

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IMJUDO 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg tremelimumabu.
Jedna injekční lahvička s 1,25 ml koncentrátu obsahuje 25 mg tremelimumabu.
Jedna injekční lahvička s 15 ml koncentrátu obsahuje 300 mg tremelimumabu.

Tremelimumab je lidská monoklonální protilátka imunoglobulin G2 IgG2a anti-CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytární antigen-4) produkovaná v myších myelomových buňkách technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok, bez viditelných částic nebo prakticky bez viditelných částic. Roztok má pH přibližně 5,5 a osmolalitu přibližně 285 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek IMJUDO je v kombinaci s durvalumabem indikován jako první linie léčby dospělých s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC).

Přípravek IMJUDO je v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny indikován k léčbě v první linii u dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez senzibilizujících mutací EGFR nebo pozitivních mutací ALK.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a sledovat lékař, který má zkušenosti s léčbou onkologických onemocnění.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku IMJUDO je uvedena v tabulce 1. Přípravek IMJUDO se podává jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny.

Tabulka 1: Doporučená dávka přípravku IMJUDO

| Indikace | Doporučená dávka přípravku IMJUDO | Trvání léčby |
|------------------------------------|--|---|
| Pokročilý nebo neresekovatelný HCC | Přípravek IMJUDO v dávce 300 mg ^a jako jedna dávka podaná v kombinaci s 1500 mg durvalumabu ^a 1. den 1. cyklu, | Do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity |

| | | |
|---------------------|---|---|
| | následně monoterapie durvalumabem každé 4 týdny | |
| Metastazující NSCLC | <p><u>Během chemoterapie na bázi platiny:</u> 75 mg^b v kombinaci s durvalumabem v dávce 1500 mg^c a chemoterapií na bázi platiny^d každé 3 týdny (21 dní) ve 4 cyklech (12 týdnů).</p> <p><u>Po chemoterapii na bázi platiny:</u> Durvalumab v dávce 1500 mg^d každé 4 týdny a udržovací terapie pemetrexedem založená na histologii^{d,e} každé 4 týdny.</p> <p>Pátá dávka přípravku IMJUDO 75 mg^{f,g} má být podána v 16. týdnu souběžně s 6. dávkou durvalumabu.</p> | Maximálně 5 dávek. Pacienti mohou dostat méně než pět dávek přípravku IMJUDO v kombinaci s durvalumabem v dávce 1500 mg a chemoterapií na bázi platiny, pokud dojde k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě. |

^a Přípravek IMJUDO: pacienti s HCC s tělesnou hmotností 40 kg nebo nižší musí dostat dávky odvozené od tělesné hmotnosti, což odpovídá přípravku IMJUDO v dávce 4 mg/kg, dokud není tělesná hmotnost vyšší než 40 kg.

Durvalumab: pacienti s tělesnou hmotností 30 kg nebo nižší musí dostávat dávky odvozené od tělesné hmotnosti, což odpovídá durvalumabu v dávce 20 mg/kg, dokud není tělesná hmotnost vyšší než 30 kg.

^b Přípravek IMJUDO: pacienti s metastazujícím NSCLC s tělesnou hmotností 34 kg nebo nižší musí dostat dávky odvozené od tělesné hmotnosti, což odpovídá přípravku IMJUDO v dávce 1 mg/kg, dokud není tělesná hmotnost vyšší než 34 kg.

Durvalumab: pacienti s tělesnou hmotností 30 kg nebo nižší musí dostávat dávky odvozené od tělesné hmotnosti, což odpovídá durvalumabu v dávce 20 mg/kg, dokud není tělesná hmotnost vyšší než 30 kg.

^c Jestliže je přípravek IMJUDO podáván v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny, informace o dávkování naleznete v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro durvalumab.

^d Jestliže je přípravek IMJUDO podáván v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny, informace o dávkování naleznete v SmPC nab-paklitaxelu, gemcitabinu, pemetrexedu a karboplatiny nebo cisplatinu.

