredovani pneumonitis

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti tremelimumaba u kombinaciji sa durvalumabom (n = 2280), imunski posredovani pneumonitis javio se kod 86 (3,8%) pacijenata, uključujući događaje stepena 3 kod 30 (1,3%) pacijenata, stepena 4 kod 1 (< 0,1%) pacijenta i stepena 5 (sa smrtnim ishodom) kod 7 (0,3%) pacijenata. Medijana vremena do početka iznosila je 57 dana (raspon 8 – 912 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 79 od 86 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Sedam pacijenata je primalo i druge imunosupresive. Lečenje je trajno prekinuto kod 39 pacijenata. Neželjena dejstva su se povukla kod 51 pacijenta.

Prema objedinjenim podacima o primeni kod HCC (n = 462), imunski posredovani pneumonitis javio se kod 6 (1,3%) pacijenata, uključujući događaj stepena 3 kod 1 (0,2%) pacijenta i događaj stepena 5 (sa smrtnim ishodom) kod 1 (0,2%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 29 dana (raspon 5–774 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 5 od 6 je primilo terapiju kortikosteroidima u

visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Jedan pacijent je primao i druge imunosupresive. Lečenje je trajno prekinuto kod 2 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 3 pacijenta.

Imunski posredovani hepatitis

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti tremelimumaba u kombinaciji sa durvalumabom (n = 2280), imunski posredovani pneumonitis javio se kod 80 (3,5%) pacijenata, uključujući događaje stepena 3 kod 48 (2,1%) pacijenata, stepena 4 kod 8 (0,4%) pacijenata i stepena 5 (smrtonosne) kod 2 (< 0,1%) pacijenta. Medijana vremena do početka iznosila je 36 dana (raspon 1 – 533 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 68 od 80 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Osam pacijenata je primalo i druge imunosupresive. Lečenje je trajno prekinuto kod 27 pacijenata. Neželjena dejstva su se povukla kod 47 pacijenata.

Prema objedinjenim podacima o primeni kod HCC (n = 462), imunski posredovani hepatitis javio se kod 34 (7,4%) pacijenta, uključujući događaje stepena 3 kod 20 (4,3%) pacijenata, stepena 4 kod 1 (0,2%) pacijenta i stepena 5 (smrtonosne) kod 3 (< 0,6%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 29 dana (raspon 13–313 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 32 od 34 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Devet pacijenata je primalo i druge imunosupresive. Lečenje je trajno prekinuto kod 10 pacijenata. Neželjena dejstva su se povukla kod 13 pacijenata.

Imunski posredovani kolitis

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti tremelimumaba u kombinaciji sa durvalumabom (n = 2280), imunski posredovani kolitis ili dijareja javili su se kod 167 (7,3%) pacijenata, uključujući događaje stepena 3 kod 76 (3,3%) pacijenata i stepena 4 kod 3 (0,1%) pacijenta. Medijana vremena do početka iznosila je 57 dana (raspon 3 – 906 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 151 od 167 je primio terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Ukupno 22 pacijenta su primala i druge imunosupresive. Lečenje je trajno prekinuto kod 54 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 141 pacijenta.

Prema objedinjenim podacima o primeni kod HCC (n = 462), imunski posredovani kolitis ili dijareja javili su se kod 31 (6,7%) pacijenta, uključujući događaje stepena 3 kod 17 (3,7%) pacijenata. Medijana vremena do početka bila je 23 dana (raspon 2–479 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 28 od 31 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Četiri pacijenta primala su i druge imunosupresive. Lečenje je trajno prekinuto kod 5 pacijenata. Neželjena dejstva su se povukla kod 29 pacijenata.

Kod pacijenata koji su primali tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom u studijama van objedinjenih podataka o primeni kod HCC zabeležena je perforacija creva (retko).

Imunski posredovane endokrinopatije

Imunski posredovana hipotireoza

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti tremelimumaba u kombinaciji sa durvalumabom (n = 2280), imunski posredovana hipotireoza javila se kod 209 (9,2%) pacijenata, uključujući događaje stepena 3 kod 6 (0,3%) pacijenata. Medijana vremena do početka iznosila je 85 dana (raspon 1 – 624 dana). Trinaest pacijenata je primilo sistemske kortikosteroide, a 8 od 13 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Lečenje je trajno prekinuto kod 3 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 52 pacijenta. Imunski posredovanoj hipotireozu su prethodili imunski posredovana hipertireoza kod 25 pacijenata ili imunski posredovani tireoiditis kod 2 pacijenta.

Prema objedinjenim podacima o primeni kod HCC (n = 462), imunski posredovana hipotireoza javila se kod 46 (10,0%) pacijenata. Medijana vremena do početka bila je 85 dana (raspon 26–763 dana). Jedan pacijent primao je terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Svim pacijentima je bila neophodna druga terapija, uključujući hormonsku supstitucionu terapiju. Neželjena dejstva su se povukla kod 6 pacijenata. Imunski posredovanoj hipotireozi je prethodila imunski posredovana hipertireoza kod 4 pacijenta.

Imunski posredovana hipertireoza

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti tremelimumaba u kombinaciji sa durvalumabom (n = 2280), imunski posredovana hipertireoza javila se kod 62 (2,7%) pacijenta, uključujući događaje stepena 3 kod 5 (0,2%) pacijenata. Medijana vremena do početka iznosila je 33 dana (raspon 4 – 176 dana). Osamnaest pacijenata je primilo sistemske kortikosteroide, a 11 od 18 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Bilo je neophodno da 53 pacijenta primaju drugu terapiju (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijumskih kanala ili beta-blokator). Kod jednog pacijenta trajno je prekinuta terapija zbog hipertireoze. Neželjena dejstva su se povukla kod 47 pacijenata.

Prema objedinjenim podacima o primeni kod HCC (n = 462), imunski posredovana hipertireoza javila se kod 21 (4,5%) pacijenta, uključujući stepen 3 kod 1 (0,2%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 30 dana (raspon 13–60 dana). Četiri pacijenta primala su sistemske kortikosteroide, a sva četiri pacijenta primila su terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Bilo je neophodno da 20 pacijenata prima drugu terapiju (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijumskih kanala ili beta-blokator). Kod jednog pacijenta trajno je prekinuta terapija zbog hipertireoze. Neželjena dejstva su se povukla kod 17 pacijenata.

