

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMJUDO 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg тремелимуаб (tremelimumab).
Един флакон с 1,25 ml концентрат съдържа 25 mg тремелимуаб.
Един флакон с 15 ml концентрат съдържа 300 mg тремелимуаб.

Тремелимуаб е човешко моноклонално антитяло – анти-цитотоксичен Т-лимфоцитен асоцииран антиген 4 (CTLA-4) имуноглобулин, G2 IgG2a, произведено в миши миеломни клетки чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър до слабо опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, без или практически без видими частици. Разтворът има рН приблизително 5,5 и осмолалитет приблизително 285 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

IMJUDO в комбинация с дурвалумаб е показан за първа линия на лечение на възрастни с авансирал или неоперабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК).

IMJUDO в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина е показан за първа линия на лечение на възрастни с метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) без сенсibiliзиращи EGFR мутации или ALK положителни мутации.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и контролира от лекар с опит в лечението на рак.

Дозировка

Препоръчителната доза IMJUDO е представена в Таблица 1. IMJUDO се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 1 час.

Таблица 1. Препоръчителна доза IMJUDO

Показание	Препоръчителна доза IMJUDO	Продължителност на терапията
Авансирал или неоперабилен ХЦК	IMJUDO 300 mg ^a като единична доза, приложена в комбинация с дурвалумаб 1 500 mg ^a в Цикъл 1/Ден 1, последвано от монотерапия с дурвалумаб на всеки 4 седмици.	До прогресия на заболяването или до появата на неприемлива токсичност.
Метастатичен НДРБД	<p><u>По време на химиотерапия с платина:</u> 75 mg^b в комбинация с дурвалумаб 1 500 mg^b и химиотерапия на основата на платина^f на всеки 3 седмици (21 дни) в продължение на 4 цикъла (12 седмици).</p> <p><u>След химиотерапия с платина:</u> Дурвалумаб 1 500 mg^g на всеки 4 седмици и основана на хистология поддържаща терапия с пеметрексед^{г,д} на всеки 4 седмици.</p> <p>Пета доза IMJUDO 75 mg^{e,ж} трябва да се приложи на седмица 16 заедно с доза б на дурвалумаб.</p>	До максимално 5 дози. Пациентите може да получат по-малко от пет дози IMJUDO в комбинация с дурвалумаб 1 500 mg и химиотерапия на основата на платина, ако има прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

^a За IMJUDO, пациентите с ХЦК и телесно тегло 40 kg или по-малко трябва да получават доза въз основа на теглото, еквивалентна на 4 mg/kg IMJUDO, докато теглото се повиши над 40 kg. За дурвалумаб, пациентите с телесно тегло 30 kg или по-малко трябва да получават доза въз основа на теглото, еквивалентна на 20 mg/kg дурвалумаб, докато теглото се повиши над 30 kg.

^b За IMJUDO, пациентите с метастатичен НДРБД с телесно тегло 34 kg или по-малко трябва да получават доза, съобразена с теглото, еквивалентна на 1 mg/kg IMJUDO, докато теглото се повиши до над 34 kg. За дурвалумаб, пациентите с телесно тегло 30 kg или по-малко трябва да получават доза, съобразена с теглото, еквивалентна на дурвалумаб 20 mg/kg, докато теглото се повиши до над 30 kg

^в Когато IMJUDO се прилага в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина, вижте кратката характеристика на продукта (КХП) дурвалумаб за информация относно прилагането.

^f Когато IMJUDO се прилага в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина, вижте КХП на наб-паклитаксел, гемцитабин, пеметрексед и карбоплатин или цисплатин за информация относно прилагането.

^г Обмислете поддържащо приложение на пеметрексед при пациенти с несквамозни тумори, които получават лечение с пеметрексед и карбоплатин/цисплатин по време на етапа на химиотерапия на основата на платина.

^e В случай на отлагане на дозата(ите) може да се приложи пета доза IMJUDO след Седмица 16 заедно с дурвалумаб.

^ж Ако пациентите получават по-малко от 4 цикъла химиотерапия на основата на платина, останалите цикли от лечението с IMJUDO (до общо 5), заедно с дурвалумаб, трябва да се приложат по време на фазата след химиотерапията с платина.

Не се препоръчва повишаване или понижаване на дозата по време на лечение с IMJUDO в комбинация с дурвалумаб. Възможно е да се наложи отлагане или преустановяване на приложението въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост.

Указанията за овладяване на имуносвързани нежелани реакции са описани в Таблица 2 (вж. точка 4.4). Вижте също КХП на дурвалумаб.

Таблица 2. Препоръки за изменение на лечението с IMJUDO в комбинация с дурвалумаб и овладяване на имуносвързани нежелани реакции

Нежелани реакции	Тежест ^a	Изменение на лечението	Лечение с кортикостероиди, освен ако не е посочено друго ^b
Имуносвързан пневмонит/интерстициална белодробна болест	Степен 2	Отлагане на прилагането на дозата ^b	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 3 или 4	Трайно преустановяване	
Имуносвързан хепатит	ALT или AST > 3 - ≤ 5 x ГГН или общ билирубин > 1,5 - ≤ 3 x ГГН	Отлагане на прилагането на дозата ^b	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	ALT или AST > 5 - ≤ 10 x ГГН	Отлагане на прилагането на дурвалумаб и трайно преустановяване на IMJUDO (когато е подходящо)	
	Едновременно ALT или AST > 3 x ГГН и общ билирубин > 2 x ГГН ^f	Трайно преустановяване	
	ALT или AST > 10 x ГГН или общ билирубин > 3 x ГГН		
Имуносвързан хепатит при ХЦК (или вторично туморно засягане на черния дроб с отклонения на изходните стойности) ^d	ALT или AST > 2,5 - ≤ 5 x BLV и ≤ 20 x ГГН	Отлагане на прилагането на дозата ^b	
	ALT или AST > 5 - 7 x BLV и ≤ 20 x ГГН или едновременно ALT или AST 2,5 - 5 x BLV и ≤ 20 x ГГН и общ билирубин > 1.5 - < 2 x ГГН ^f	Отлагане на прилагането на дурвалумаб и трайно преустановяване на IMJUDO (когато е подходящо)	

Нежелани реакции	Тежест ^а	Изменение на лечението	Лечение с кортикостероиди, освен ако не е посочено друго ^б
	ALT или AST > 7 x BLV или > 20 x ГГН, което настъпи първо, или билирубин > 3 x ГГН	Трайно преустановяване	
Имуносвързан колит или диария	Степен 2	Отлагане на прилагането на дозата ^в	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 3 или 4	Трайно преустановяване	
	Перфорация на червата от ВСЯКА степен	Трайно преустановяване	Незабавно се консултирайте с хирург, ако се подозира перфорация на червата
Перфорация на червата	ВСЯКА степен	Трайно преустановяване	Незабавно се консултирайте с хирург, ако се подозира перфорация на червата
Имуносвързан хипертиреозидизъм, тиреоидит	Степен 2 - 4	Отлагане на прилагането на дозата до клинична стабилност	Симптоматично лечение
Имуносвързан хипотиреозидизъм	Степен 2 - 4	Без промени	Започнете заместителна терапия с тироидни хормони според клиничните показания
Имуносвързана надбъбречна недостатъчност или хипофизит/хипопитуитаризъм	Степен 2 - 4	Отлагане на прилагането на дозата до клинична стабилност	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата и хормонално заместване според клиничните показания
Имуносвързан захарен диабет тип 1	Степен 2 - 4	Без промени	Започнете лечение с инсулин според клиничните показания

Нежелани реакции	Тежест ^а	Изменение на лечението	Лечение с кортикостероиди, освен ако не е посочено друго ^б
Имуносвързан нефрит	Степен 2 със серумен креатинин >1,5-3x (ГГН или изходното ниво)	Отлагане на прилагането на дозата ^в	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 3 със серумен креатинин >3 x изходното ниво или >3-6 x ГГН; Степен 4 със серумен креатинин >6 x ГГН	Трайно преустановяване	
Имуносвързан обрив или дерматит (включително пемфигоид)	Степен 2 за > 1 седмица или степен 3	Отлагане на прилагането на дозата ^в	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 4	Трайно преустановяване	
Имуносвързан миокардит	Степен 2 - 4	Трайно преустановяване	Започнете 2 до 4 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата ^е
Имуносвързан миозит/полимиозит	Степен 2 или 3	Отлагане на прилагането на дозата ^{в,ж}	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 4	Трайно преустановяване	
Реакции, свързани с инфузията	Степен 1 или 2	Преустановяване или забавяне на скоростта на инфузията	Може да имате предвид премедикация за профилактика на последващи реакции към инфузията
	Степен 3 или 4	Трайно преустановяване	Овластяване на тежките реакции, свързани с инфузията, съгласно стандарта на лечебното заведение, подходящите ръководства за клинична практика и/или ръководства на дружествата

Нежелани реакции	Тежест ^a	Изменение на лечението	Лечение с кортикостероиди, освен ако не е посочено друго ^b
Имуносвързана миастения гравис	Степен 2 - 4	Трайно преустановяване	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
Имуносвързан менингит	Степен 2	Отлагане на прилагането на дозата ^b	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 3 или 4	Трайно преустановяване	
Имуносвързан енцефалит	Степен 3- 4	Трайно преустановяване	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
Имуносвързан синдром на Guillain-Barre	Степен 2- 4	Трайно преустановяване	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
Други имуносвързани нежелани реакции ³	Степен 2 или 3	Отлагане на прилагането на дозата ^b	Започнете 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата
	Степен 4	Трайно преустановяване	
Нежелани реакции, несвързани с имунната система	Степен 2 и 3	Отлагане на прилагането на дозата до степен ≤1 или връщане към изходно ниво	
	Степен 4	Трайно преустановяване ⁿ	

^a Общи терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.03. ALT: аланин аминотрансфераза; AST: аспартат аминотрансфераза; ГГН: горна граница на нормата.

^b След подобрение до степен ≤ 1 трябва да се започне постепенно намаляване на дозата на кортикостероида и да се продължи поне 1 месец. Помислете за увеличаване на дозата на кортикостероидите и/или използване на допълнителни системни имunosупресори, ако има влошаване или липсва подобрение.

- ^b След отлагане на лечението приемът на IMJUDO и/или дурвалумаб може да бъде възобновен в рамките на 12 седмици, ако нежеланите реакции са се подобрили до степен ≤ 1 и дозата на кортикостероида е намалена до ≤ 10 mg преднизон или еквивалент на ден. IMJUDO и дурвалумаб трябва да бъдат трайно преустановени при рецидивирани нежелани реакции от степен 3, както е приложимо.
- ^f При пациенти с алтернативна причина следвайте препоръките при повишаване на AST или ALT без едновременно повишаване на билирубина.
- ^d Ако на изходно ниво при пациенти със засягане на черния дроб стойностите на AST и ALT са по-малки или равни на ГГН, спрете или окончателно преустановете приложението на дурвалумаб въз основа на препоръките за хепатит без засягане на черния дроб.
- ^e Ако няма подобрене в рамките на 2 до 3 дни въпреки кортикостероидите, незабавно започнете допълнителна имunosупресивна терапия. След отшумяване (степен 0) трябва да се започне постепенно намаляване на дозата на кортикостероида и да се продължи поне 1 месец.
- ^ж Трайно прекратете IMJUDO и дурвалумаб, ако нежеланата реакция не отшуми до степен ≤ 1 в рамките на 30 дни или ако има признаци на респираторна недостатъчност.
- ^з Включва имунна тромбоцитопения, панкреатит, неинфекциозен цистит, имуносвързан артрит и увеит.
- ^и С изключение на лабораторни отклонения степен 4, при които решението за преустановяване на лечението трябва да се основава на придружаващите клинични признаци/симптоми и на клинична преценка.

При съмнение за имуносвързани нежелани реакции трябва да се направи адекватна оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключи алтернативна етиология.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 -годишна възраст) (вж. точка 5.2). Данните при пациенти на възраст 75 и повече години с метастатичен НДРБД са ограничени (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата на IMJUDO при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Данните при пациенти с тежко бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да се направят заключения при тази популация (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата на IMJUDO при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. IMJUDO не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на IMJUDO при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени по отношение на ХЦК и НДРБД. Липсват данни. Извън неговите разрешени показания IMJUDO в комбинация с дурвалумаб е проучван при деца на възраст от 1 до 17 години с невробластом, солиден тумор и сарком, но резултатите от проучването не позволяват да се заключи, че ползите от такава употреба превишават рисковете. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2.