^e Ke zvážení je udržovací dávka pemetrexedu u pacientů s neskvamózními tumory, kteří byli léčeni pemetrexedem a karboplatinou/cisplatinou během léčby chemoterapií na bázi platiny.

^f V případě odložení dávky lze po 16. týdnu podat pátou dávku přípravku IMJUDO spolu s durvalumabem.

^g Pokud pacienti dostávají méně než 4 cykly chemoterapie na bázi platiny, zbývající cykly přípravku IMJUDO (až celkem 5) mají být podány spolu s durvalumabem během fáze po chemoterapii na bázi platiny.

Zvýšení nebo snížení dávky se během léčby přípravkem IMJUDO v kombinaci s durvalumabem nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být nutné pozdržení dávky nebo přerušování léčby.

Doporučení pro léčbu imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou popsána v tabulce 2 (viz bod 4.4). Také viz SmPC pro durvalumab.

Tabulka 2. Úprava léčby a doporučení pro léčbu přípravkem IMJUDO v kombinaci s durvalumabem

| Nežádoucí účinek | Závažnost ^a | Úprava léčby | Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak ^b |
|--|------------------------|------------------------------|--|
| Imunitně podmíněná pneumonitida/intersticiální plicní onemocnění | Stupeň 2 | Pozdržení dávky ^c | Zahájení léčby prednisonem v dávce 1 až |

| Nežádoucí účinek | Závažnost ^a | Úprava léčby | Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak ^b |
|--|--|--|---|
| | Stupeň 3 nebo 4 | Trvalé ukončení | 2 mg/kg/den nebo ekvivalentním přípravkem a následné postupné snižování dávky |
| Imunitně podmíněná hepatitida | ALT nebo AST > 3 - ≤ 5 x ULN nebo celkový bilirubin > 1,5 - ≤ 3 x ULN | Pozdržení dávky ^c | Zahájení léčby prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg/den nebo ekvivalentním přípravkem a následné postupné snižování dávky |
| | ALT nebo AST > 5 - ≤ 10 x ULN | Pozdržení durvalumabu a trvalé ukončení léčby přípravkem IMJUDO (kde je to vhodné) | |
| | Souběžné ALT nebo AST > 3 x ULN a celkový bilirubin > 2 x ULN ^d | Trvalé ukončení | |
| | ALT nebo AST > 10 x ULN nebo celkový bilirubin > 3 x ULN | | |
| Imunitně podmíněná hepatitida u HCC (nebo sekundární nádorové postižení jater s abnormálními výchozími hodnotami) ^e | ALT nebo AST > 2,5 - ≤ 5 x BLV a ≤ 20 x ULN | Pozdržení dávky ^c | Zahájení léčby prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg/den nebo ekvivalentním přípravkem a následné postupné snižování dávky |
| | ALT nebo AST > 5 - 7 x BLV a ≤ 20 x ULN nebo souběžné ALT nebo AST 2,5 - 5 x BLV a ≤ 20 x ULN a celkový bilirubin > 1,5 - < 2 x ULN ^d | Pozdržení durvalumabu a trvalé ukončení léčby přípravkem IMJUDO (kde je to vhodné) | |
| | ALT nebo AST > 7 x BLV nebo > 20 x ULN podle toho, co nastane dříve, nebo bilirubin > 3 x ULN | Trvalé ukončení | |
| Imunitně podmíněná kolitida nebo průjem | Stupeň 2 | Pozdržení dávky ^c | Zahájení léčby prednisonem v dávce 1 až |