Imunski posredovani tireoiditis

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti tremelimumaba u kombinaciji sa durvalumabom (n = 2280), imunski posredovani tireoiditis javilo se kod 15 (0,7%) pacijenta, uključujući događaje stepena 3 kod 1 (< 0,1%) pacijenta. Medijana vremena do početka iznosila je 57 dana (raspon 22 – 141 dan). Pet pacijenata je primilo sistemske kortikosteroide, a 2 od 5 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Bilo je neophodno da 13 pacijenata prima drugu terapiju, uključujući hormonsku supstitucionu terapiju, tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijumskih kanala ili beta-blokator. Nije bilo pacijenata kod kojih je trajno prekinuta terapija zbog imunski posredovanog tireoiditisa. Neželjena dejstva su se povukla kod 5 pacijenata.

Prema objedinjenim podacima o primeni kod HCC (n = 462), imunski posredovani tireoiditis javio se kod 6 (1,3%) pacijenata. Medijana vremena do početka bila je 56 dana (raspon 7–84 dana). Dva pacijenta su primila sistemske kortikosteroide, a 1 od 2 je primio terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Svim pacijentima je bila neophodna druga terapija, uključujući hormonsku supstitucionu terapiju. Neželjena dejstva su se povukla kod 2 pacijenta.

Imunski posredovana adrenalna insuficijencija

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti tremelimumaba u kombinaciji sa durvalumabom (n = 2280), imunski posredovana adrenalna insuficijencija javila se kod 33 (1,4%) pacijenta, uključujući događaje stepena 3 kod 16 (0,7%) pacijenata i stepena 4 kod 1 (< 0,1%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 105 dana (raspon 20–428 dana). Ukupno 32 pacijenta su primila sistemske kortikosteroide, a 10 od 32 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Lečenje je trajno prekinuto kod jednog pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 11 pacijenata.

Prema objedinjenim podacima o primeni kod HCC (n = 462), imunski posredovana adrenalna insuficijencija javila se kod 6 (1,3%) pacijenata, uključujući stepen 3 kod 1 (0,2%) pacijenta. Medijana

vremena do početka bila je 64 dana (raspon 43–504 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 1 od 6 je primio terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Neželjena dejstva su se povukla kod 2 pacijenta.

Imunski posredovani dijabetes melitus tip 1

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti tremelimumaba u kombinaciji sa durvalumabom (n = 2280), imunski posredovani dijabetes melitus tip 1 javio se kod 6 (0,3%) pacijenata, uključujući događaje stepena 3 kod 1 (0,1%) pacijenta i stepena 4 kod 2 (< 0,1%) pacijenta. Medijana vremena do početka iznosila je 58 dana (raspon 7 – 220 dana). Svim pacijentima bio je neophodan insulin. Lečenje je trajno prekinuto kod 1 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 1 pacijenta.

Kod pacijenata koji su primali tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom u studijama koje nisu obuhvaćene objedinjenim podacima o primeni kod HCC zabeležen je (retko) imunski posredovani dijabetes melitus tip 1.

Imunski posredovani hipofizitis/hipopituitarizam

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti tremelimumaba u kombinaciji sa durvalumabom (n = 2280), imunski posredovani hipofizitis/hipopituitarizam javio se kod 16 (0,7%) pacijenata, uključujući događaje stepena 3 kod 8 (0,4%) pacijenata. Medijana vremena do početka za događaje iznosila je 123 dana (raspon 63 – 388 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 8 od 16 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Za četiri pacijenta bila je neophodna i endokrina terapija. Lečenje je trajno prekinuto kod 2 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 7 pacijenata.

Prema objedinjenim podacima o primeni kod HCC (n = 462), imunski posredovani hipofizitis/hipopituitarizam javio se kod 5 (1,1%) pacijenata. Medijana vremena do početka za događaje iznosila je 149 dana (raspon 27–242 dana). Četiri pacijenta su primila sistemske kortikosteroide, a 1 od 4 je primio terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Za tri pacijenta bila je neophodna i endokrina terapija. Neželjena dejstva su se povukla kod 2 pacijenta.

Imunski posredovani nefritis

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti tremelimumaba u kombinaciji sa durvalumabom (n = 2280), imunski posredovani nefritis javilo se kod 9 (0,4%) pacijenta, uključujući događaje stepena 3 kod 1 (< 0,1%) pacijenta. Medijana vremena do početka iznosila je 79 dana (raspon 39 – 183 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 7 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Lečenje je trajno prekinuto kod 3 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 5 pacijenata.

Prema objedinjenim podacima o primeni kod HCC (n = 462), imunski posredovani nefritis javio se kod 4 (0,9%) pacijenta, uključujući stepen 3 kod 2 (0,4%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 53 dana (raspon 26–242 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 3 od 4 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Lečenje je trajno prekinuto kod 2 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 3 pacijenta.

Imunski posredovani osip

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti tremelimumaba u kombinaciji sa durvalumabom (n = 2280), imunski posredovani osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid) javili su se kod 112 (4,9%) pacijenata, uključujući događaje stepena 3 kod 17 (0,7%) pacijenata. Medijana vremena do početka iznosila je 35 dana (raspon 1 – 778 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 57 od 112 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Lečenje je trajno prekinuto kod 10 pacijenata. Neželjena dejstva su se povukla kod 65

pacijenata.

Prema objedinjenim podacima o primeni kod HCC (n = 462), imunski posredovani osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid) javili su se kod 26 (5,6%) pacijenata, uključujući događaje stepena 3 kod 9 (1,9%) pacijenata, stepena 4 kod 1 (0,2%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 25 dana (raspon 2–933 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 14 od 26 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Jedan pacijent je primao druge imunosupresive. Lečenje je trajno prekinuto kod 3 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 19 pacijenata.

Reakcije povezane sa infuzijom

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti tremelimumaba u kombinaciji sa durvalumabom (n = 2280), reakcije povezane sa infuzijom javile su se kod 45 (2,0%) pacijenata, uključujući događaje stepena 3 kod 2 (< 0,1%) pacijenta. Nije bilo događaja stepena 4 ili 5.

Laboratorijske abnormalnosti

Kod pacijenata lečenih tremelimumabom u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine u studiji POSEIDON (n = 330), procenti pacijenata kod kojih je došlo do promene laboratorijskih abnormalnosti na stepen 3 ili 4 u odnosu na početne vrednosti bili su sledeći: 6,2% za povišene vrednosti alanin aminotransferaze, 5,2% za povišene vrednosti aspartat aminotransferaze, 4,0% za povišene vrednosti kreatinina u krvi, 9,4% za povišene vrednosti amilaze i 13,6% za povišene vrednosti lipaze. Udeo pacijenata kod kojih je početna vrednost TSH koja je bila $\leq$ GGN porasla na $>$ GGN bio je 24,8% a onih kod kojih je početna vrednost TSH koja je bila $\geq$ DGN pala na $<$ DGN bio je 32,9%.