Начин на приложение

IMJUDO е предназначен за интравенозно приложение, прилага се като интравенозна инфузия след разреждане в продължение на 1 час (вж. точка 6.6).

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

IMJUDO в комбинация с дурвалумаб

Когато IMJUDO се прилага в комбинация с дурвалумаб, приложете IMJUDO като отделни интравенозни инфузии. Вижте КХП за информацията относно приложението на дурвалумаб.

IMJUDO в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина

Когато IMJUDO се прилага в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина, първо се прилага IMJUDO, след това дурвалумаб и след това химиотерапия на основата на платина в деня на приложението.

Когато IMJUDO се прилага като пета доза в комбинация с дурвалумаб и поддържаща терапия с пеметрексед на седмица 16, първо се прилага IMJUDO, последван от дурвалумаб и след това поддържаща терапия с пеметрексед в деня на приложението.

IMJUDO, дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина се прилагат като отделни интравенозни инфузии. IMJUDO и дурвалумаб се прилагат поотделно в продължение на 1 час. За информацията относно приложението на химиотерапия на основата на платина вижте КХП. За информацията относно приложението на поддържаща терапия с пеметрексед вижте КХП. Трябва да се използват отделни инфузионни сакове и филтри за всяка инфузия.

По време на цикъл 1 IMJUDO трябва да бъде последван от дурвалумаб, като вливането трябва да започне приблизително 1 час (максимум 2 часа) след края на инфузията на IMJUDO. Инфузията на химиотерапия на основата на платина трябва да започне приблизително 1 час (максимум 2 часа) след края на инфузията на дурвалумаб. Ако по време на цикъл 1 няма клинично значими проблеми, то по преценка на лекаря, следващите цикли на прилагане на дурвалумаб може да започнат непосредствено след IMJUDO и периодът от време между края на инфузията на дурвалумаб и началото на химиотерапията може да се намали до 30 минути.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Имуносвързан пневмонит

При пациенти, получавали тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб или с дурвалумаб и химиотерапия, възниква имуносвързан пневмонит или интерстициална белодробна болест, определена като изискваща употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на пневмонит. Съмнението за пневмонит трябва да се потвърдят с рентгенографско изследване, да се изключи друга инфекциозна и свързана със заболяването етиология и да се лекуват съгласно препоръките в точка 4.2.

Имуносвързан хепатит

Имуносвързан хепатит, дефиниран като изискващ употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология, възниква при пациенти, получавали тремелимумаб в комбинация

с дурвалумаб или с дурвалумаб и химиотерапия (вж. точка 4.8). Проследявайте нивата на аланин аминотрансферазата, аспартат аминотрансферазата, общия билирубин и алкалната фосфатаза преди започване на лечението и преди всяка последваща инфузия. Трябва да се има предвид допълнително наблюдение въз основа на клиничната оценка. Имуносвързаният хепатит трябва да се лекува съгласно препоръките в точка 4.2.

Имуносвързан колит

Имуносвързан колит или диария, дефинирани като изискващи употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология, възникват при пациенти, получавали тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб или с дурвалумаб и химиотерапия (вж. точка 4.8). При пациенти, получавали тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб, се съобщава за чревна перфорация и перфорация на дебелото черво. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на колит/диария и чревна перфорация и да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

Имуносвързани ендокринопатии

Имуносвързан хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тиреоидит

Имуносвързан хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тиреоидит възникват при пациенти, получаващи тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб или с дурвалумаб и химиотерапия, като хипотиреоидизъм може да последва хипертиреоидизъм (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за отклонения в изследванията на функцията на щитовидната жлеза преди и периодично по време на лечението и както е показано въз основа на клиничната оценка. Имуносвързаният хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тиреоидит трябва да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

Имуносвързана надбъбречна недостатъчност

При пациенти, получаващи тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб или с дурвалумаб и химиотерапия, възниква имуносвързана надбъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност. При симптоматична надбъбречна недостатъчност пациентите трябва да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

Имуносвързан захарен диабет тип 1

Имуносвързан захарен диабет тип 1, който може да се прояви първо като диабетна кетоацидоза, която може да бъде летална, ако не се открие рано, възниква при пациенти, получаващи тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб или с дурвалумаб и химиотерапия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на захарен диабет тип 1. При симптоматичен захарен диабет тип 1 пациентите трябва да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

Имуносвързан хипофизит/хипопитуитаризъм

При пациенти, получавали тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб или с дурвалумаб и химиотерапия, възниква имуномедиран хипофизит или хипопитуитаризъм (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на хипофизит или хипопитуитаризъм. При симптоматичен хипофизит или хипопитуитаризъм пациентите трябва да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

Имуносвързан нефрит

При пациенти, получавали тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб или с дурвалумаб и химиотерапия, възниква имуносвързан нефрит, определен като изискващ употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за отклонения в изследванията на бъбречната функция преди и периодично по време на лечението и да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

Имуносвързан обрив

При пациенти, получаващи тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб или с дурвалумаб и химиотерапия, се наблюдава имуносвързан обрив или дерматит (включително пемфигоид), определен като изискващ употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). При пациенти, лекувани с инхибитори на PD-1 и инхибитори на CTLA-4, се съобщават събития на синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на обрив или дерматит и да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

Имуносвързан миокардит

Имуносвързан миокардит, който може да бъде летален, възниква при пациенти, получаващи тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб или с дурвалумаб и химиотерапия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на имуносвързан миокардит и да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

Имуносвързан панкреатит

Имуносвързан панкреатит възниква при пациенти, получаващи тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на имуносвързан панкреатит и да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

Други имуносвързани нежелани реакции

Като се има предвид механизмът на действие на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб или с дурвалумаб и химиотерапия, може да се появят и други потенциални имуносвързани нежелани реакции. При пациенти, лекувани с тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб, се наблюдават следните имуносвързани нежелани реакции: миастения гравис, миозит, полимиозит, менингит, енцефалит, синдром на Guillain-Barré, имунна тромбоцитопения, неинфекциозен цистит, имуносвързан артрит и увеит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми и да се лекуват, както е препоръчано в точка 4.2.

Реакции, свързани с инфузията

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията. Съобщават се тежки реакции, свързани с инфузията, при пациенти, получаващи тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб (вж. точка 4.8). Свързаните с инфузията реакции трябва да се овладяват, както е препоръчано в точка 4.2.

Специфична за заболяването предпазна мярка

Метастатичен НДРБД

Има ограничени данни при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години), лекувани с тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина (вж. точки 4.8 и 5.1). Препоръчва се на индивидуална основа внимателно да се обмисли потенциалното съотношение полза/риск на тази схема.

Пациенти, изключени от клиничните проучвания

Авансирал или неоперабилен ХЦК

От клиничните проучвания са изключени пациенти със: скор В или С по Child-Pugh, тромбоза на главната портална вена, чернодробна трансплантация, неконтролирана хипертония, анамнеза за или настоящи мозъчни метастази, компресия на гръбначния мозък, коинфекция с вирусен хепатит В и хепатит С, активно или предишно документирано гастроинтестинално (ГИ) кървене в рамките на 12 месеца, асцит, изискващ немедикаментозна интервенция в рамките на 6 месеца, чернодробна енцефалопатия в рамките на 12 месеца преди началото на лечението, активни или предишни документиранни аутоимунни или възпалителни нарушения. При липса на данни тремелимуаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателно обмисляне на съотношението потенциална полза/риск на индивидуална основа.

Метастатичен НДРБД

От клиничните проучвания са изключени пациенти със следните заболявания: активно или предходно документирано аутоимунно заболяване, активни и/или нелекувани мозъчни метастази, анамнеза за имуноен дефицит, прилагане на системна имunosупресия в рамките на 14 дни преди началото на лечението с тремелимуаб или дурвалумаб с изключение на физиологична доза системни кортикостероиди (< 10 mg/ден преднизон или еквивалент), неконтролирано интеркурентно заболяване, активна туберкулоза или хепатит В или С или HIV инфекция или пациенти, получили жива атенюирана ваксина в рамките на 30 дни преди или след началото на приложението на тремелимуаб или дурвалумаб. При липса на данни тремелимуаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателно обмисляне на потенциалното съотношение полза/риск на индивидуална основа.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Употребата на системни кортикостероиди или имunosупресори преди започване на лечението с тремелимуаб, с изключение на физиологична доза системни кортикостероиди (≤ 10 mg/ден преднизон или еквивалент), не се препоръчва поради потенциалната им намеса във фармакодинамичното действие и ефикасност на тремелимуаб. Системни кортикостероиди или други имunosупресори обаче може да се използват след започване на приема на тремелимуаб за лечение на имunosвързани нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Не са провеждани официални фармакокинетични (ФК) проучвания за взаимодействия от типа лекарство-лекарство с тремелимуаб. Тъй като основните пътища за елиминиране на тремелимуаб са катаболизъм на протеините чрез ретикулоендотелната система или таргет-медирана диспозиция, не се очакват метаболитни взаимодействия от типа лекарство-лекарство. ФК лекарствени взаимодействия между тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина са оценени в проучването POSEIDON и при съпътстващо лечение не показват клинично значими ФК взаимодействия между тремелимуаб, дурвалумаб, паb-паклитаксел, гемцитабин, пеметрексед, карбоплатин или цисплатин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с тремелимумаб и в продължение на най-малко 3 месеца след последната доза тремелимумаб.

Бременност

Липсват данни от употребата на тремелимумаб при бременни жени. Въз основа на механизма си на действие и преминаването на човешкия IgG2 през плацентарната бариера, тремелимумаб има потенциал да повлияе на поддържането на бременността и може да причини увреждане на плода, когато се прилага на бременна жена. Проучвания при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). IMJUDO не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 3 месеца след последната доза.

Кърмене

Няма информация за наличието на тремелимумаб в кърмата, за абсорбцията и ефектите върху кърмачето, както и за ефектите върху образуването на кърма. Човешкият IgG2 се екскретира в кърмата. Не може, обаче да се изключи потенциален риск за кърменото дете. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с IMJUDO и най-малко 3 месеца след последната доза.

Фертилитет

Няма данни за потенциалните ефекти на тремелимумаб върху фертилитета при хора или животни. При проучвания за токсичност при многократно прилагане обаче е наблюдавана инфилтрация на мононуклеарни клетки в простатата и матката (вж. точка 5.3). Клиничното значение на тези находки за фертилитета не е известно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тремелимумаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

IMJUDO в комбинация с дурвалумаб

Безопасността на тремелимумаб 300 mg като единична доза в комбинация с дурвалумаб се основава на сборни данни при 462 пациенти с ХЦК от проучването HIMALAYA и от друго проучване при пациенти с ХЦК, Проучване 22. Най-често срещаните (> 10%) нежелани реакции са обрив (32,5%), сърбеж (25,5 %), диария (25,3 %), коремна болка (19,7 %), повишена AST (18,0 %), пирексия (13,9 %), хипотиреоидизъм (13,0 %), кашлица/продуктивна кашлица (10,8 %) и периферен оток (10,4 %) (вж. Таблица 3).

Най-честите тежки ($\geq 3\%$) нежелани реакции (NCI CTCAE степен ≥ 3) са повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (8,9%), повишена липаза (7,1%), повишена амилаза (4,3%) и диария (3,9%).

Най-честите ($\geq 2\%$) сериозни нежелани реакции са колит (2,6%), диария (2,4%) и пневмония (2,2%).

Проучваното лечение е прекратено поради нежелани реакции при 6,5% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението, са хепатит (1,5 %) и повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (1,3 %).

IMJUDO в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия

Безопасността на тремелимумаб, прилаган в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия, се основава на данни при 330 пациенти с метастатичен НДРБД. Най-честите (> 10%) нежелани реакции са анемия (49,7%), гадене (41,5%), неутропения (41,2%), умора (36,1%), намален апетит (28,2%), обрив (25,8%), тромбоцитопения (24,5%), диария (21,5%), левкопения (19,4%), запек (19,1%), повръщане (18,2%), повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (17,6%), пирексия (16,1%), инфекции на горните дихателни пътища (15,5%), пневмония (14,8%), хипотиреоидизъм (13,3%), артралгия (12,4%), кашлица/продуктивна кашлица (12,1%) и сърбеж (10,9%).