| Nežádoucí účinek | Závažnost^a | Úprava léčby | Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak^b |
|---|---|---|--|
| | Stupeň 3 nebo 4 | Trvalé ukončení | 2 mg/kg/den nebo ekvivalentním přípravkem a následné postupné snižování dávky |
| Perforace střeva | JAKÝKOLI stupeň | Trvalé ukončení | Při podezření na perforaci střeva stav okamžitě konzultujte s chirurgem |
| Imunitně podmíněná hypertyreóza, tyroiditida | Stupeň 2 - 4 | Pozdržení dávky do klinické stabilizace | Symptomatická léčba |
| Imunitně podmíněná hypotyreóza | Stupeň 2 - 4 | Beze změny | Zahájení náhrady hormonů štítné žlázy podle klinického stavu |
| Imunitně podmíněná insuficience nadledvin nebo hypofyzitida/hypopituitarismus | Stupeň 2 - 4 | Pozdržení dávky do klinické stabilizace | Zahájení léčby prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg/den nebo ekvivalentním přípravkem a následné postupné snižování dávky a hormonální substituce podle klinického stavu |
| Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu | Stupeň 2 - 4 | Beze změny | Zahájení léčby inzulínem podle klinického stavu |
| Imunitně podmíněná nefritida | Stupeň 2 s kreatininem v séru > 1,5 - 3 x (ULN nebo výchozí hodnota) | Pozdržení dávky ^c | Zahájení léčby prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg/den nebo ekvivalentním přípravkem a následné postupné snižování dávky |
| | Stupeň 3 s kreatininem v séru > 3 x výchozí hodnota nebo > 3 - 6 x ULN; Stupeň 4 s kreatininem v séru > 6 x ULN | Trvalé ukončení | |

| Nežádoucí účinek | Závažnost^a | Úprava léčby | Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak^b |
|---|--|---|---|
| Imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) | Stupeň 2 po dobu > 1 týden nebo stupeň 3 | Pozdržení dávky ^c | Zahájení léčby prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg/den nebo ekvivalentním přípravkem a následné postupné snižování dávky |
| | Stupeň 4 | Trvalé ukončení | |
| Imunitně podmíněná myokarditida | Stupeň 2 - 4 | Trvalé ukončení | Zahájení léčby prednisonem v dávce 2 až 4 mg/kg/den nebo ekvivalentním přípravkem a následné postupné snižování dávky ^f |
| Imunitně podmíněná myozitida/polymyozitida | Stupeň 2 nebo 3 | Pozdržení dávky ^{c,g} | Zahájení léčby prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg/den nebo ekvivalentním přípravkem a následné postupné snižování dávky |
| | Stupeň 4 | Trvalé ukončení | |
| Reakce související s podáním infuze | Stupeň 1 nebo 2 | Přerušeni nebo zpomalení rychlosti infuze | Zvážit premedikaci k profylaxi reakcí souvisejících s podáním infuze |
| | Stupeň 3 nebo 4 | Trvalé ukončení | Závažné reakce související s podáním infuze řešit podle standardu zdravotnického zařízení, příslušných doporučení pro klinickou praxi a/nebo doporučení odborné společnosti |

| Nežádoucí účinek | Závažnost ^a | Úprava léčby | Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak ^b |
|--|------------------------|------------------------------|---|
| Imunitně podmíněná myasthenia gravis | Stupeň 2 - 4 | Trvalé ukončení | Zahájení léčby prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg/den nebo ekvivalentním přípravkem a následné postupné snižování dávky |
| Imunitně podmíněná meningitida | Stupeň 2 | Pozdržení dávky ^c | Zahájení léčby prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg/den nebo ekvivalentním přípravkem a následné postupné snižování dávky |
| | Stupeň 3 - 4 | Trvalé ukončení | |
| Imunitně podmíněná encefalitida | Stupeň 3 - 4 | Trvalé ukončení | Zahájení léčby prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg/den nebo ekvivalentním přípravkem a následné postupné snižování dávky |
| Imunitně podmíněný Guillainův-Barrého syndrom | Stupeň 2 - 4 | Trvalé ukončení | Zahájení léčby prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg/den nebo ekvivalentním přípravkem a následné postupné snižování dávky |
| Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky ^h | Stupeň 2 nebo 3 | Pozdržení dávky ^c | Zahájení léčby prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg/den nebo ekvivalentním přípravkem a následné |
| | Stupeň 4 | Trvalé ukončení | |

| Nežádoucí účinek | Závažnost ^a | Úprava léčby | Léčba kortikosteroidy, pokud není uvedeno jinak ^b |
|---------------------------------------|------------------------|---|--|
| | | | postupné snižování dávky |
| Neimunitně podmíněné nežádoucí účinky | Stupeň 2 a 3 | Pozdržení dávky, dokud nenastane ≤ stupeň 1 nebo návrat k výchozím hodnotám | |
| | Stupeň 4 | Trvalé ukončení ⁱ | |

^a Terminologická kritéria hodnocení nežádoucích účinků (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) verze 4.03; ALT: alaninaminotransferáza; AST: aspartátaminotransferáza; ULN: horní hranice normálu.