Efekti inhibitora kontrolnih tačaka imunskog sistema

Tokom lečenja drugim inhibitorima kontrolnih tačaka imunskog Sistema zabeleženi su slučajevi sledećih neželjenih dejstava, a koji se mogu pojaviti i tokom lečenje tremelimumabom: egzokrina insuficijencija pankreasa.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji potencijal za imunogenost. Imunogenost tremelimumaba zasniva se na objedinjenim podacima 2075 pacijenata lečenih tremelimumabom u dozi od 75 mg ili 1 mg/kg kod kojih se mogla izvršiti procena prisustva antitela na lek. Ukupno su 252 pacijenta (12,1%) na testovima bila pozitivna na antitela na lek koja su se razvila tokom lečenja. Neutrališuća antitela na tremelimumab detektovana su kod 10,0% (208/2075) pacijenata. Prisustvo antitela na lek nije uticalo na farmakokinetiku tremelimumaba i nije bilo klinički značajnog dejstva na bezbednost.

U studiji HIMALAYA, od 182 pacijenta koji su lečeni tremelimumabom 300 mg kao jednom dozom u kombinaciji sa durvalumabom i koji su mogli da budu procenjeni u pogledu antitela na tremelimumab, 20 (11,0%) pacijenata je na testovima bilo pozitivno na antitela na lek koja su se javila u toku lečenja. Neutrališuća antitela na tremelimumab detektovana su kod 4,4% (8/182) pacijenata. Prisustvo antitela na lek nije imalo očigledno dejstvo na farmakokinetiku ili bezbednost.

U studiji POSEIDON, od 278 pacijenata koji su lečeni tremelimumabom 75 mg u kombinaciju sa durvalumabom 1500 mg svake 3 nedelje i hemioterapijom na bazi platine i koji su mogli da budu procenjeni u pogledu prisustva antitela, 38 (13,7%) pacijenata je na testovima bilo pozitivno na antitela na lek koja su se javila u toku lečenja. Neutrališuća antitela na tremelimumab detektovana su kod 11,2% (31/278) pacijenata. Prisustvo antitela na lek nije imalo očigledno dejstvo na farmakokinetiku ili bezbednost.

Stariji pacijenti

Podaci o pacijentima sa HCC starosti 75 godina ili više su ograničeni.

U studiji POSEIDON kod pacijenata lečenih tremelimumabom u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine zabeležene su neke razlike u bezbednosti između starijih (≥ 65 godina) i mlađih pacijenata. Podaci o bezbednosti pacijenata starosti 75 godina ili starijim su ograničeni na ukupno 74 pacijenta. Učestalost ozbiljnih neželjenih reakcija i prekida primene bilo kog od ispitivanih lekova zbog neželjenih reakcija bila je veća kod 35 pacijenata starosti 75 ili više godina koji su primali tremelimumab u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine (45,7% odnosno 28,6%) nego kod 39 pacijenata starosti od 75 ili više godina koji su primali samo hemioterapiju na bazi platine (35,9% odnosno 20,5%).

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju tremelimumabom. U slučaju predoziranja, pacijente treba pažljivo pratiti zbog znaka i simptoma neželjenih reakcija, i odmah uvesti odgovarajuću sistemsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Druga monoklonska antitela i konjugati antitela i leka.
ATC šifra: L01FX20

Mehanizam dejstva

Antigen 4 povezan sa citotoksičnim T-limfocitima (engl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen*, CTLA-4) pretežno se eksprimira na površini T-limfocita. Interakcija između CTLA-4 i njegovih liganda, CD80 i CD86, ograničava aktivaciju efektorskih T-ćelija putem nekoliko potencijalnih mehanizama, ali prvenstveno ograničavanjem kostimulacione signalizacije putem CD28.

Tremelimumab je selektivno, potpuno humano IgG2 antitelo koje blokira interakciju između CTLA-4 i liganda CD80 i CD86 i tako pospešuje aktivaciju i proliferaciju T-ćelija, što dovodi do veće raznolikosti T-ćelija i pojačane antitumorske aktivnosti.

Primena inhibitora CTLA-4 tremelimumaba u kombinaciji sa inhibitorom PD-L1 durvalumabom poboljšava antitumorski odgovor kod metastatskog nemikrocelularnog karcinoma pluća i hepatocelularnog karcinoma.

Klinička efikasnost

Studija HCC - HIMALAYA

Efikasnost leka IMJUDO u jednoj dozi od 300 mg u kombinaciji sa durvalumabom procenjena je u randomizovanom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju pod nazivom HIMALAYA, sprovedenom na pacijentima sa potvrđenim uHCC (engl. *unresectable hepatocellular carcinoma*) koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za HCC. Ispitivanje je obuhvatilo pacijente koji su imali bolest stadijuma C ili B prema klasifikaciji *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) (nepodobne za lokoregionalnu terapiju) i stadijum A prema Child-Pugh klasifikaciji.

Iz studije su isključeni pacijenti sa metastazama na mozgu ili metastazama na mozgu u anamnezi, istovremenom infekcijom virusom hepatitisa B i hepatitisa C, aktivnim ili prethodno dokumentovanim gastrointestinalnim krvarenjem u proteklih 12 meseci, ascitesom koji je zahtevao nefarmakološku intervenciju u proteklih 6 meseci, jetrenom encefalopatijom tokom 12 meseci pre početka lečenja, aktivnim ili prethodno dokumentovanim autoimunskim ili inflamatornim poremećajima.

Uključeni su i pacijenti sa varikozitetima jednjaka, osim onih sa aktivnim ili prethodno dokumentovanim gastrointestinalnim krvarenjem tokom 12 meseci pre ulaska u studiju.

Randomizacija je stratifikovana prema makrovaskularnoj invaziji (MVI) (da ili ne), etiologiji bolesti jetre (potvrđen virus hepatitisa B, potvrđen virus hepatitisa C ili drugo) i funkcionalnom ECOG statusu (0 ili 1). U studiji HIMALAYA 1171 pacijent randomizovan je u odnosu 1 : 1 : 1 za primanje jedne od sledećih terapija:

- Durvalumab 1500 mg svake 4 nedelje
- IMJUDO 300 mg kao jedna doza + durvalumab 1500 mg; nakon toga durvalumab 1500 mg svake 4 nedelje
- Sorafenib 400 mg dva puta dnevno

Procene tumora vršene su svakih 8 nedelja tokom prvih 12 meseci, a onda svakih 12 nedelja. Procene preživljavanja vršene su svakog meseca tokom prva 3 meseca nakon trajnog prekida primene terapija, a onda svaka 2 meseca.