Най-честите (> 3%) тежки нежелани реакции (NCI CTCAE степен ≥ 3) са неутропения (23,9%), анемия (20,6%), пневмония (9,4%), тромбоцитопения (8,2%), левкопения (5,5%), умора (5,2%), повишена липаза (3,9%), повишена амилаза (3,6%)

Най-честите ($\geq 2\%$) сериозни нежелани реакции са пневмония (11,5%), анемия (5,5%), тромбоцитопения (3%), колит (2,4%), диария (2,4%), пирексия (2,4%) и фебрилна неутропения (2,1%).

При 4,5% от пациентите лечението с тремелимумаб е преустановено поради нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението, са пневмония (1,2 %) и колит (0,9 %).

Лечението с тремелимумаб е прекъснато поради нежелани реакции при 40,6% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, довели до прекъсване на приложението, са неутропения (13,6%), тромбоцитопения (5,8%), левкопения (4,5%), диария (3,0%), пневмония (2,7%), повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (2,4%), умора (2,4%), повишена липаза (2,4%), колит (2,1%), хепатит (2,1%) и обрив (2,1%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Освен ако не е посочено друго, в таблица 3, е посочена честотата на нежеланите реакции (НЛР) при пациенти, лекувани с тремелимумаб 300 mg в комбинация с дурвалумаб в пула с ХЦК от 462 пациенти и с IMJUDO в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина в проучването POSEIDON, в което 330 пациенти са получили тремелимумаб. В проучването POSEIDON медианата на времето на експозиция на пациентите на тремелимумаб е 20 седмици.

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас по MedDRA. В рамките на всеки системо-органен клас НЛР са представени по реда на намаляваща честота. Съответната категория по честота за всяка НЛР е определена като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата НЛР са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3. Нежелани реакции при пациенти лекувани с тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб

	Тремелимумаб 75 mg в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина	Тремелимумаб 300 mg в комбинация с дурвалумаб

	Всяка степен (%)		Степен 3-4 (%)	Всяка степен (%)		Степен 3-4 (%)
Инфекции и инфестации						
Инфекции на горните дихателни пътища ^а	Много чести	15,5	0,6	Чести	8,4	0
Пневмония ^б	Много чести	14,8	7,3	Чести	4,3	1,3
Грип	Чести	3,3	0	Чести	2,2	0
Орална кандидоза	Чести	2,4	0,3	Нечести	0,6	0
Инфекции на зъбите и меките тъкани в устата ^в	Нечести	0,6	0,3	Чести	1,3	0
Нарушения на кръвта и лимфната система						
Анемия ^г	Много чести	49,7	20,6			
Неутропения ^{г,д}	Много чести	41,2	23,9			
Тромбоцитопения ^{г,е}	Много чести	24,5	8,2			
Левкопения ^{г,ж}	Много чести	19,4	5,5			
Фебрилна неутропения ^г	Чести	3,0	2,1			
Панцитопения ^г	Чести	1,8	0,6			
Имунна тромбоцитопения	Нечести	0,3	0	Нечести ^з	0,3	0
Нарушения на ендокринната система						
Хипотиреоидизъм ^и	Много чести	13,3	0	Много чести	13,0	0
Хипертиреоидизъм ^и	Чести	6,7	0	Чести	9,5	0,2
Надбъбречна недостатъчност	Чести	2,1	0,6	Чести	1,3	0,2
Хипопитуитаризъм/ хипофизит	Чести	1,5	0,3	Нечести	0,9	0
Тиреоидит ^к	Чести	1,2	0	Чести	1,7	0
Безвкусен диабет	Нечести	0,3	0,3	Редки ^л	<0,1	0
Захарен диабет тип 1	Нечести	0,3	0,3	Нечести ^л	0,3	<0,1
Нарушения на очите						
Увеит	Нечести	0,3	0	Редки ^л	<0,1	0
Нарушения на метаболизма и храненето						
Намален апетит ^г	Много чести	28,2	1,5			
Нарушения на нервната система						
Периферна невропатия ^{г,м}	Чести	6,4	0			
Енцефалит ^н	Нечести	0,6	0,6	Редки ^п	<0,1	0
Миастения гравис	Редки ^о	<0,1	<0,1	Нечести	0,4	0
Синдром на Guillain-Barré	Редки ^п	<0,1	0	Редки ^п	<0,1	0
Менингит	Редки ^о	0,1	0	Нечести	0,2	0,2
Сърдечни нарушения						
Миокардит ^п	Нечести	0,3	0	Нечести	0,4	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения						
Кашлица/продуктив на кашлица	Много чести	12,1	0	Много чести	10,8	0,2
Пневмонит ^с	Чести	4,2	1,2	Чести	2,4	0,2
Дисфония	Чести	2,4	0	Нечести	0,9	0
Интерстициална белодробна болест	Нечести	0,6	0	Нечести	0,2	0
Стомашно-чревни нарушения						

	Всяка степен (%)		Степен 3-4 (%)	Всяка степен (%)		Степен 3-4 (%)
Гадене ^г	Много чести	41,5	1,8			
Диария	Много чести	21,5	1,5	Много чести	25,3	3,9
Запек ^г	Много чести	19,1	0			
Повръщане ^г	Много чести	18,2	1,2			
Стоматит ^{г,г}	Чести	9,7	0			
Повишена амилаза	Чести ^о	8,5	3,6	Чести	8,9	4,3
Коремна болка ^у	Чести	7,3	0	Много чести	19,7	2,2
Повишена липаза	Чести ^о	6,4	3,9	Чести	10,0	7,1
Колит ^ф	Чести	5,5	2,1	Чести	3,5	2,6
Панкреатит ^х	Чести	2,1	0,3	Чести	1,3	0,6
Чревна перфорация	Редки ^п	<0,1	<0,1	Редки ^п	<0,1	<0,1
Перфорация на дебелото черво	Нечести ^п	0,1	<0,1	Нечести ^п	0,1	<0,1
Хепатобилиарни нарушения						
Повишена аспаргат аминотрансфераза / повишена аланин аминотрансфераза ^п	Много чести	17,6	2,1	Много чести	18,0	8,9
Хепатит ^ч	Чести	3,9	0,9	Чести	5,0	1,7
Нарушения на кожата и подкожната тъкан						
Алопеция ^г	Много чести	10,0	0			
Обрив ^м	Много чести	25,8	1,5	Много чести	32,5	3,0
Сърбеж	Много чести	10,9	0	Много чести	25,5	0
Дерматит ^м	Нечести	0,6	0	Чести	1,3	0
Нощни изпотявания	Нечести	0,6	0	Чести	1,3	0
Пемфигоид	Нечести	0,3	0,3	Нечести	0,2	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан						
Артралгия	Много чести	12,4	0,3			
Миалгия	Чести	4,2	0	Чести	3,5	0,2
Миозит	Нечести	0,3	0,3	Нечести	0,6	0,2
Полимиозит	Нечести	0,3	0,3	Нечести	0,2	0,2
Имуносвързан артрит	Нечести ^о	0,2	0	Нечести	0,6	0
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						
Повишен креатинин в кръвта	Чести	6,4	0,3	Чести	4,5	0,4
Дизурия	Чести	1,5	0	Чести	1,5	0
Нефрит ^{аа}	Нечести	0,6	0	Нечести	0,6	0,4
Неинфекциозен цистит	Нечести	0,3	0	Редки ^п	<0,1	0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение						
Умора ^г	Много чести	36,1	5,2			
Пирексия	Много чести	16,1	0	Много чести	13,9	0,2
Периферен оток ^{бб}	Чести	8,5	0	Много чести	10,4	0,4
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции						
Реакция, свързана с инфузията ^{бб}	Чести	3,9	0,3	Чести	1,3	0

^а Включва ларингит, назофарингит, фарингит, ринит, синусит, тонзилит, трахеобронхит и инфекция на горните дихателни пътища.

^б Включва пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, пневмония и бактериална пневмония.

^в Включва периодонтит, зъбен пулпит, зъбен абсцес и зъбна инфекция.

^г Нежеланата реакция се отнася само за НЛР при химиотерапия в проучването POSEIDON.

^д Включва неутропения и намален брой неутрофили.

- ^е Включва намален брой тромбоцити и тромбоцитопения.
- ^ж Включва левкопения и намален брой бели кръвни клетки.
- ^з Съобщава се в проучвания извън пула с ХЦК. Честотата се основава на проучването POSEIDON.
- ^и Включва повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта, хипотиреоидизъм и имуносвързан хипотиреоидизъм.
- ^й Включва понижен тиреостимулиращ хормон в кръвта и хипертиреоидизъм.
- ^к Включва автоимунен тиреоидит, имуносвързан тиреоидит, тиреоидит и субакутен тиреоидит.
- ^л Съобщава се в проучвания извън пула с ХЦК. Честотата се основава на сборни данни от пациенти, получавали тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб.
- ^м Включва периферна невропатия, парестезия и периферна сензорна невропатия.
- ^н Включва енцефалит и автоимунен енцефалит.
- ^о Съобщава се в проучвания извън проучването POSEIDON. Честотата се основава на сборни данни от пациенти, получавали тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб.
- ^п Съобщава се в проучвания извън проучването POSEIDON и пула с ХЦК. Честотата се основава на сборни данни от пациенти, получавали тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб.
- ^р Включва автоимунен миокардит.
- ^с Включва имуномедиран пневмонит и пневмонит.
- ^т Включва възпаление на лигавиците и стоматит.
- ^у Включва болка в корема, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема и болка в хълбока.
- ^ф Включва колит, ентерит и ентероколит.
- ^х Включва автоимунен панкреатит, панкреатит и остър панкреатит.
- ^и Включва повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени чернодробни ензими и повишени трансминази.
- ^ч Включва автоимунен хепатит, хепатит, хепатоцелуларно увреждане, хепатотоксичност, остър хепатит и имуномедиран хепатит.
- ^ш Включва екзема, еритем, обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив и пустулозен обрив.
- ^щ Включва дерматит и имуномедиран дерматит.
- ^{аа} Включва автоимунен нефрит и имуномедиран нефрит.
- ^{бб} Включва периферен оток и периферно подуване.
- ^{гг} Включва реакция, свързана с инфузията, и уртикария.

Описание на избрани нежелани реакции

Тремелимуаб се свързва с имуносвързани нежелани реакции. Повечето от тях, включително тежките реакции, отшумяват след започване на подходящо медикаментозно лечение или спиране на тремелимуаб. Данните за следните имуносвързани нежелани реакции се основават на 2 280 пациенти от девет проучвания, върху множество видове тумори, които са получавали тремелимуаб 75 mg на всеки 4 седмици или 1 mg/kg на всеки 4 седмици в комбинация с дурвалумаб 1 500 mg на всеки 4 седмици, 20 mg/kg на всеки 4 седмици или 10 mg/kg на всеки 2 седмици. Данните от комбинираната база данни за безопасност изключват проучването POSEIDON (и пациенти лекувани с тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина). Повече информация за значимите нежелани реакции на тремелимуаб, когато се прилага в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина, се представят, ако са отбелязани клинично значими разлики в сравнение с тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб.

Данните по-долу също отразяват информацията за значими нежелани реакции на тремелимуаб 300 mg в комбинация с дурвалумаб в пула с ХЦК (n=462).

Указанията за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точка 4.4.

Имуносвързан пневмонит

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимумаб прилаган в комбинация с дурвалумаб (n=2 280), имуносвързан пневмонит възниква при 86 (3,8%) пациенти, включително степен 3 при 30 (1,3%) пациенти, степен 4 при 1 (< 0,1%) пациент и степен 5 (летален) при 7 (0,3%) пациенти. Медианата на времето до началото е 57 дни (диапазон: 8 - 912 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 79 от 86-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Седем пациенти са получили и други имуносупресори. При 39 пациенти лечението е преустановено. Реакцията е отзвучала при 51 пациенти.

В пула с ХЦК (n=462), имуносвързан пневмонит възниква при 6 (1,3%) пациенти, включително степен 3 при 1 (0,2%) пациент и степен 5 (летален) при 1 (0,2%) пациент. Медианата на времето до началото е 29 дни (диапазон: 5-774 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 5 от 6-мата пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Един пациент е получил и други имуносупресори. Лечението е преустановено при 2 пациенти. Реакцията е отзвучала при 3 пациенти.