^b Po zlepšení na ≤ 1. stupeň má být zahájeno postupné snižování kortikoidů, ve kterém se pokračuje po dobu nejméně 1 měsíce. Pokud dojde ke zhoršení nebo se stav nebude zlepšovat, zvažte zvýšení dávky kortikoidů a/nebo použití dalších systémových imunosupresiv.

^c Po pozdržení dávky lze přípravek IMJUDO a/nebo durvalumab obnovit během 12 týdnů, pokud došlo k zlepšení nežádoucích účinků na ≤ 1. stupeň a dávka kortikoidů byla snížena na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně. Přípravek IMJUDO a durvalumab mají být trvale ukončeny z důvodu opakujících se nežádoucích účinků 3. stupně, podle potřeby.

^d U pacientů s alternativní příčinou postupujte podle doporučení pro zvýšení AST nebo ALT bez současného zvýšení bilirubinu.

^e Pokud jsou výchozí hodnoty AST a ALT nižší nebo rovné ULN u pacientů s postižením jater, pozdržte nebo trvale ukončete podávání durvalumabu na základě doporučení pro léčbu hepatitidy bez postižení jater.

^f Pokud nedojde ke zlepšení v průběhu 2 až 3 dní i přes léčbu kortikoidy, má být ihned zahájena další imunosupresivní léčba. Po úpravě stavu (stupeň 0) se má zahájit postupné snižování kortikosteroidů, ve kterém se pokračuje po dobu nejméně 1 měsíce.

^g Trvale ukončete léčbu přípravkem IMJUDO a durvalumabem, pokud nedojde k odeznění nežádoucích účinků na ≤ 1. stupeň během 30 dní nebo pokud se objeví známky respirační nedostatečnosti.

^h Zahnuje imunitní trombocytopenii, pankreatitidu, neinfekční cystitidu, imunitně podmíněnou artritidu a uveitidu.

ⁱ S výjimkou laboratorních abnormalit 4. stupně, u kterých má být rozhodnutí ukončit léčbu založeno na doprovodných klinických známkách/příznacích a klinickém posouzení.

U podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky je třeba provést adekvátní vyhodnocení k potvrzení příčin nebo vyloučení alternativních příčin.

Zvláštní populace

Starší populace

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). Údaje o pacientech ve věku 75 let nebo starších s metastazujícím NSCLC jsou omezené (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není doporučena úprava dávkování přípravku IMJUDO. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezené, aby bylo možno vyvodit závěry o této populaci (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování přípravku IMJUDO. Přípravek IMJUDO nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater studován (viz bod 5.2).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku IMJUDO u dětí a dospívajících do 18 let nebyla s ohledem na HCC a NSCLC stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. Mimo schválené indikace byl přípravek IMJUDO v kombinaci s durvalumabem studován u dětí ve věku 1 až 17 let s neuroblastomem, solidním

nádorem a sarkomem, ale výsledky studie neumožnily dospět k závěru, že přínosy takového použití přípravku převažují nad riziky. Aktuálně dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Přípravek IMJUDO je určen k intravenóznímu podání, podává se jako intravenózní infuze po naředění po dobu 1 hodiny (viz bod 6.6).

Pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Přípravek IMJUDO v kombinaci s durvalumabem

Pokud se přípravek IMJUDO podává v kombinaci s durvalumabem, podávejte přípravek IMJUDO jako samostatnou intravenózní infuzi před podáním durvalumabu ve stejný den. Informace o podávání durvalumabu naleznete v příslušném SmPC.

Přípravek IMJUDO v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny

Pokud se přípravek IMJUDO podává v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny, podává se v den určený k podání dávky nejprve přípravek IMJUDO, poté durvalumab a poté chemoterapie na bázi platiny.