Primarni parameter praćenja bilo je ukupno preživljavanje (*Overall Survival* OS) uz lek IMJUDO u pojedinačnoj dozi od 300 mg u kombinaciji sa durvalumabom u poređenju sa sorafenibom. Sekundarni parametri praćenja bili su preživljavanje bez progresije bolesti (*progression-free survival*, PFS), stopa potvrđenog objektivnog odgovora (engl. *objective response rate* ORR) i trajanje odgovora (DoR) na osnovu procene istraživača prema RECIST v1.1.

Demografski podaci i početne karakteristike bolesti bile su dobro uravnotežene među studijskim grupama. Početne demografske karakteristike celokupne ispitivane populacije bile su sledeće: muškarci (83,7%), starost < 65 godina (50,4%), belci (44,6%), Azijci (50,7%), crnci ili Afroamerikanci (1,7%), ostali (2,3%), funkcionalni ECOG status 0 (62,6%), Child-Pugh stadijum A (99,5%), makrovaskularna invazija (25,2%), proširenost izvan jetre (53,4%), početna vrednost alfa-fetoproteina (AFP) < 400 nanograma/mL (63,7%), početna vrednost AFP-a $\geq$ 400 nanograma/mL (34,5%), virusna etiologija: hepatitis B (30,6%), hepatitis C (27,2%), neinficirani (42,2%), podaci o ekspresiji PD-L1 pogodni za ocenu (86,3%), procenat tumorskih ćelija sa membranskim obojenjem PD-L1 (TAP) $\geq$ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) (utvrđeno testom Ventana PD-L1 [SP263]).

Rezultati su predstavljeni u tabeli 4 i na slici 1.

Tabela 4. Rezultati efikasnosti za studiju HIMALAYA za IMJUDO 300 mg sa durvalumabom u poređenju sa Sorafenibom

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n = 393)	Sorafenib (n = 389)
Trajanje praćenja		
Medijana praćenja (meseći) ^a	33,2	32,2
OS		
Broj smrti (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Medijana OS (meseći) (95% CI)	16,4 (14,2, 19,6)	13,8 (12,3, 16,1)
HR (95% CI)	0,78 (0,66, 0,92)	
p-vrednost ^b	0,0035	
PFS		
Broj događaja (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Medijana PFS (meseći) (95% CI)	3,78 (3,68, 5,32)	4,07 (3,75, 5,49)
HR (95% CI)	0,90 (0,77, 1,05)	
ORR		
ORR n (%) ^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Potpuni odgovor n (%)	12 (3,1)	0
Delimičan odgovor n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DOR		
Medijana DoR (meseći)	22,3	18,4

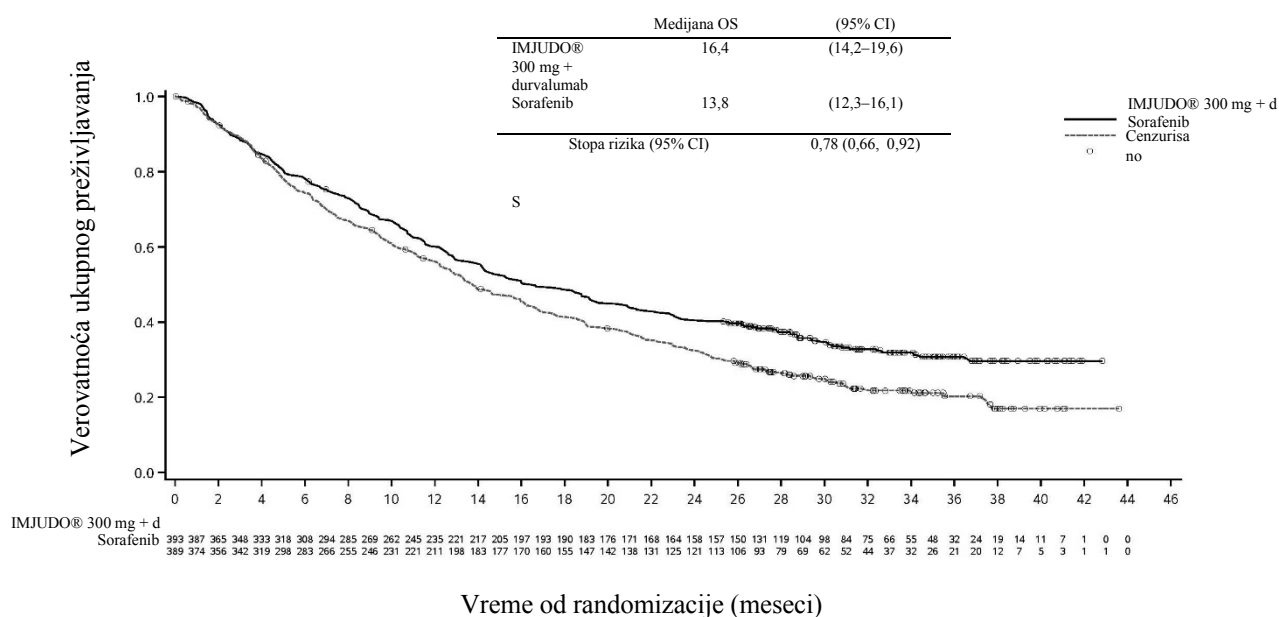
^a Izračunato obrnutom Kaplan–Majerovom tehnikom (obrnuto je indikator cenzurisanja).

^b Na osnovu Lan-DeMets funkcije raspodele alfa sa granicom tip O'Brien Fleming i stvarnog broja zabeleženih događaja, granica za prijavljivanje statističkog značaja za IMJUDO 300 mg + durvalumab u poređenju sa Sorafenibom iznosila je 0,0398 (Lan-and-DeMets 1983).

^c Potvrđeni potpuni odgovor.

CI = interval pouzdanosti

Slika 1. Kaplan–Majerova kriva OS



Studija NSCLC – POSEIDON

POSEIDON je bila studija dizajnirana da bi se ocenila efikasnost durvalumaba primenjenog sa lekom IMJUDO ili bez njega u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine. POSEIDON je bilo randomizovano, otvoreno, multicentrično ispitivanje na 1013 pacijenata sa metastatskim NSCLC-om čiji tumori nisu imali senzibilizujuće mutacije receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) ni genomske promene u kinazi anaplastičnog limfoma (ALK). Pacijenti sa histološki ili citološki dokumentovanim metastatskim NSCLC-om bili su podobni za uključivanje. Pacijenti nisu ranije primali hemioterapiju niti su imali bilo koju drugu sistemsku terapiju za metastatski NSCLC. Pre randomizacije pacijenti su imali tumorski PD-L1 status potvrđen testom Ventana PD-L1 (SP263). Pacijenti su pri uključivanju u ispitivanje imali funkcionalni status 0 ili 1 prema kriterijima Svetske zdravstvene organizacije (SZO)/organizacije ECOG.