Имуносвързан хепатит

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб (n=2 280), имуносвързан хепатит възниква при 80 (3,5%) пациенти, включително степен 3 при 48 (2,1%) пациенти, степен 4 при 8 (0,4%) пациенти и степен 5 (летален) при 2 (< 0,1%) пациенти. Медианата на времето до началото е 36 дни (диапазон: 1 - 533 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 68 от 80-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Осем пациенти са получили и други имуносупресори. Лечението е преустановено при 27 пациенти. Реакцията е отзвучала при 47 пациенти.

В пула с ХЦК (n=462), имуносвързан хепатит възниква при 34 (7,4%) пациенти, включително степен 3 при 20 (4,3%) пациенти, степен 4 при 1 (0,2%) пациент и степен 5 (летален) при 3 (< 0,6%) пациенти. Медианата на времето до началото е 29 дни (диапазон: 13-313 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 32 от 34-мата пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Деветима пациенти са получили и други имуносупресори. Лечението е преустановено при 10 пациенти. Реакцията е отзвучала при 13 пациенти.

Имуносвързан колит

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб (n=2 280), имуносвързан колит или диария възникват при 167 (7,3%) пациенти, включително степен 3 при 76 (3,3%) пациенти и степен 4 при 3 (0,1%) пациенти. Медианата на времето до началото е 57 дни (диапазон: 3 - 906 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 151 от 167-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Двадесет и двама пациенти са получили и други имуносупресори. Лечението е преустановено при 54 пациенти. Реакцията е отзвучала при 141 пациенти.

В пула с ХЦК (n=462), имуносвързан колит или диария възникват при 31 (6,7%) пациенти, включително степен 3 при 17 (3,7%) пациенти. Медианата на времето до началото е 23 дни (диапазон: 2-479 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 28 от 31 пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Четирима пациенти са получили и други имуносупресори. Лечението е преустановено при 5 пациенти. Реакцията е отзвучала при 29 пациенти.

Чревна перфорация е наблюдавана при пациенти, получаващи тремелимумаб в комбинация с дурвалумаб (рядко), в проучвания извън пула с ХЦК.

Имуносвързани ендокринопатии

Имуносвързан хипотиреоидизъм

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб (n=2 280), имуносвързан хипотиреоидизъм възниква при 209 (9,2%) пациенти, включително степен 3 при 6 (0,3%) пациенти. Медианата на времето до началото е 85 дни (диапазон: 1-624 дни). Тринадесет пациенти са получили системни кортикостероиди, а 8 от тях са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Лечението е преустановено при 3 пациенти. Реакцията е отзвучала при 52 пациенти. Имуносвързаният хипотиреоидизъм е предшестван от имуносвързан хипертиреоидизъм при 25 пациенти или имуносвързан тиреоидит при 2 пациенти.

В пула с ХЦК (n=462), имуносвързан хипотиреоидизъм възниква при 46 (10,0%) пациенти. Медианата на времето до началото е 85 дни (диапазон: 26-763 дни). Един пациент е получил лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Всички пациенти са имали нужда от друго лечение, включително хормонозаместителна терапия. Реакцията е отзвучала при 6 пациенти. Имуносвързаният хипотиреоидизъм е предшестван от имуносвързан хипертиреоидизъм при 4 пациенти.

Имуносвързан хипертиреоидизъм

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб (n=2 280), имуносвързан хипертиреоидизъм възниква при 62 (2,7%) пациенти, включително степен 3 при 5 (0,2%) пациенти. Медианата на времето до началото е 33 дни (диапазон: 4 - 176 дни). Осемнадесет пациенти са получили системни кортикостероиди, а 11 от тях са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Петдесет и трима пациенти са имали нужда от друга терапия (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, калциев антагонист или бета-блокери), един пациент е прекратил лечението поради хипертиреоидизъм. Реакцията е отзвучала при 47 пациенти.

В пула с ХЦК (n=462), имуносвързан хипертиреоидизъм възниква при 21 (4,5%) пациенти, включително степен 3 при 1 (0,2%) пациент. Медианата на времето до началото е 30 дни (диапазон: 13-60 дни). Четирима пациенти са получили системни кортикостероиди, като всичките са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Двадесет пациенти са се нуждаели от друга терапия (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, калциев антагонист или бета-блокери). Един пациент е преустановил лечението поради хипертиреоидизъм. Реакцията е отзвучала при 17 пациенти.

Имуносвързан тиреоидит

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб (n=2 280) имуносвързан тиреоидит възниква при 15 (0,7%) пациенти, включително степен 3 при 1 (< 0,1%) пациент. Медианата на времето до началото е 57 дни (диапазон: 22 - 141 дни). Петима пациенти са получили системни кортикостероиди, а 2 от тях са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Тринадесет пациенти са имали нужда от друга терапия, включително хормонозаместителна терапия, тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, калциев антагонист или бета-блокери. Нито един пациенти не е прекъснал лечението поради имуносвързан тиреоидит. Реакцията е отзвучала при 5 пациенти.

В пула с ХЦК (n=462), имуносвързан тиреоидит възниква при 6 (1,3%) пациенти. Медианата на времето до началото е 56 дни (диапазон: 7-84 дни). Двама пациенти са получили системни кортикостероиди, а 1 от двамата пациенти е получил лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Всички пациенти са имали нужда от друга терапия, включително хормонозаместителна терапия. Реакцията е отзвучала при 2 пациенти.

Имуносвързана надбъбречна недостатъчност

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб (n=2 280), имуносвързана надбъбречна недостатъчност възниква при 33 (1,4%) пациенти, включително степен 3 при 16 (0,7%) пациенти и степен 4 при 1 (< 0,1%) пациент. Медианата на времето до началото е 105 дни (диапазон: 20-428 дни). Тридесет и двама пациенти са получили системни кортикостероиди, а 10 от тях са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Лечението е преустановено при един пациент. Реакцията е отзвучала при 11 пациенти.

В пула с ХЦК (n=462), имуносвързана надбъбречна недостатъчност възниква при 6 (1,3%) пациенти, включително степен 3 при 1 (0,2%) пациент. Медианата на времето до началото е 64 дни (диапазон: 43-504 дни). Всички пациенти са получили високи дози системни кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Реакцията е отзвучала при 2 пациенти.

Имуносвързан захарен диабет тип 1

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб (n=2 280), имуносвързан захарен диабет тип 1 възниква при 6 (0,3%) пациенти, включително степен 3 при 1 (< 0,1%) пациент и степен 4 при 2 (< 0,1%) пациенти. Медианата на времето до началото е 58 дни (диапазон: 7 - 220 дни). Всички пациенти са имали нужда от инсулин. При 1 пациент лечението е преустановено. Реакцията е отзвучала при 1 пациент.

Имуносвързан захарен диабет тип 1 е наблюдаван при пациенти, получавали тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб (нечести) в проучвания извън пула с ХЦК.

Имуносвързан хипофизит/хипопитуитаризъм

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб (n=2 280), имуносвързан хипофизит/хипопитуитаризъм възниква при 16 (0,7%) пациенти, включително степен 3 при 8 (0,4%) пациенти. Медианата на времето до началото на събитията е 123 дни (диапазон: 63 - 388 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 8 от 16-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Четирима пациенти са имали нужда и от ендокринна терапия. Лечението е преустановено при 2 пациенти. Реакцията е отзвучала при 7 пациенти.

В пула с ХЦК (n=462), имуносвързан хипофизит/хипопитуитаризъм възниква при 5 (1,1%) пациенти. Медианата на времето до настъпването на събитията е 149 дни (диапазон: 27-242 дни). Четирима пациенти са получили системни кортикостероиди, а 1 от 4-мата пациенти е получил лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Трина пациенти са имали нужда и от ендокринна терапия. Реакцията е отзвучала при 2 пациенти.

Имуносвързан нефрит

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб (n=2 280), имуносвързан нефрит възниква при 9 (0,4%) пациенти, включително степен 3 при 1 (< 0,1%) пациент. Медианата на времето до началото е 79 дни (диапазон: 39 - 183 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 7 пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Лечението е преустановено при 3 пациенти. Реакцията е отзвучала при 5 пациенти.

В пула с ХЦК (n=462), имуносвързан нефрит възниква при 4 (0,9%) пациенти, включително степен 3 при 2 (0,4%) пациенти. Медианата на времето до началото е 53 дни (диапазон: 26-242 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 3 от 4-мата пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Лечението е преустановено при 2 пациенти. Реакцията е отзвучала при 3 пациенти.

Имуносвързан обрив

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб (n=2 280), имуносвързан обрив или дерматит (включително пемфигоид) възниква при 112 (4,9%) пациенти, включително степен 3 при 17 (0,7%) пациенти. Медианата на времето до началото е 35 дни (диапазон: 1 - 778 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 57 от 112-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (поне 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Лечението е преустановено при 10 пациенти. Реакцията е отзвучала при 65 пациенти.

В пула с ХЦК (n=462), имуносвързан обрив или дерматит (включително пемфигоид) възниква при 26 (5,6%) пациенти, включително степен 3 при 9 (1,9%) пациенти. Медианата на времето до началото е 25 дни (диапазон: 2-933 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, като 14 от 26-мата пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Един пациент е получил други имуносупресори. Лечението е преустановено при 3 пациенти. Реакцията е отзвучала при 19 пациенти.

Реакции, свързани с инфузията

В комбинираната база данни за безопасност на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб (n=2 280), реакции, свързани с инфузията, възникват при 45 (2,0%) пациенти, включително степен 3 при 2 (< 0,1%) пациенти. Не са наблюдавани събития степен 4 или 5.

Лабораторни отклонения

При пациенти, лекувани с тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина в проучването POSEIDON (n=330), процентът на пациентите с лабораторни отклонения, при които е настъпила промяна от изходното ниво към степен 3 или 4, е както следва: 6,2 % за повишена аланин аминотрансфераза, 5,2 % за повишена аспартат аминотрансфераза, 4,0 % за повишен креатинин в кръвта, 9,4 % за повишена амилаза и 13,6 % за повишена липаза. Процентът на пациентите, при които се наблюдава промяна на TSH от изходното ниво, която е ≤ ГГН до > ГГН, е 24,8%, а промяна на TSH от изходното ниво, която е ≥ ДГН до < ДГН, е 32,9%.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. Имуногенността на тремелимуаб се основава на обобщени данни при 2 075 пациенти, които са лекувани с тремелимуаб 75 mg или 1 mg/kg и са оценени за наличие на антилекарствени антитела (АЛА). Двеста петдесет и двама пациенти (12,1 %) са дали положителен резултат за наличие на АЛА, възникнали в хода на лечението. Неутрализиращи антитела срещу тремелимуаб се откриват при 10,0% (208/2075) от пациентите. Наличието на АЛА не повлиява фармакокинетиката на тремелимуаб и няма видим ефект върху безопасността.

В проучването HIMALAYA от 182 пациенти, лекувани с тремелимуаб 300 mg единична доза в комбинация с дурвалумаб и подлежащи на оценка за наличие на АЛА срещу тремелимуаб, 20 (11,0 %) пациенти показват положителен резултат за АЛА, възникнали в хода на лечението. Неутрализиращи антитела срещу тремелимуаб са открити при 4,4% (8/182) от пациентите. Наличието на АЛА не оказва видим ефект върху фармакокинетиката или безопасността.

В проучването POSEIDON от 278 пациенти, лекувани с тремелимуаб 75 mg в комбинация с дурвалумаб 1 500 mg на всеки 3 седмици и химиотерапия на основата на платина и подлежащи на оценка за наличие на АЛА, 38 (13,7 %) пациенти показват положителен резултат за АЛА, възникнали в хода на лечението. Неутрализиращи антитела срещу тремелимуаб са открити при 11,2% (31/278) от пациентите. Наличието на АЛА не оказва видим ефект върху фармакокинетиката или безопасността.

Старческа възраст

Данните при пациенти с ХЦК на 75 или повече години са ограничени.

В проучването POSEIDON при пациенти, лекувани с тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина, се съобщават някои разлики по отношение на безопасността между пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти. Данните за безопасност при пациенти на 75 или повече години са ограничени до общо 74 пациенти. Наблюдава се по-висока честота на сериозни нежелани реакции и на преустановяване на което и да е от проучваните лечения поради нежелани реакции при 35 пациенти на възраст 75 или повече години, лекувани с тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина (съответно 45,7% и 28,6%), в сравнение с 39 пациенти на възраст 75 или повече години, които са получавали само химиотерапия на основата на платина (съответно 35,9% и 20,5%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Липсва информация за предозиране на тремелимуаб. В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство.
АТС код: L01FX20

Механизъм на действие

Свързаният с цитотоксичните Т лимфоцити антиген (CTLA-4) се експресира основно на повърхността на Т лимфоцитите. Взаимодействието на CTLA-4 с неговите лиганди, CD80 и CD86, ограничава активирането на ефекторните Т-клетки чрез редица потенциални механизми, но най-вече чрез ограничаване на костимулаторната сигнализация чрез CD28.