Pokud se přípravek IMJUDO podává jako pátá dávka v kombinaci s durvalumabem a udržovací léčbou pemetrexedem v 16. týdnu, podá se v den určený k podání dávky nejprve přípravek IMJUDO, poté durvalumab a poté udržovací léčba pemetrexedem.

Přípravek IMJUDO, durvalumab a chemoterapie na bázi platiny se podávají jako samostatné intravenózní infuze. Přípravek IMJUDO a durvalumab se podávají po dobu 1 hodiny. Informace o podávání chemoterapie na bázi platiny naleznete v příslušných SmPC. Informace o podávání pemetrexedu naleznete v příslušném SmPC. Pro každou infuzi mají být použity samostatné infuzní vaky a filtry.

Během 1. cyklu má po přípravku IMJUDO následovat podání durvalumabu, které je třeba zahájit přibližně 1 hodinu (maximálně 2 hodiny) po ukončení infuze přípravku IMJUDO. Infuze chemoterapie na bázi platiny má začít přibližně 1 hodinu (maximálně 2 hodiny) po ukončení infuze durvalumabu. Pokud se během 1. cyklu nevyskytnou žádné klinicky významné potíže, mohou být podle uvážení lékaře následující cykly durvalumabu podány bezprostředně po přípravku IMJUDO a doba mezi koncem infuze durvalumabu a začátkem chemoterapie může být zkrácena na 30 minut.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění, definované jako vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky pneumonitidy.

Podezření na pneumonitidu má být potvrzeno radiograficky, mají být vyloučeny jiné infekční a s nemocí související příčiny a léčba má být vedena podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná hepatitida

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná hepatitida, definovaná jako vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). Před zahájením léčby a před každým dalším podáním infuze sledujte hladinu alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Je třeba zvážit další sledování na základě klinického hodnocení. Imunitně podmíněná hepatitida má být léčena podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná kolitida

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná kolitida nebo průjem, definovaná jako vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). U pacientů používajících tremelimumab v kombinaci s durvalumabem byla hlášena perforace střeva a perforace tlustého střeva. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy/průjmu a střevní perforace a léčit je podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyroiditida

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyroiditida. Hypotyreóza může následovat po hypertyreóze (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány abnormální funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně v jejím průběhu a dle potřeby na základě klinického zhodnocení. Imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyroiditida mají být léčeny podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná insuficience nadledvin

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná nedostatečnost nadledvin (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky nedostatečnosti nadledvin. Pacienti se symptomatickou nedostatečností nadledvin mají být léčeni podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytl imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu, který se může nejprve projevit jako diabetická ketoacidóza, která může být fatální, pokud není zjištěna včas (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky onemocnění diabetes mellitus 1. typu. U symptomatického onemocnění diabetes mellitus 1. typu mají být pacienti léčeni podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná hypofyzitida nebo hypopituitarismus (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky hypofyzitidy nebo hypopituitarismu. U symptomatické hypofyzitidy nebo hypopituitarismu mají být pacienti léčeni podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná nefritida

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná nefritida, definovaná jako vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). U pacientů je třeba před léčbou a pravidelně během ní sledovat abnormální funkce ledvin a léčit je podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná vyrážka

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu), definovaná jako vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny (viz bod 4.8). U pacientů léčených inhibitory PD-1 a CTLA-4 byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy a léčit je podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná myokarditida

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná myokarditida, která může být fatální (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné myokarditidy a léčit je podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná pankreatitida

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií se vyskytla imunitně podmíněná pankreatitida (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné pankreatitidy a léčit je podle doporučení v bodě 4.2.

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Vzhledem k mechanismu účinku tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem se mohou objevit další možné imunitně podmíněné nežádoucí účinky. U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem nebo v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií byly pozorovány následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky: myasthenia gravis, myozitida, polymyozitida, meningitida, encefalitida, Guillainův-Barrého syndrom, imunitní trombocytopenie, neinfekční cystitida, imunitně podmíněná artritida a uveitida (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky a léčit je podle doporučení v bodě 4.2.