U kliničku studiju nisu bili uključeni pacijenti koji su imali aktivnu ili prethodno dokumentovanu autoimunu bolest; aktivne odnosno nelečene metastaze na mozgu; imunodeficijenciju u anamnezi; primenu sistemske imunosupresije tokom 14 dana pre početka primene leka IMJUDO ili durvalumaba, osim fiziološke doze sistemskih kortikosteroida; aktivnu tuberkulozu ili hepatitis B ili C ili HIV infekciju ili pacijenti koji su primili živu atenuisanu vakcinu u periodu od 30 dana pre ili nakon početka terapije lekom IMJUDO ili durvalumabom (pogledajte odeljak 4.4).

Randomizacija je stratifikovana prema ekspresiji PD-L1 tumorskih ćelija (TC) ($TC \geq 50\%$ prema $TC < 50\%$), stadijumu bolesti (Stadijum IVA prema Stadijumu IVB, prema 8. izdanju Američke komisije za karcinom) i histologiji (neskvamozni prema skvamoznom).

Pacijenti su randomizovani u odnosu 1 : 1 : 1 za primanje:

- 1. grupa: IMJUDO 75 mg sa durvalumabom 1500 mg i hemioterapijom na bazi platine svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa, nakon čega je sledio durvalumab 1500 mg svake 4 nedelje kao monoterapija. Peta doza leka IMJUDO 75 mg data je u 16. nedelji zajedno sa 6. dozom durvalumaba.
- 2. grupa: Durvalumab 1500 mg i hemioterapija na bazi platine svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa, nakon čega je sledio durvalumab 1500 mg svake 4 nedelje kao monoterapija.
- 3. grupa: Hemioterapija na bazi platine svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa. Pacijenti su mogli da prime 2 dodatna ciklusa (ukupno 6 ciklusa nakon randomizacije) ako je to bilo klinički indicirano prema oceni ispitivača.

Pacijenti su primali jedan od sledećih režima hemioterapije na bazi platine:

- Neskvamozni NSCLC
 - Pemetreksed 500 mg/m² sa karboplatinom PIK 5-6 ili cisplatinom 75 mg/m² svake 3 nedelje. Osim ako istraživač nije naveo kontraindikaciju, mogla je biti primenjena terapija održavanja pemetreksedom.
- Skvamozni NSCLC
 - Gemcitabin 1000 ili 1250 mg/m² 1. i 8. dana sa cisplatinom 75 mg/m² ili karboplatinom PIK 5-6 1. dana svake 3 nedelje.
- Neskvamozni ili skvamozni NSCLC
 - Nab-paklitaksel 100 mg/m² 1, 8. i 15. dana sa karboplatinom PIK 5-6 1. dana svake 3 nedelje.

IMJUDO je primenjivan u najviše 5 doza, osim u slučaju progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Durvalumab i terapija održavanja pemetreksedom zavisno od histološkim karakteristikama bolesti (kad je to bilo primenjivo) nastavili su da se primenjuju do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Procene tumora sprovodile su se 6. i 12. nedelje nakon randomizacije, a zatim svakih 8 nedelja do potvrđene objektivne progresije bolesti. Procene preživljavanja vršene su svaka 2 meseca nakon trajnog prekida primene terapija.

Dva primarna parametra praćenja studije bila su preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljavanje (OS) za durvalumab + hemioterapija na bazi platine (2. grupa) u poređenju sa samo hemioterapijom na bazi platine (3. grupa). Ključni sekundarni parametri praćenja studije bile su PFS i OS za IMJUDO + durvalumab + hemioterapija na bazi platine (1. grupa) u poređenju sa samo hemioterapijom na bazi platine (3. grupa). Sekundarni parametri praćenja bili su stopa potvrđenog objektivnog odgovora (ORR) i trajanje odgovora (DoR). PFS, ORR i DoR su bile procenjene slepim nezavisnim centralnim pregledom (BICR) uz primenu RECIST 1.1.

Demografski podaci i početne karakteristike bolesti bile su dobro uravnotežene među studijskim grupama. Početne demografske karakteristike celokupne ispitivane populacije bile su sledeće: muškarci (76,0%), starost ≥ 65 godina (47,1%), starost ≥ 75 godina (11,3%), medijana starosti 64 godine (raspon: 27–87 godina), belci (55,9%), Azijci (34,6%), crnci ili Afroamerikanci (2,0%), ostali (7,6%), pacijenti koji nisu bili hispanoameričkog ni latinoameričkog porekla (84,2%), aktivni ili bivši pušači (78,0%), funkcionalni SZO/ECOG status 0 (33,4%), funkcionalni SZO/ECOG status 1 (66,5%). Karakteristike bolesti bile su sledeće: stadijum IVA (50,0%), stadijum IVB (49,6%), histološki planocelularna bolest (36,9%), histološki neplanocelularna bolest (62,9%), moždane metastaze (10,5%), ekspresija PD-L1 na $\geq 50\%$ tumorskih ćelija (28,8%), ekspresija PD-L1 na $< 50\%$ tumorskih ćelija (71,1%).

Studija je pokazala statistički značajno poboljšanje OS za lekom IMJUDO + durvalumab + hemioterapija na bazi platine (1. grupa) u poređenju sa samo hemioterapijom na bazi platine (3. grupa). IMJUDO + durvalumab + hemioterapija na bazi platine pokazali su statistički značajno poboljšanje PFS u poređenju sa samo hemioterapijom na bazi platine. Sažetak rezultata prikazan je u nastavku.

Tabela 5. Rezultati efikasnosti za studiju POSEIDON

	1. grupa: IMJUDO + durvalumab + hemioterapija na bazi platine (n = 338)	3. grupa: Hemioterapija na bazi platine (n = 337)
OS ^a		
Broj smrti (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medijana OS (meseci) (95% CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95% CI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-vrednost ^c	0,00304	
PFS ^a		
Broj događaja (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medijana PFS (meseci) (95% CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95% CI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-vrednost ^c	0,00031	
ORR n (%) ^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Potpuni odgovor n (%)	2 (0,6)	0
Delimičan odgovor n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Medijana DoR (meseci) (95% CI) ^{d,e}	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

^a Analiza PFS na završni datum prikupljanja podataka 24. jula 2019. godine (medijana praćenja od 10,15 meseci). Analiza OS na završni datum prikupljanja podataka 12. mart 2021. godine (medijana praćenja od 34,86 meseci). Granične vrednosti za utvrđivanje efikasnosti (1. grupa u odnosu na 3. grupu: PFS 0,00735; OS: 0,00797; 2-strani test) određene su na osnovu Lan-DeMetsove funkcije raspodele alfa greške, koja približno odgovara O'Brien-Flemingovom pristupu. PFS je ocenjivao BICR na osnovu verzije 1.1 RECIST kriterijuma.