Тремелимуаб е селективно, изцяло човешко IgG2 антитяло, което блокира взаимодействието на CTLA-4 с CD80 и CD86, като по този начин засилва активирането и пролиферацията на Т-клетките, което води до увеличаване на Т-клетъчното разнообразие и засилване на противотуморната активност.

Комбинацията от тремелимуаб, инхибитор на CTLA-4, и дурвалумаб, инхибитор на PD-L1, води до подобрен противотуморен отговор при метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб и хепатоцелуларен карцином.

Клинична ефикасност

ХЦК – проучване HIMALAYA

Ефикасността на IMJUDO 300 mg като единична доза в комбинация с дурвалумаб е оценена в проучването HIMALAYA - рандомизирано, открито, многоцентрово проучване при пациенти с потвърден нХЦК, които не са получавали предишно системно лечение за ХЦК. В проучването са включени пациенти в стадий С или В (неподлежащи на локорегионална терапия) според класификацията на рак на черния дроб на клиниката в Барселона (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) и с клас А по скалата на Child-Pugh.

От проучването са изключени пациенти с метастази в мозъка или анамнеза за мозъчни метастази, коинфекция с вирусен хепатит В и хепатит С, активно или предишно документирано гастроинтестинално (ГИ) кървене в рамките на 12 месеца, асцит, изискващ немедикаментозна интервенция в рамките на 6 месеца, чернодробна енцефалопатия в рамките на 12 месеца преди началото на лечението, активни или предишни документиранни автоимунни или възпалителни нарушения.

Включени са пациенти с варици на хранопровода, с изключение на тези с активно или предишно документирано ГИ кървене в рамките на 12 месеца преди включването в проучването.

Рандомизацията е стратифицирана по макроваскуларна инвазия (MVI) (да спрямо не), етиология на чернодробното заболяване (потвърден вирус на хепатит В спрямо потвърден вирус на хепатит С спрямо други) и функционален статус по ECOG (0 спрямо 1). В проучването HIMALAYA 1 171 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1:1 за получаване на:

- Дурвалумаб 1 500 mg на всеки 4 седмици
- IMJUDO 300 mg като единична доза + дурвалумаб 1 500 mg, последвано от дурвалумаб 1 500 mg на всеки 4 седмици
- Сорафениб 400 mg два пъти дневно

Оценката на тумора се извършва на всеки 8 седмици през първите 12 месеца, а след това на всеки 12 седмици. Оценка на преживяемостта се извършват всеки месец през първите 3 месеца след преустановяване на лечението, а след това на всеки 2 месеца.

Първичната крайна точка е общата преживяемост (ОП) за сравнение на IMJUDO 300 mg, като единична доза в комбинация с дурвалумаб, спрямо сорафениб. Вторичните крайни точки включват преживяемост без прогресия (ПБП), оценена от изследователя обективна степен на отговор (ORR) и продължителност на отговора (DoR) съгласно RECIST v1.1.

Демографските данни и изходните характеристики на заболяването са добре балансирани между отделните рамена на проучването. Изходните демографски данни на общата изследвана популация са следните: мъже (83,7%), възраст < 65 години (50,4%), от бялата раса (44,6 %), азиатци (50,7 %), чернокожи или афроамериканци (1,7 %), друга раса (2,3 %), ФС по ECOG 0 (62,6 %), клас А по Child-Pugh (99,5 %), макроваскуларна инвазия (25,2 %), екстрахепатално разпространение (53,4 %), AFP на изходно ниво < 400 ng/ml (63,7 %), AFP на изходно ниво \geq 400 ng/ml (34,5 %), вирусна етиология: хепатит В (30,6%), хепатит С (27,2%), неинфектирани (42,2%), оценени данни за PD-L1 (86,3%), позитивност за PD-L1 в туморната зона (TAP) \geq 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [тест Ventana PD-L1 (SP263)].

Резултатите са представени в Таблица 4 и на Фигура 1.

Таблица 4. Резултати от проучването HIMALAYA на IMJUDO 300 mg с дурвалумаб спрямо сорафениб

	IMJUDO 300 mg + дурвалумаб (n= 393)	сорафениб (n= 389)
Продължителност на проследяването		

	IMJUDO 300 mg + дурвалумаб (n= 393)	сорафениб (n= 389)
Медиана на проследяването (месеци) ^a	33,2	32,2
ОП		
Брой смъртни случаи (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Медиана на ОП (месеци) (95% CI)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)
HR (95% CI)	0,78 (0,66; 0,92)	
p-стойност ^b	0,0035	
ПБП		
Брой събития (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Медиана на ПБП (месеци) (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 (%)^b	79 (20,1)	20 (5,1)
Пълен отговор n (%)	12 (3,1)	0
Частичен отговор n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
Медиана на DoR (месеци)	22,3	18,4

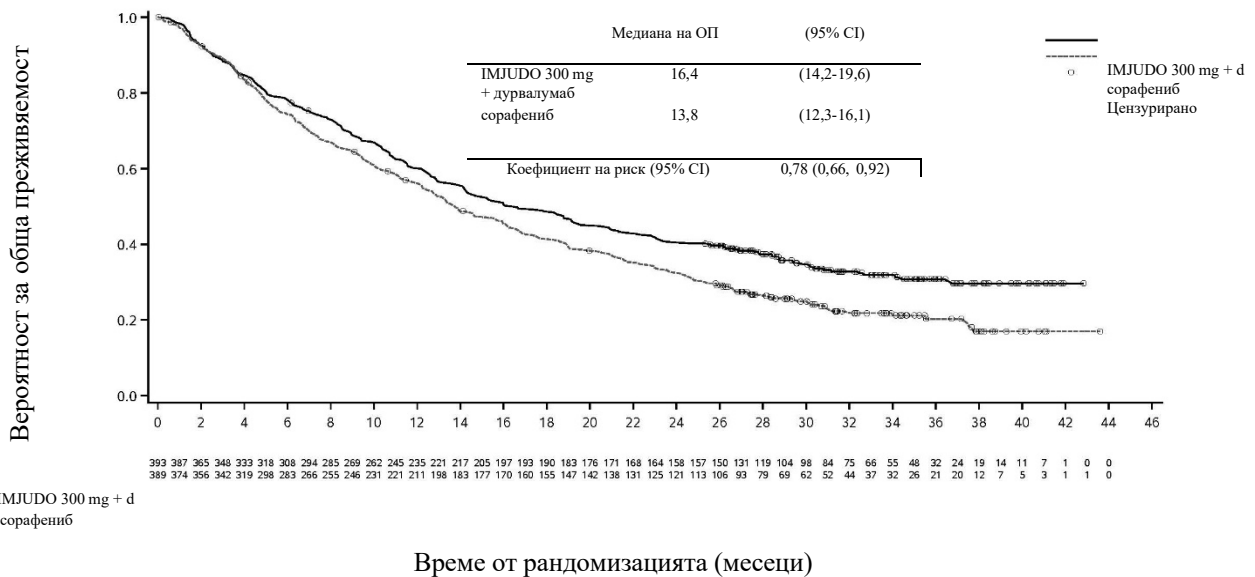
^a Изчислено с помощта на обратния метод на Kaplan-Meier (с обратен индикатор на цензуриране).

^b Въз основа на алфа разходна функция на Lan-DeMets с граница тип O'Brien Fleming и действителния брой наблюдавани събития, границата за обявяване на статистическа значимост за IMJUDO 300 mg + дурвалумаб спрямо сорафениб е 0,0398 (Lan and DeMets 1983).

^в Потвърден обективен отговор.

CI = доверителен интервал

Фигура. 1 Криви на ОП по Kaplan-Meier



НДРБД – проучване POSEIDON

Целта на проучването POSEIDON е да оцени ефикасността на дурвалумаб със или без IMJUDO в комбинация с химиотерапия на основата на платина. POSEIDON е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване при 1 013 пациенти с метастатичен НДРБД без сенсibiliзираща мутация на рецептора за епидермалния растежен фактор (EGFR) или геномни туморни аберации на анапластичната лимфомна киназа (ALK). Пациенти с хистологично или цитологично документиран метастатичен НДРБД са подходящи за включване в проучването. Пациентите нямат предшестваща химиотерапия или друга системна терапия за метастатичен НДРБД. Преди рандомизацията пациентите имат PD-L1 статус на тумора, потвърден с помощта на теста Ventana PD-L1 (SP263). При включването пациентите имат функционален статус по Световната здравна организация (СЗО)/Европейската кооперативна онкологична група (ECOG) 0 или 1.

От проучването са изключени пациенти с активно или предшестващо документирано автоимунно заболяване, активни и/или нелекувани мозъчни метастази, анамнеза за имунодефицит, прилагане на системна имуносупресия в рамките на 14 дни преди започване на лечение с IMJUDO или дурвалумаб (с изключение на физиологична доза системни кортикостероиди), активна туберкулоза, хепатит В или С или HIV инфекция или пациенти, получили жива атенюирана ваксина в рамките на 30 дни преди или след началото на приложението на IMJUDO и/или дурвалумаб (вж. точка 4. 4).

Рандомизацията е стратифицирана по PD-L1 експресия от туморните клетки (ТК) (ТК ≥ 50 % спрямо ТК < 50 %), стадий на заболяването (стадий IVA спрямо стадий IVB, според 8-ото издание на Американския съвместен комитет по рака (American Joint Committee on Cancer)) и хистология (несквамозен спрямо сквамозен).

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 за получаване на:

- Рамо 1: IMJUDO 75 mg с дурвалумаб 1 500 mg и химиотерапия на основата на платина на всеки 3 седмици в продължение на 4 цикъла, последвани от дурвалумаб 1 500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия. Пета доза IMJUDO 75 mg е приложена на Седмица 16 заедно с доза 6 дурвалумаб.

- Рамо 2: Дурвалумаб 1 500 mg и химиотерапия на основата на платина на всеки 3 седмици в продължение на 4 цикъла, последвани от дурвалумаб 1 500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия.
- Рамо 3: Химиотерапия на основата на платина на всеки 3 седмици в продължение на 4 цикъла. Пациентите може да получат 2 допълнителни цикъла (общо 6 цикъла след рандомизацията), според клиничните показания по преценка на изследователя.

Пациентите са получили една от следните химиотерапевтични схеми на основата на платина:

- Несквамозен НДРБД
 - Пеметрексед 500 mg/m² с карбоплатин AUC 5-6 или цисплатин 75 mg/m² на всеки 3 седмици. Може да се прилага поддържаща терапия с пеметрексед, освен ако изследователят не счита, че е противопоказана.
- Сквамозен НДРБД
 - Гемцитабин 1 000 или 1 250 mg/m² в Дни 1 и 8 с цисплатин 75 mg/m² или карбоплатин AUC 5-6 в Ден 1 на всеки 3 седмици.
- Несквамозен или сквамозен НДРБД
 - Nab-паклитаксел 100 mg/m² в Дни 1, 8 и 15 с карбоплатин AUC 5-6 в Ден 1 на всеки 3 седмици.

IMJUDO се прилага до максимум 5 дози, освен ако няма прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Поддържащата терапия с дурвалумаб и пеметрексед, основаваща се на хистология (когато е приложимо), продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Оценките на тумора се извършват на Седмица 6 и 12 от датата на рандомизиране, а след това на всеки 8 седмици до потвърждаване на обективна прогресия на заболяването. Оценка на преживяемостта се извършват на всеки 2 месеца след преустановяване на лечението.

Двойните първични крайни точки на проучването са преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS) и обща преживяемост (overall survival, OS) за дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина (Рамо 2) спрямо само химиотерапия на основата на платина (Рамо 3). Ключовите вторични крайни точки на проучването са PFS и OS за IMJUDO + дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина (Рамо 1) и само химиотерапия на основата на платина (Рамо 3). Вторичните крайни точки включват честота на обективен отговор (objective response rate, ORR) и продължителност на отговора (duration of response, DoR). PFS ORR и DoR са оценени с помощта на заслепен независим централен преглед (BICR) в съответствие с RECIST v1.1.