Reakce související s podáním infuze

U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním infuze. U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem byly hlášeny závažné nežádoucí účinky související s podáním infuze (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky související s podáním infuze je třeba léčit podle doporučení v bodě 4.2.

Opatření týkající se konkrétních onemocnění

Metastazující NSCLC

U starších pacientů (≥ 75 let) léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny jsou k dispozici omezené údaje (viz body 4.8 a 5.1). Doporučuje se pečlivě zvážit potenciální přínos/riziko tohoto režimu na individuálním základě.

Pacienti vyloučení z klinických studií

Pokročilý nebo neresekovatelný HCC

Do klinických studií nebyli zařazeni pacienti s následujícími stavy: Child-Pugh skóre B nebo C, trombóza hlavní portální žíly, transplantace jater, nekontrovaná hypertenze, mozkové metastázy v anamnéze nebo v současnosti, komprese míchy, souběžná infekce virovou hepatitidou B a hepatitidou C, stávající nebo předchozí dokumentované gastrointestinální (GI) krvácení během 12 měsíců, ascites vyžadující nefarmakologickou intervenci během 6 měsíců, jaterní encefalopatie během 12 měsíců před zahájením léčby, stávající nebo předchozí dokumentované autoimunitní nebo zánětlivé onemocnění. Pokud nejsou údaje dostupné, je třeba tremelimumab v těchto populacích používat s opatrností a po pečlivém zvážení potenciálního přínosu/rizika u každého pacienta.

Metastazující NSCLC

Následující pacienti nebyli zařazeni do klinických studií: stávající nebo dříve dokumentované autoimunitní onemocnění; stávající a/nebo neléčené mozkové metastázy; anamnéza imunodeficiencie; podání systémové imunosuprese během 14 dní před zahájením léčby tremelimumabem nebo durvalumabem, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (< 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku); nekontrované interkurentní onemocnění; aktivní tuberkulóza nebo hepatitida B nebo C nebo infekce HIV nebo pacienti, kterým byla podána živá oslabená vakcína během 30 dní před nebo po zahájení léčby tremelimumabem nebo durvalumabem. Vzhledem k nedostatku údajů má být tremelimumab u těchto populací používán s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního přínosu/rizika na individuálním základě.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv před zahájením léčby tremelimumabem, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentního přípravku), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti tremelimumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby tremelimumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

U tremelimumabu nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické (PK) studie lékových interakcí. Protože primární eliminační cesty tremelimumabu jsou katabolismus proteinů v retikuloendoteliálním systému nebo přeměny v cílových buňkách, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Farmakokinetické lékové interakce mezi tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny byly hodnoceny ve studii POSEIDON a neprokázaly žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi tremelimumabem, durvalumabem, nab-paclitaxelem, gemcitabinem, pemetrexedem, karboplatinou nebo cisplatinou v souběžné léčbě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají během léčby tremelimumabem a po dobu nejméně 3 měsíců po poslední dávce tremelimumabu používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití tremelimumabu u těhotných žen. Na základě mechanismu účinku a placentárního přenosu lidského IgG2 má tremelimumab potenciál ovlivnit udržení těhotenství a může způsobit poškození plodu, je-li podáván těhotné ženě. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek IMJUDO se

nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci během léčby a po dobu nejméně 3 měsíců po poslední dávce.

Kojení

Neexistují žádné informace týkající se přítomnosti tremelimumabu v lidském mateřském mléce, absorpce a účinků na kojené dítě nebo účinků na produkci mléka. Je známo, že lidský IgG2 je vylučován do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Kojení má být přerušeno během léčby přípravkem IMJUDO a alespoň 3 měsíce po poslední dávce.