^b HR se dobijaju na osnovu Cox pH modela stratifikovanog prema PD-L1, histologiji i stadijumu bolesti.

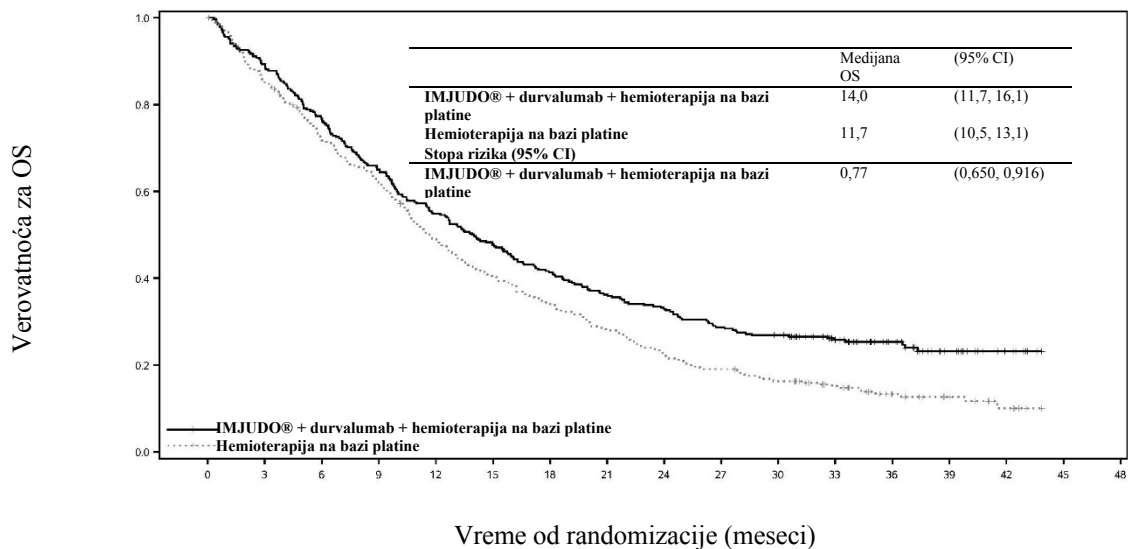
^c 2-strana p-vrednost na osnovu log-rank testa stratifikovanog prema PD-L1, histologiji i stadijumu bolesti.

^d Potvrđeni objektivni odgovora.

^e Post-hoc analiza.

NR = nije dostignuto, CI = interval pouzdanosti

Slika 2. Kaplan–Majerova kriva OS

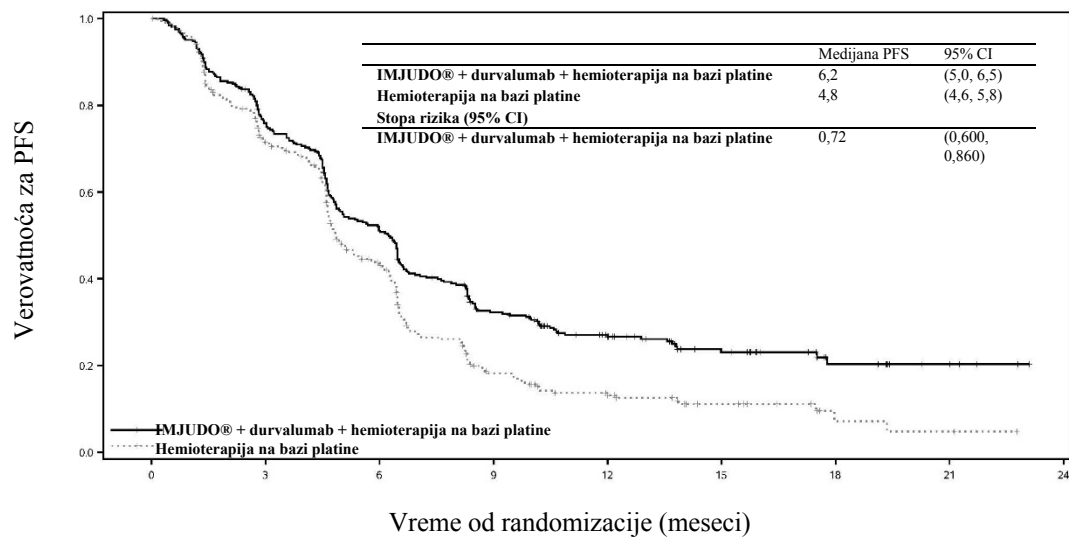


Broj pacijenata u riziku

Mesec

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

Slika 3. Kaplan–Majerova kriva PFS



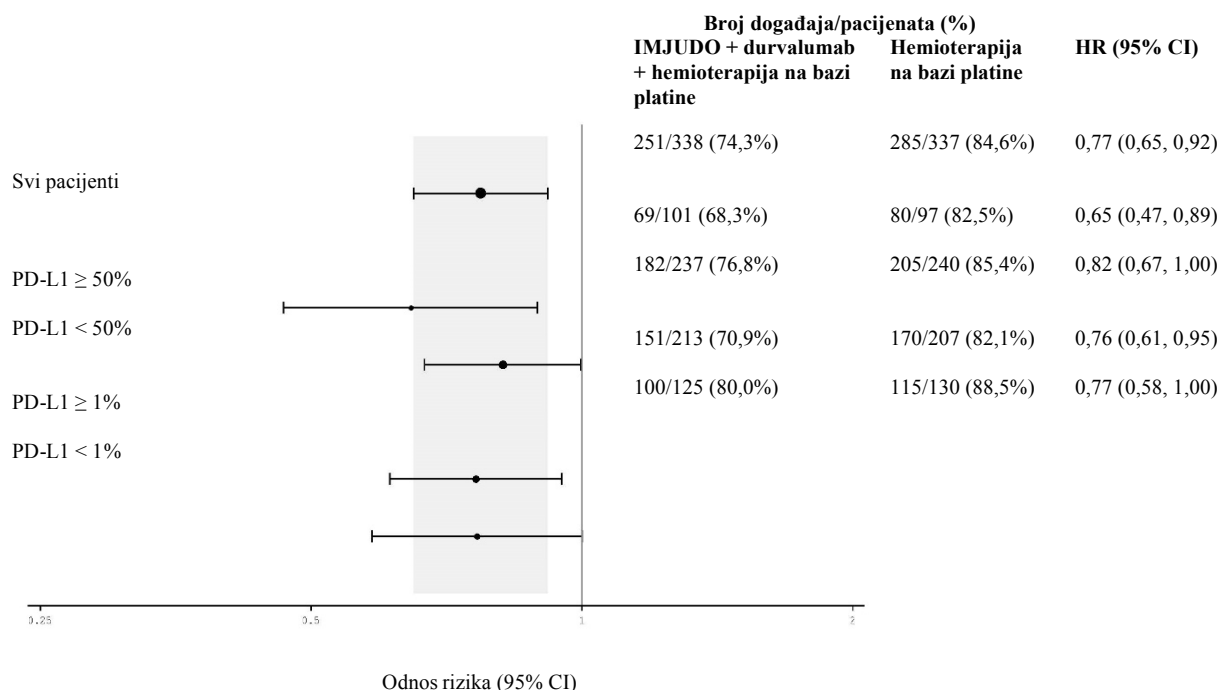
Broj pacijenata u riziku

Mesec

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + hemioterapija na bazi platine	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Hemioterapija na bazi platine	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Na slici 4 dat je pregled rezultata efikasnosti OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 u analizama unapred utvrđenih podgrupa.