Демографските данни и изходните характеристики на заболяването са добре балансирани между отделните рамена на проучването. Изходните демографски данни на общата популация на проучването са следните: мъже (76,0%), възраст ≥ 65 години (47,1%), възраст ≥ 75 години (11,3%), медиана на възрастта 64 години (диапазон: 27 до 87 години), от бялата раса (55,9%), от азиатски произход (34,6%), чернокожи или афроамериканци (2,0%), други (7,6%), хора, които не са от испански или латиноамерикански произход (84,2%), настоящи или бивши пушачи (78,0%), ФС по СЗО/ECOG 0 (33,4%), ФС по СЗО/ECOG 1 (66,5%). Характеристиките на заболяването са следните: стадий IVA (50,0%), стадий IVB (49,6%), хистологични подгрупи сквамозен рак (36,9%), несквамозен рак (62,9%), мозъчни метастази (10,5%) експресия на PD-L1 TK ≥ 50% (28,8%), експресия на PD-L1 TK < 50% (71,1%).

Проучването показва статистически значимо подобрене на OS с IMJUDO + дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина (Рамо 1) спрямо само химиотерапия на основата на платина (Рамо 3). IMJUDO + дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина показва статистически значимо подобрене на PFS спрямо само химиотерапия на основата на платина. Резултатите са обобщени по-долу.

Таблица 5. Резултати за ефикасност в проучването POSEIDON

	Рамо 1: IMJUDO+ дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина (n=338)	Рамо 3: Химиотерапия на основата на платина (n=337)	
OS^a			
Брой смъртни случаи (%)	251 (74,3)	285 (84,6)	
Медиана на OS (месеци) (95% CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)	
HR (95% CI) ^б	0,77 (0,650; 0,916)		
р-стойност ^в	0,00304		
PFS^a			
Брой събития (%)	238 (70,4)	258 (76,6)	
Медиана на PFS (месеци) (95% CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)	
HR (95% CI) ^б	0,72 (0,600; 0,860)		
р-стойност ^в	0,00031		
ORR n (%)^{г,д}	130 (38,8)	81 (24,4)	
Пълен отговор n (%)	2 (0,6)	0	
Частичен отговор n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)	
Медиана на DoR (месеци) (95% CI)^{г,д}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)	

^a Анализ на PFS към дата на заключване на данните 24 юли 2019 г. (медиана на проследяване до 10,15 месеца). Анализ на OS към дата на заключване на данните 12 март 2021 г. (медиана на проследяване до 34,86 месеца). Границите за обявяване на ефикасност (Рамо 1 спрямо Рамо 3: PFS 0,00735, OS 0,00797; 2-странно) са определени чрез Lan-DeMets alpha spending function, която се доближава до подхода на O'Brien Fleming. PFS е оценена от BICR в съответствие с RECIST v1.1. PFS е оценена от BICR в съответствие с RECIST v1.1.

^б HR са получени с помощта на модел на Cox рН, стратифициран по PD-L1, хистология и стадий на заболяването.

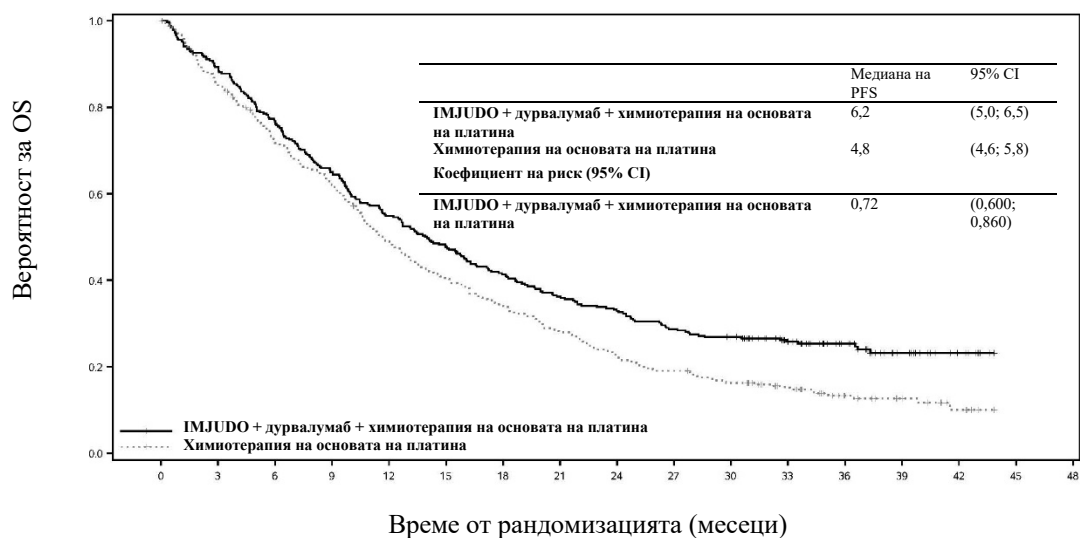
^в Двустранна р-стойност въз основа на log-rank тест, стратифициран по PD-L1, хистология и стадий на заболяването.

^г Потвърден обективен отговор

^д Post hoc анализ

NR=не е постигнато, CI = доверителен интервал

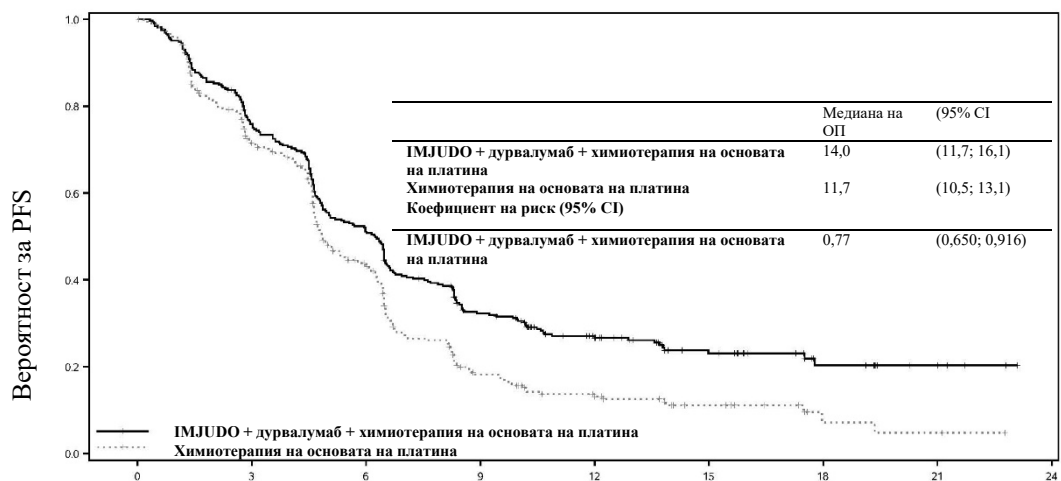
Фигура 2. Криви на OS по Kaplan-Meier



Брой пациенти в риск

Месец	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO + дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Химиотерапия на основата на платина	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Фигура 3. Криви на PFS по Kaplan-Meier

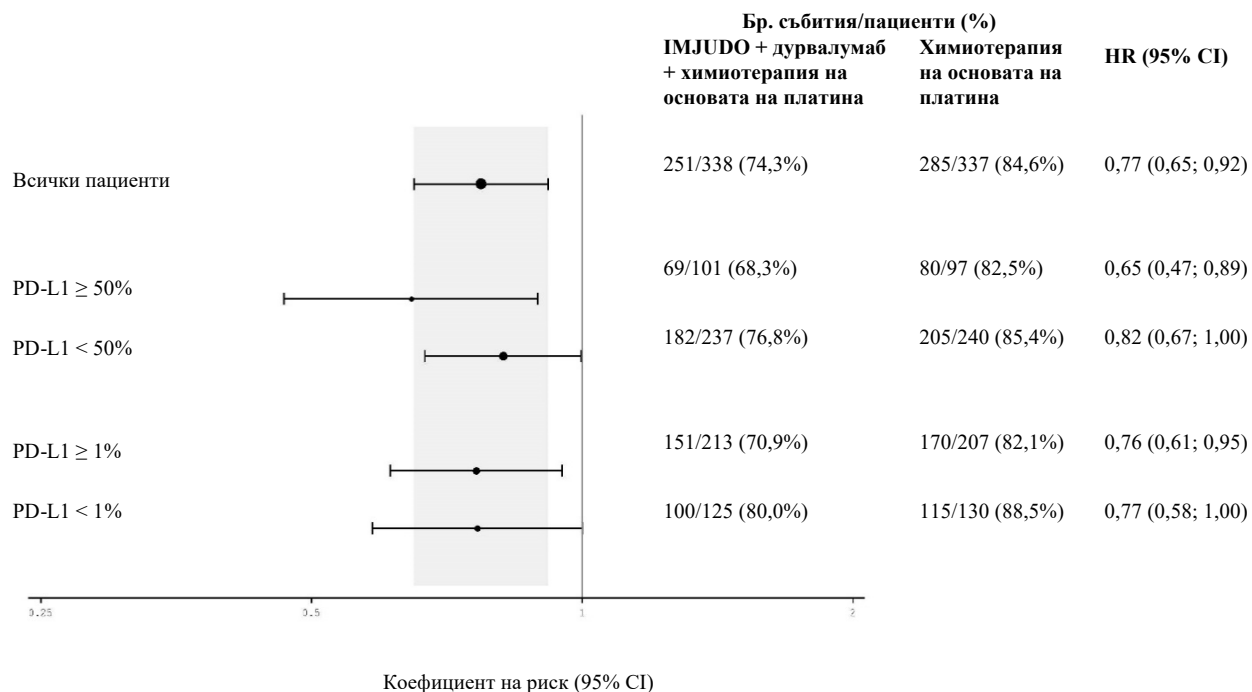


Брой пациенти в риск

Месец	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Химиотерапия на основата на платина	337	219	121	43	23	12	3	2	0

На Фигура 4 са обобщени резултатите за ефикасност по отношение на OS според туморната експресия на PD-L1 в предварително определени подгрупови анализи.

Фигура 4. Диаграма на Forest за OS според PD-L1 експресията за IMJUDO + дурвалумаб + химиотерапия на основата на платина, спрямо химиотерапия на основата на платина



Старческа възраст

Общо 75 пациенти на възраст ≥ 75 години са включени в рамото с IMJUDO в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина (n=35) и само химиотерапия на основата на платина (n=40) на проучването POSEIDON. В рамките на тази подгрупа на проучването се наблюдава експлораторен HR 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71) за OS при IMJUDO в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия на основата на платина спрямо химиотерапия на основата на платина. Поради експлораторния характер на този подгрупов анализ не може да се направят окончателни заключения, но се препоръчва повишено внимание, когато се обмисля този режим за пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на IMJUDO в комбинация с дурвалумаб при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Проучване D419EC00001 е многоцентрово, открито проучване за установяване на дозата и с разширяване на обхвата на дозата за оценка на безопасността, предварителната ефикасност и фармакокинетиката на IMJUDO в комбинация с дурвалумаб, последвана от монотерапия с дурвалумаб, при педиатрични пациенти с авансирани злокачествени солидни тумори (с изключение на тумори на централната нервна система), които са имали прогресия на заболяването и за които не съществува стандартно лечение. В проучването са включени 50 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години с основни категории на туморите: невробластом, солиден тумор и сарком. Пациентите получават или IMJUDO 1 mg/kg в комбинация с дурвалумаб 20 mg/kg, или дурвалумаб 30 mg/kg на всеки 4 седмици за 4 цикъла. Във фазата за установяване на дозата комбинираната терапия с IMJUDO и дурвалумаб се предшества от един цикъл на дурвалумаб; 8 пациенти в тази фаза обаче преустановяват лечението, преди да получат IMJUDO. Така от 50-те пациенти, включени в проучването, 42 получават IMJUDO в комбинация с дурвалумаб и 8 получават само дурвалумаб. Във фазата с разширяване на обхвата на дозата се съобщава за ORR 5,0 % (1/20 пациенти) в оценката за отговор група за анализ. Не са наблюдавани нови сигнали, свързани с безопасността, спрямо известните профили на безопасност на IMJUDO и дурвалумаб при възрастни. Вижте точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ФК) на тремелимумаб е оценена за тремелимумаб като монотерапия, в комбинация с дурвалумаб и в комбинация с химиотерапия на основата на платина.