Slika 4. Grafikon OS po ekspresiji PD-L1 za IMJUDO + durvalumab + hemioterapija na bazi platine u poređenju sa hemioterapijom na bazi platine



Starija populacija

Ukupno je 75 pacijenata starih ≥ 75 godina bilo u grupama koje su primale IMJUDO u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine ($n = 35$) i samo hemioterapiju na bazi platine ($n = 40$) u studiji POSEIDON. Eksploratorna HR od 1,05 (95% CI: 0,64, 1,71) za OS zabeležena je za IMJUDO u kombinaciji sa durvalumabom i hemioterapijom na bazi platine u poređenju sa hemioterapijom na bazi platine u toj studijskoj podgrupi. Zbog eksploratorne prirode te analize podgrupa ne mogu se doneti nikakvi konačni zaključci, ali se preporučuje oprez kad se razmatra primena tog režima kod starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka IMJUDO u kombinaciji sa durvalumabom kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Studija D419EC00001 je bila multicentrična, otvorena studija o utvrđivanju doze i proširenju doze za procenu bezbednosti, preliminarne efikasnosti i farmakokinetike leka IMJUDO u kombinaciji sa durvalumabom praćenom monoterapijom durvalumabom kod pedijatrijskih pacijenata sa uznapredovalim malignim tumorom centralnog nervnog sistema (osim primarnih malignih tumora centralnog nervnog sistema), koji su imali progresiju bolesti i za koje ne postoji standard lečenja. Studijom je obuhvaćeno 50 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 do 17 godina sa primarnim kategorijama tumora: neuroblastom, solidni tumor i sarkom. Pacijenti su primali lek IMJUDO u dozi od 1 mg/kg ili u kombinaciji sa durvalumabom 20 mg/kg ili durvalumabom 30 mg/kg svake 4 nedelje tokom 4 ciklusa, nakon čega je sledio durvalumab kao monoterapija svake 4 nedelje. U fazi određivanja doze, kombinovanoj terapiji IMJUDO i durvalumabom prethodio je jedan ciklus durvalumaba; Međutim, 8 pacijenata u ovoj fazi je prekinulo lečenje pre nego što su primili IMJUDO. Dakle, od 50 pacijenata uključenih u studiju, 42 je primalo IMJUDO u kombinaciji sa durvalumabom, a 8 je primalo samo durvalumab. U fazi proširenja doze, ORR od 5,0% (1/20 pacijenata) je prijavljen u skup za analizu odgovora koji se može proceniti. Nisu primećeni novi bezbednosni signali u odnosu na poznate bezbednosne profile IMJUDO i durvalumaba kod odraslih. Videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj upotrebi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika tremelimumaba ocenjivana je kod primene tremelimumaba u monoterapiji, u kombinaciji sa durvalumabom i u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine.

Farmakokinetika tremelimumaba proučavana je kod pacijenata sa dozama u rasponu od 75 mg do 750 mg ili 10 mg/kg primenjenim intravenski jednom svake 4 ili 12 nedelja kao monoterapija ili kao jedna doza od 300 mg. Farmakokinetička izloženost povećala je proporcionalnost doze (linearna farmakokinetika) pri dozama ≥ 75 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon približno 12 nedelja. Prema populacionoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila pacijente ($n = 1605$) lečene tremelimumabom u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim lekovima u rasponu doza od ≥ 75 mg (ili 10 mg/kg) svake 3 ili 4 nedelje, procenjeni klirens tremelimumaba (CL) iznosio je 0,309 L/dan, a volumen distribucije (V_d) 6,33 L. Poluvreme eliminacije iznosio je približno 14,2 dana. Primarni putevi eliminacije tremelimumaba su proteinski katabolizam putem retikuloendotelnog sistema ili dispozicija vezivanjem za ciljno mesto.

Specijalne populacije

Starost (18–87 godina), telesna masa (34–149 kg), pol, pozitivan status antitela na lek (ADA), nivoi albumina, nivoi LDH, nivoi kreatinina, tip tumora, rasa ili status ECOG/SZO nisu imali klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku tremelimumaba.

Oštećenje funkcije bubrega

Blago [klirens kreatinina (CrCL) 60 do 89 mL/min] i umereno oštećenje funkcije bubrega [klirens kreatinina (CrCL) 30 do 59 mL/min] nisu imali klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku tremelimumaba. Dejstvo teškog oštećenja funkcije bubrega (CrCL 15 do 29 mL/min) na farmakokinetiku tremelimumaba nije poznato; nije moguće odrediti potencijalnu potrebu za podešavanjem doze. Ipak, pošto se monoklonska antitela tip IgG ne eliminišu pretežno putem bubrega, promena funkcije bubrega ne bi trebalo da utiče na eliminaciju tremelimumaba.

Oštećenje funkcije jetre

Blago oštećenje funkcije jetre (bilirubin $\leq$ GGN i AST $>$ GGN ili bilirubin $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i bilo koja AST) i umereno oštećenje funkcije jetre (bilirubin $> 1,5$ do $3 \times$ GGN i bilo koja AST) nisu imali klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku tremelimumaba. Dejstvo teškog oštećenja funkcije jetre (bilirubin $> 3,0 \times$ GGN i bilo koja AST) na farmakokinetiku tremelimumaba nije poznato; nije moguće odrediti potencijalnu potrebu za podešavanjem doze. Ipak, pošto se monoklonska antitela tip IgG ne eliminišu pretežno putem jetre, promena funkcije jetre ne bi trebalo da utiče na izloženost tremelimumabu.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika tremelimumaba u kombinaciji sa durvalumabom procenjena je u studiji na 50 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 do 17 godina u studiji D419EC00001. Pacijenti su primali tremelimumab u dozi od 1 mg/kg ili u kombinaciji sa durvalumabom od 20 mg/kg ili u kombinaciji sa durvalumabom 30 mg/kg svake 4 nedelje tokom 4 ciklusa, nakon čega je sledio durvalumab kao monoterapija svake 4 nedelje. Na osnovu farmakokinetičke analize populacije, sistemska izloženost tremelimumabu kod pedijatrijskih pacijenata ≥ 35 kg koji su primali tremelimumab u dozi od 1 mg/kg svake 4 nedelje bila je slična izloženosti kod odraslih koji su primali 1 mg/kg svake 4 nedelje, dok je kod pedijatrijskih pacijenata < 35 kg izloženost bila niža u odnosu na odrasle.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksikologija kod životinja