ФК на тремелимумаб е проучена при пациенти с дози, вариращи от 75 mg до 750 mg или 10 mg/kg, прилагани интравенозно веднъж на всеки 4 или 12 седмици като монотерапия или като единична доза 300 mg. ФК експозиция се увеличава пропорционално на дозата (линейна ФК) при дози ≥ 75 mg. Стационарно състояние се постига приблизително след 12 седмици. Въз основа на популяционен ФК анализ, включващ пациенти (n = 1 605), които са получавали тремелимумаб като монотерапия или в комбинация с други лекарствени продукти в дозовия диапазон ≥ 75 mg (или 1 mg/kg) на всеки 3 или 4 седмици, изчисленият клирънс (CL) и обем на разпределение (Vd) са съответно 0,309 l/ден и 6,33 l. Терминалният полуживот е приблизително 14,2 дни. Основните пътища на елиминиране на тремелимумаб са катаболизъм на протеините чрез ретикулоендотелната система или таргет-медирана диспозиция.

Специални популации

Възрастта (18-87 години), телесното тегло (34-149 kg), полът, положителният статус по отношение на антилекарствените антитела (АЛА), нивата на албумина, нивата на LDH, нивата на креатинина, типът на тумора, расовата принадлежност или статусът по ECOG/СЗО нямат клинично значим ефект върху ФК на тремелимумаб.

Бъбречно увреждане

Леката (креатининов клирънс (CrCL) 60 до 89 ml/min) и умерената степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCL) 30 до 59 ml/min) нямат клинично значим ефект върху ФК на тремелимуаб. Ефектът на тежкото бъбречно увреждане (CrCL 15 до 29 ml/min) върху ФК на тремелимуаб не е известен. Потенциалната необходимост от коригиране на дозата не може да се определи. Тъй като бъбреците не са основен път за очистване на IgG моноклоналните антитела, не се очаква промяната в бъбречната функция да повлияе експозицията на тремелимуаб.

Чернодробно увреждане

Леката степен на чернодробно увреждане (билирубин \leq ГГН и AST $>$ ГГН или билирубин $>$ 1,0 до 1,5 \times ГГН и всякакви стойности на AST) и умерената степен на чернодробно увреждане (билирубин $>$ 1,5 до 3 \times ГГН и всякакви стойности на AST) не оказват клинично значим ефект върху ФК на тремелимуаб. Ефектът на тежката степен на чернодробно увреждане (билирубин $>$ 3,0 \times ГГН и всякакви стойности на AST) върху ФК на тремелимуаб е неизвестен. Потенциалната необходимост от корекция на дозата не може да се определи. Тъй като обаче IgG моноклоналните антитела не се очистват основно по чернодробен път, не се очаква промяна в чернодробната функция да повлияе експозицията на тремелимуаб.

Педиатрична популация

ФК на тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб е оценена в проучване при 50 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години в проучване D419EC00001. Пациентите получават тремелимуаб 1 mg/kg или в комбинация с дурвалумаб 20 mg/kg, или в комбинация с дурвалумаб 30 mg/kg на всеки 4 седмици за 4 цикъла, последвано от монотерапия с дурвалумаб на всеки 4 седмици. Въз основа на популационния ФК анализ системната експозиция на тремелимуаб при педиатрични пациенти \geq 35kg, получаващи тремелимуаб 1 mg/kg на всеки 4 седмици, е сходна с експозицията при възрастни, получаващи 1 mg/kg на всеки 4 седмици, докато при педиатрични пациенти $<$ 35kg експозицията е по-ниска спрямо възрастните.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при животни

В 6-месечно проучване за хронична токсичност при дългопашати макаци третирането с тремелимуаб е свързано с дозозависима честота на персистираща диария и кожен обрив, струпей и отворени рани, които са дозолимитиращи. Тези клинични признаци са свързани и с намален апетит и телесно тегло и подути периферни лимфни възли. Хистопатологичните находки, корелиращи с наблюдаваните клинични признаци, включват обратимо хронично възпаление в сляпото и дебелото черво, инфилтрация на мононуклеарни клетки в кожата и хиперплазия на лимфоидните тъкани.

Наблюдавано е дозозависимо увеличение на честотата и тежестта на инфилтрация на мононуклеарни клетки със или без мононуклеарно възпаление на слюнчените жлези, панкреаса (ацинарно), щитовидната жлеза, паращитовидните жлези, надбъбречните жлези, сърцето, хранопровода, езика, перипорталната област на черния дроб, скелетната мускулатура, простатата, матката, хипофизата, окоото (конюнктива, извъночни мускули) и хороидния плексус на мозъка. В това проучване не е установено ниво без наблюдавани нежелани реакции (NOAEL) при животните, третирани с най-ниската доза от 5 mg/kg/седмично. Средната доза от 15 mg/kg/седмично обаче се счита за най-високата доза без тежки токсични ефекти (highest non-severely toxic dose, HNSTD). Тази доза осигурява базирана на експозицията граница на безопасност 1,77-5,33 пъти клинично значимата експозиция, въз основа на клиничната схема на прилагане 300 mg единична доза или 75 mg на всеки три седмици.

Канцерогенност и мутагенност

Канцерогенният и генотоксичният потенциал на тремелимумаб не е оценяван.

Репродуктивна токсичност

При проучвания за токсичност при многократно прилагане е наблюдавана инфилтрация на мононуклеарни клетки в простатата и матката. Тъй като не са провеждани проучвания за фертилитета при животни с тремелимумаб, значението на тези резултати за фертилитета е неизвестно. При репродуктивни проучвания прилагането на тремелимумаб на бременни дългоопашати макаци по време на периода на органогенеза не е свързано с токсичност за майката и няма ефекти по отношение на загуба на бременност, тегло на плода или външни, висцерални, скелетни аномалии или тегло на избрани фетални органи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Трехалоза дихидрат
Двунатриев едетат дихидрат
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години при 2 °C до 8 °C.

Разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване в продължение на до 28 дни при 2 °C до 8 °C и в продължение на до 48 часа на стайна температура (до 25 °C) от времето на приготвяне.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се употреби незабавно. Ако не се приложи незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2 °C до 8 °C или 12 часа на стайна температура (до 25 °C), освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Липса на микробен растеж в приготвения инфузионен разтвор е доказана в продължение на до 28 дни при 2 °C до 8 °C и в продължение на до 48 часа на стайна температура (до 25 °C) от времето на приготвяне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C-8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Има два вида опаковки IMJUDO:

- 1,25 ml (общо 25 mg тремелидумаб) концентрат във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и виолетова отчупваща се алуминиева обкатка. Опаковка по 1 еднодозов флакон.
- 15 ml (общо 300 mg тремелидумаб) концентрат във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и тъмносиня отчупваща се алуминиева обкатка. Опаковка по 1 еднодозов флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на разтвора

IMJUDO се доставя като еднодозов флакон и не съдържа консерванти, трябва да се спазва асептична техника.

- Прегледайте визуално лекарствения продукт за наличие на видими частици и промяна на цвета. IMJUDO е бистър до слабо опалесцентен, безцветен до светложълт разтвор. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или се наблюдават видими частици. Не разклащайте флакона.
- Изтеглете необходимия обем от флакона(ите) IMJUDO и го прехвърлете в инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. Смесете разреждения разтвор чрез леко обръщане. Крайната концентрация на разреждения разтвор трябва да бъде между 0,1 mg/ml и 10 mg/ml. Не замразявайте и не разклащайте разтвора.
- Трябва да се внимава за осигуряване на стерилността на приготвените разтвори.
- Не въвеждайте отново игла във флакона след изтегляне на лекарствения продукт.
- Изхвърлете всяка неизползвана част, останала във флакона.

Приложение

- Прилагайте инфузионния разтвор интравенозно в продължение на 60 минути чрез интравенозна линия, съдържаща стерилен вграден филтър 0,2 или 0,22 микрона с ниско свързване с протеини.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна линия.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1713/001 25 mg флакон
EU/1/22/1713/002 300 mg флакон

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 февруари 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на IMJUDO на пазара във всяка държава членка ПРУ ще съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на образователната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата. Допълнителната мярка за свеждане на риска до минимум е насочена към повишаване на осведомеността и предоставяне на информация относно симптомите на имуносвързаните нежелани реакции.

ПРУ ще гарантира, че във всяка държава членка, в която IMJUDO се предлага на пазара, всички лекари, от които се очаква да използват IMJUDO, имат достъп до/са снабдени със следното, за да го предоставят на своите пациенти:

Карта на пациента

Основната информация в Картата на пациента включва:

- Предупреждение (на разбираем за пациента език), че може да възникнат имуносвързани нежелани реакции и че те може да бъдат сериозни
- Описание на симптомите на имуносвързаните нежелани реакции
- Напомняне, че трябва незабавно да се свържат с медицински специалист, за да обсъдят признаците и симптомите
- Място за данни за контакт с предписващия лекар
- Напомняне да се носи картата по всяко време.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMJUDO 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
тремелимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml концентрат съдържа 20 mg тремелимумаб.
Един флакон с 1,25 ml концентрат съдържа 25 mg тремелимумаб.
Един флакон с 15 ml концентрат съдържа 300 mg тремелимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, трехалоза дихидрат, динатриев едетат дихидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

25 mg/1,25 ml
300 mg/15 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1713/001 25 mg флакон
EU/1/22/1713/002 300 mg флакон

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

IMJUDO 20 mg/ml стерилен концентрат
tremelimumab
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

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

6. ДРУГО

AstraZeneca

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

IMJUDO 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор тремелимуаб (tremelimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява IMJUDO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи IMJUDO
3. Как ще Ви се приложи IMJUDO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява IMJUDO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява IMJUDO и за какво се използва

IMJUDO е противораково лекарство. То съдържа активното вещество тремелимуаб, което е вид лекарство, наречено *моноклонално антитяло*. Това лекарство е предназначено да разпознава специфично прицелно вещество в организма. IMJUDO действа, като помага на имунната Ви система да се бори с рака.

IMJUDO в комбинация с дурвалумаб се използва за лечение на вид рак на черния дроб, наречен *напреднал или неоперабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК)*. Той се използва, когато ХЦК:

- не може да се отстрани чрез операция (неоперабилен) и
- може да се е разпространил в черния дроб или в други части на тялото.

IMJUDO се използва за лечение на вид рак на белия дроб (*напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб*) при възрастни. Той ще се използва в комбинация с други противоракови лекарства (*дурвалумаб и химиотерапия*).

Тъй като IMJUDO ще се прилага в комбинация с други противоракови лекарства, е важно да прочетете и листовката на тези други лекарства. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи IMJUDO

Не трябва да Ви се прилага IMJUDO

- ако сте алергични към тремелимуаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи IMJUDO, ако:

- имате автоимунно заболяване (болест, при която имунната система на организма атакува своите собствени клетки);
- сте имали органна трансплантация;
- имате проблеми с белите дробове или дишането;
- имате чернодробни проблеми.

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи IMJUDO, ако нещо от горните може да се отнася до Вас.

Когато Ви се прилага IMJUDO, може да имате някои **сериозни нежелани реакции**.