U 6-mesečnoj studiji hronične primene sprovedenoj na makaki majmunima lečenje tremelimumabom bilo je povezano sa od doze zavisnom incidencom perzistentne dijareje i kožnog osipa, krasta i otvorenih rana, koji su ograničavali dozu. Ti klinički znaci su bili povezani i sa smanjenim apetitom i telesnom masom, kao i otečenim perifernim limfnim čvorovima. Histopatološki nalazi u korelaciji sa zabeleženim kliničkim znacima uključivali su reverzibilno hronično zapaljenje slepog creva i kolona, infiltraciju mononuklearnih ćelija u koži i hiperplaziju limfoidnih tkiva.

Od doze zavisno povećanje incidence i težine infiltracije mononuklearnih ćelija, koje je u nekim slučajevima bilo praćeno zapaljenjem mononuklearnih ćelija, zabeleženo je u pljuvačnoj žlezdi, pankreasu (acinusu), tireoidei, paratireoidei, nadbubrežnim žlezdama, srcu, jednjaku, jeziku, jetrenom periportalnom prostoru, skeletnim mišićima, prostati, materici, hipofizi, oku (konjunktivi, ekstraokularnim mišićima) i moždanom koroidnom plexusu. Nije utvrđen NOAEL u ovoj studiji na životinjama lečenim najnižom dozom od 5 mg/kg/nedelja, ali je intermedijalna doza od 15 mg/kg nedeljno smatrana najvišom dozom koja nije izazivala tešku toksičnost (HNSTD). Uz tu dozu je sigurnosna margina na osnovu izloženosti bila 1,77 – 5,33 puta veća od klinički značajne izloženosti na osnovu kliničkog režima doziranja koji je uključivao ili pojedinačnu dozu od 300 mg ili dozu od 75 mg svake tri nedelje.

Kancerogenost

Karcinogeni i genotoksični potencijal tremelimumaba nije procenjen.

Reproduktivna toksikologija

U studijama toksičnosti ponovljenih doza zabeležena je infiltracija mononuklearnih ćelija u prostati i uterusu. Pošto studije plodnosti životinja nisu sprovedene sa tremelimumabom, relevantnost tih nalaza za plodnost nije poznata. U reproduktivnim studijama primena tremelimumaba kod skotnih ženki makaki majmuna tokom perioda organogeneze nije bila povezana sa toksičnošću za majku ni dejstvima na gubitak ploda, telesnu masu ploda ili eksterne, visceralne ili skeletne malformacije, kao ni sa težinama odabranih organa fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci:

L-Histidin
L-Histidin-hidrohlorid, monohidrat
Alfa, alfa-trehaloza, dihidrat;
Dinatrijum-edetat, dihidrat
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnost

U odsustvu studija kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3 Rok upotrebe

Neotvorena bočica

4 godine.

Razblažen rastvor

Hemijska i fizička stabilnost rastvora pripremljenog sa sterilnim rastvorom natrijum-hlorida za injekciju 9 mg/mL (0,9%) ili rastvorom glukoze za injekciju 50 mg/mL (5%) dokazana je za period najviše do 28 dana na temperaturi od 2 ° C do 8 ° C i najviše do 48 sati na temperaturi do 25 ° C nakon razblaživanja.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek treba odmah upotrebiti. Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja do primene predstavljaju odgovornost korisnika i obično ne smeju biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 ° C do 8 ° C ili 12 sati na sobnoj temperaturi (do 25 °C), osim ako je razblaživanje sprovedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2–8 °C). Čuvajte u originalnom pakovanju kako biste lek zaštitili od svetlosti.

Ne zamrzavajte.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

IMJUDO, 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju, 1,25mL (ukupno 25mg tremelimumaba)

Unutrašnje pakovanje je bočica od providnog stakla tip I sa elastomernim čepom i i aluminijumskom kapicom sa ljubičastim flip-off poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa jednom dozom i Uputstvo za lek.

IMJUDO, 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju, 15mL (ukupno 300mg tremelimumaba)

Unutrašnje pakovanje je bočica od providnog stakla tip I sa elastomernim čepom i i aluminijumskom kapicom sa ljubičastim flip-off poklopcem.

Spoljašnje pakovanje složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa jednom dozom i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Priprema rastvora

IMJUDO se isporučuje u jednodoznoj bočici i ne sadrži bilo kakve konzervanse, neophodno je postupati u skladu sa aseptičnom tehnikom.

Pre primene rastvor treba vizuelno pregledati na prisustvo čestica ili promene boje. IMJUDO je bistar do blago opalescentan, bezbojan do slabožut rastvor. Ne koristiti rastvor ako je zamućen ili sadrži vidljive čestice. Ne mućkati bočicu.

- Izvucite potrebnu količinu leka IMJUDO iz bočice i prebacite u kesu za intravensku infuziju koja sadrži sterilni rastvor natrijum-hlorida za injekciju 9 mg/mL (0,9%), ili sterilni rastvor glukoze za injekciju 50 mg/mL (5%). Promešajte razblaženi rastvor laganim okretanjem. Finalna koncentracija razblaženog rastvora treba da bude između 0,1 mg/mL i 10 mg/mL. Ne zamrzavati niti mućkati rastvor pre upotrebe.
- Mora se voditi računa da se obezbedi sterilnost pripremljenog rastvora.
- Nemojte ponovo unositi bočicu nakon izvlačenja leka.
- Bacite svu neupotrebljenu količinu koja je ostala u bočici. Lek je namenjen za jednokratnu upotrebu.

Primena

- Dajte rastvor za infuziju intravenski tokom 60 minuta kroz intravensku liniju koja sadrži sterilan, linijski filter koji se slabo vezuje za proteine od 0,2 ili 0,22 mikrona.
- Nemojte da dajete druge lekove kroz istu infuzionu liniju.

Odlaganje

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD
Milutina Milankovića 1i, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

IMJUDO, 25mg/1,25mL: 000461771 2023

IMJUDO, 300mg/15mL:000461772 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 15.01.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar 2025.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 001188685 2025 59010 003 000 515 052 04 001 od 11.04.2025.