Вашият лекар може да Ви даде други лекарства, които предотвратяват по-тежки усложнения, и да Ви помогне да намалите симптомите. Вашият лекар може да отложи следващата доза IMJUDO или да спре лечението Ви с него. **Незабавно говорете с Вашия лекар**, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

- нова или влошаваща се кашлица, задух, болка в гърдите (може да са признаци на **белодробно** възпаление)
- гадене или повръщане, намалено чувство на глад, болка в дясната част на стомаха, пожълтяване на кожата или на бялото на очите, сънливост, тъмна урина, кървене или образуване на синини по-лесно от нормалното (може да са признаци на **чернодробно** възпаление)
- диария или по-чести изхождания от обикновено, черни, катранени или лепкави изпражнения с кръв или слуз, силна болка в стомаха или чувствителност (може да са признаци на възпаление или пробив на **червата**)
- ускорена сърдечна дейност, прекомерна умора, наддаване или загуба на тегло, замаяност или припадък, косопад, усещане за студ, запек, главоболие, което не изчезва, или необичайно главоболие (може да е признак на възпаление на **жлези**, особено на щитовидната жлеза, надбъбречните жлези, хипофизата или панкреаса)
- усещане за по-голям глад или жажда от обичайното, по-често отделяне на урина от обичайното, висока кръвна захар, учестено и дълбоко дишане, обърканост, сладникав мирис на дъха, сладникав или метален вкус в устата, различна миризма на урината или потта (може да са признаци на **диабет**)
- намаляване на количеството урина, което отделяте (може да е признак на възпаление на **бъбреците**)
- обрив, сърбеж, мехури по кожата или язви по лигавицата на устата или по други лигавици (може да са признаци на възпаление на **кожата**)
- болка в гърдите, задух, неравномерен сърдечен ритъм (може да са признаци на възпаление на **сърдечния мускул**)
- болка в мускулите, слабост или бърза умора на мускулите (може да са признаци на възпаление или други проблеми с **мускулите**)
- втрисане или треперене, сърбеж или обрив, зачервяване, задух или хрипове, замаяност или повишена температура (може да са признаци на **реакции, свързани с инфузията**)
- гърчове, скованост на врата, главоболие, повишена температура, студени тръпки, повръщане, чувствителност на очите към светлина, обърканост и сънливост (може да са признаци на възпаление на **главния мозък** или на обвивката на главния и **гръбначния мозък**)
- болка, слабост и парализа на дланите, стъпалата или ръцете (може да са признаци на възпаление на **нервите**, синдром на Гилен-Баре)
- болка в ставите, подуване и/или скованост (може да са признаци на възпаление на **ставите**, имуносвързан артрит)
- зачервяване на очите, болка в очите, чувствителност към светлина и/или промени в зрението (може да са признаци и симптоми на възпаление на **окото**, увеит)
- кървене (от носа или венците) и/или синини (може да са признаци на **ниско ниво на тромбоцитите**).

Говорете с Вашия лекар незабавно, ако имате някой от горните симптоми.

Деца и юноши

IMJUDO не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като не е проучен при тези пациенти.

Други лекарства и IMJUDO

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва билкови лекарства и лекарства, получени без рецепта.

Бременност и фертилитет

Това лекарство **не се препоръчва по време на бременност**. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар. Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да използвате ефективна контрацепция, докато се лекувате с IMJUDO и най-малко 3 месеци след последната доза.

Кърмене

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако кърмите. Не е известно дали IMJUDO преминава в кърмата при хора. Може да Ви бъде препоръчано да не кърмите по време на лечението и най-малко 3 месеца след последната доза.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност IMJUDO да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. Ако обаче имате нежелани реакции, които засягат способността Ви да се концентрирате и да реагирате, трябва да бъдете внимателни, когато шофирате или работите с машини.

IMJUDO има ниско съдържание на натрий

IMJUDO съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как ще Ви се прилага IMJUDO

IMJUDO ще Ви бъде приложен в болница или в клиника под наблюдението на опитен лекар. Вашият лекар ще Ви приложи IMJUDO под формата на капково вливане във вена (инфузия) в продължение на около 1 час.

Той се прилага в комбинация с дурвалумаб при рак на черния дроб.

Препоръчителна доза

- Ако тежите 40 kg или повече, дозата е 300 mg еднократно
- Ако тежите по-малко от 40 kg, дозата ще бъде 4 mg на kg от телесното Ви тегло

Когато IMJUDO се прилага в комбинация с дурвалумаб при рак на черния дроб, първо ще Ви бъде приложен IMJUDO, след това дурвалумаб.

Той се прилага в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия при рак на белия дроб.

Препоръчителната доза:

- Ако тежите 34 kg или повече, дозата е 75 mg на всеки 3 седмици
- Ако тежите по-малко от 34 kg, дозата ще бъде 1 mg на kg от телесното Ви тегло на всеки 3 седмици

Обикновено ще Ви се приложат общо 5 дози IMJUDO. Първите 4 дози се прилагат през седмица 1, 4, 7 и 10. След това петата доза обикновено се прилага 6 седмици по-късно, в

Седмица 16. Вашият лекар ще реши точно колко дози са Ви необходими.

Когато IMJUDO се прилага в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия, първо ще Ви бъде приложен IMJUDO, след това дурвалумаб и след това химиотерапия.

Ако пропуснете насрочен час за приложение на IMJUDO

Много е важно да не пропускате доза от това лекарство. Ако пропуснете насрочен час, **веднага се обадете на Вашия лекар**, за да пренасрочи часа.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Вашето лечение, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Когато получавате IMJUDO, може да имате някои сериозни нежелани реакции. **Вижте точка 2** за подробен списък.

Говорете незабавно с Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции, които се съобщават в клинично проучване с пациенти, получавали IMJUDO в комбинация с дурвалумаб.

Следните нежелани реакции се съобщават в клинични изпитвания при пациенти, получавали IMJUDO в комбинация с дурвалумаб:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- намалена активност на щитовидната жлеза, което може да предизвика умора или наддаване на тегло
- кашлица
- диария
- болка в корема
- отклонения в чернодробните изследвания (повишена аспартат аминотрансфераза; повишена аланин аминотрансфераза)
- кожен обрив
- сърбеж
- повишена температура
- подуване на краката (периферен оток)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекции на горните дихателни пътища
- инфекция на белите дробове (пневмония)
- грипоподобно заболяване
- инфекции на зъбите и меките тъкани в устата
- повишена активност на щитовидната жлеза
- възпаление на щитовидната жлеза (тиреоидит)
- намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези, което може да предизвика умора
- възпаление на белите дробове (пневмонит)
- отклонения в изследванията на панкреатичната функция
- възпаление на червата (колит)
- възпаление на панкреаса (панкреатит)
- възпаление на черния дроб (хепатит)
- възпаление на кожата
- нощни изпотявания

- мускулна болка (миалгия)
- отклонения в изследванията на бъбречната функция (повишен креатинин в кръвта)
- болезнено уриниране (дизурия)
- реакция към инфузията на лекарството, която може да предизвика повишена температура или зачервяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- гъбична инфекция в устата
- намалена функция на хипофизната жлеза, възпаление на хипофизната жлеза
- състояние, при което мускулите стават слаби и е налице бърза умора на мускулите (миастения гравис)
- възпаление на обвивката около гръбначния и главния мозък (менингит)
- възпаление на сърцето (миокардит)
- прегракнал глас (дисфония)
- образуване на рѐбци в белодробната тъкан
- образуване на мехури по кожата
- възпаление на мускулите (миозит)
- възпаление на мускулите и кръвоносните съдове
- възпаление на бъбреците (нефрит), което може да намали количеството на урината
- възпаление на ставите (имуносвързан артрит)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- възпаление на очите (увеит)

Други нежелани реакции, които се съобщават с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- нисък брой тромбоцити с признаци на прекомерно кървене и насиняване (имунна тромбоцитопения)
- безвкусен диабет
- захарен диабет тип 1
- възпаление на нервите (синдром на Гилен-Баре)
- възпаление на мозъка (енцефалит)
- пробив на червата (чревна перфорация)

Следните нежелани реакции се съобщават в клинични изпитвания при пациенти, получавали IMJUDO в комбинация с дурвалумаб и химиотерапия, базирана на платина:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекции на горните дихателни пътища
- инфекция на белите дробове (пневмония)
- нисък брой червени кръвни клетки
- нисък брой бели кръвни клетки
- нисък брой тромбоцити
- намалена активност на щитовидната жлеза, което може да е причина за умора или наддаване на тегло
- намален апетит
- кашлица
- гадене
- диария
- повръщане
- запек
- отклонения в чернодробните изследвания (повишена аспартат аминотрансфераза; повишена аланин аминотрансфераза)
- косопад
- обрив по кожата

- сърбеж
- ставни болки (артралгия)
- усещане за умора или слабост
- повишена температура

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- грипоподобно заболяване
- гъбична инфекция в устата
- нисък брой бели кръвни клетки с признаци на повишена температура
- нисък брой червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити (панцитопения)
- повишена активност на щитовидната жлеза, което може да е причина за ускорен пулс или загуба на тегло
- намалени нива на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези, което може да предизвика умора
- намалена функция на хипофизната жлеза, възпаление на хипофизната жлеза
- възпаление на щитовидната жлеза (тиреоидит)
- възпаление на нервите, причиняващо изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка в ръцете и краката (периферна невропатия)
- възпаление на белите дробове (пневмонит)
- прегракнал глас (дисфония)
- възпаление на устата или устните
- отклонения в изследванията на панкреаса
- стомашна болка
- възпаление на червата (колит)
- възпаление на панкреаса (панкреатит)
- възпаление на черния дроб, което може да е причина за гадене или намаление на апетита (хепатит)
- мускулна болка (миалгия)
- отклонения в изследванията на бъбречната функция (повишен креатинин в кръвта)
- болезнено уриниране (дизурия)
- подуване на краката (периферен оток)
- реакция към инфузията на лекарството, която може да предизвика повишена температура или зачервяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- инфекции на зъбите и меките тъкани в устата
- нисък брой тромбоцити с признаци на прекомерно кървене и насиняване (имунна тромбоцитопения)
- безвкусен диабет
- захарен диабет тип 1
- възпаление на мозъка (енцефалит)
- възпаление на сърцето (миокардит)
- образуване на съединителна тъкан в белите дробове
- образуване на мехури по кожата
- нощни изпотявания
- възпаление на кожата
- възпаление на мускулите (миозит)
- възпаление на мускулите и кръвоносните съдове
- възпаление на бъбреците (нефрит), което може да намали количеството на урината
- възпаление на пикочния мехур (цистит). Признаците и симптомите може да включват често и/или болезнено уриниране, спешни позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема
- възпаление на окото (увеит)
- възпаление на ставите (имуносвързан артрит)

Други нежелани реакции, които се съобщават с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- заболяване, при което мускулите отслабват и бързо настъпва умора на мускулите (миастения гравис)
- възпаление на нервите (синдром на Гилен-Баре)
- възпаление на обвивката около гръбначния и главния мозък (менингит)
- пробив на червата (чревна перфорация)

Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите някоя от гореизброените нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, **уведомете Вашия лекар**. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява IMJUDO

IMJUDO ще Ви се приложи в болница или в клиника и медицинският специалист ще отговаря за съхранението му.

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C-8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако е мътно, с променен цвят или съдържа видими частици.

Не съхранявайте неизползваната част от инфузионния разтвор за повторна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа IMJUDO

Активното вещество е тремелимуаб.

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg тремелимуаб.

Всеки флакон съдържа 300 mg тремелимуаб в 15 ml концентрат или 25 mg тремелимуаб в 1,25 ml концентрат.

Другите съставки са: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, трехалоза дихидрат, дунатриев едетат дихидрат (вижте точка 2 „IMJUDO има ниско съдържание на натрий“), полисорбат 80, вода за инжекции.

Как изглежда IMJUDO и какво съдържа опаковката

IMJUDO концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е бистър до слабо опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор без консерванти и видими частици.

Доставя се в опаковки, съдържащи 1 стъклен флакон с 1,25 ml концентрат или 1 стъклен флакон с 15 ml концентрат.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Подготовка и прилагане на инфузията:

- Преди приложението парентералните лекарствени продукти трябва да се прегледат визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Концентратът е бистър до слабо опалесцентен, безцветен до светложълт разтвор без видими частици. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или се наблюдават видими частици.
- Не разклащайте флакона
- Изтеглете необходимия обем концентрат от флакона(ите) и го прехвърлете в инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, за да пригответе разреден разтвор с крайна концентрация, варираща от 0,1 mg/ml до 10 mg/ml. Смесете разредения разтвор чрез леко обръщане.
- Използвайте лекарствения продукт веднага след разреждането. Разреденият разтвор не трябва да се замразява. Ако не се употреби незабавно, общото време от пробиването на флакона до започване на приложението не трябва да надхвърля 24 часа при 2 °C до 8 °C или 12 часа при стайна температура (до 25 °C). Ако се постави в хладилник, интравенозният сак трябва да достигне стайна температура преди употреба. Прилагайте

инфузионния разтвор интравенозно в продължение на 1 час като използвате стерилен вграден филтър 0,2 или 0,22 микрона с ниско свързване с протеини.

- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна линия.
- IMJUDO е единична доза. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА
НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за тремелимуаб, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни от клинични изпитвания, литературата, спонтанни съобщения и с оглед на правдоподобен механизъм на действие PRAC счита, че причинно-следствена връзка между тремелимуаб в комбинация с дурвалумаб и „увеит“ и „артрит“ най-малко е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи тремелимуаб, трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения на PRAC и основанията за препоръката.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за тремелимуаб CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) тремелимуаб, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.