Fertilita

Neexistují žádné údaje o potenciálních účincích tremelimumabu na fertilitu u člověka nebo zvířat. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání však byla pozorována infiltrace mononukleárními buňkami do prostaty a dělohy (viz bod 5.3). Klinický význam těchto nálezů pro fertilitu není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tremelimumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Přípravek IMJUDO v kombinaci s durvalumabem

Bezpečnost 300 mg tremelimumabu jako jednorázové dávky podávané v kombinaci s durvalumabem je založena na souhrnných údajích 462 pacientů s HCC (HCC skupina) ve studii HIMALAYA a další studie u pacientů s HCC, Studie 22. Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky byly vyrážka (32,5 %), svědění (25,5 %), průjem (25,3 %), bolest břicha (19,7 %), zvýšení AST (18,0 %), pyrexie (13,9 %), hypotyreóza (13,0 %), kašel/produktivní kašel (10,8 %) a periferní edém (10,4 %) (viz tabulka 3).

Nejčastějšími (> 3 %) vážnými nežádoucími účinky (\geq stupně 3) byly zvýšení aspartátaminotransferázy/ zvýšení alaninaminotransferázy (8,9 %), zvýšení lipázy (7,1 %), zvýšení amylázy (4,3 %) a průjem (3,9 %).

Nejčastějšími (> 2 %) závažnými nežádoucími účinky byly kolitida (2,6 %), průjem (2,4 %) a pneumonie (2,2 %).

Léčba byla ve studii ukončena kvůli nežádoucím účinkům u 6,5 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byla hepatitida (1,5 %) a zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (1,3 %).

Přípravek IMJUDO v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií

Bezpečnost tremelimumabu podávaného v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií je založena na údajích od 330 pacientů s metastazujícím NSCLC. Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky byly anémie (49,7 %), nauzea (41,5 %), neutropenie (41,2 %), únava (36,1 %), snížená chuť k jídlu (28,2 %), vyrážka (25,8 %), trombocytopenie (24,5 %), průjem (21,5 %), leukopenie (19,4 %), zácpa (19,1 %), zvracení (18,2 %), zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (17,6 %), pyrexie (16,1 %), infekce horních cest dýchacích (15,5 %), pneumonie (14,8 %) hypotyreóza (13,3 %), artralgie (12,4 %), kašel/produktivní kašel (12,1 %) a pruritus (10,9 %).

Nejčastější (> 3 %) závažné nežádoucí účinky (NCI CTCAE stupeň \geq 3) byly neutropenie (23,9 %), anémie (20,6 %), pneumonie (9,4 %), trombocytopenie (8,2 %), leukopenie (5,5 %), únava (5,2 %), zvýšení lipázy (3,9 %) a zvýšení amylázy (3,6 %).

Nejčastější (> 2 %) závažné nežádoucí účinky byly pneumonie (11,5 %), anémie (5,5 %), trombocytopenie (3 %), kolitida (2,4 %), průjem (2,4 %), pyrexie (2,4 %) a febrilní neutropenie (2,1 %).

Léčba tremelimumabem byla ukončena kvůli nežádoucím účinkům u 4,5 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly pneumonie (1,2 %) a kolitida (0,9 %).

Léčba tremelimumabem byla přerušena kvůli nežádoucím účinkům u 40,6 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušování podávání byly neutropenie (13,6 %), trombocytopenie (5,8 %), leukopenie (4,5 %), průjem (3,0 %), pneumonie (2,7 %), zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy (2,4 %), únava (2,4 %), zvýšená lipáza (2,4 %), kolitida (2,1 %), hepatitida (2,1 %) a vyrážka (2,1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 3 uvádí výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených tremelimumabem 300 mg v kombinaci s durvalumabem v souhrnném souboru 462 pacientů s HCC a přípravkem IMJUDO v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny ve studii POSEIDON, ve které 330 pacientů dostávalo tremelimumab. Ve studii POSEIDON byli pacienti vystaveni tremelimumabu během mediánu 20 týdnů.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající frekvencí. Odpovídající kategorie frekvencí pro každý nežádoucí účinek jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky u pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem

| | Tremelimumab 75 mg v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny | | | Tremelimumab 300 mg v kombinaci s durvalumabem | | |
|--|--|------|----------------|--|------|----------------|
| | Jakýkoliv stupeň (%) | | Stupeň 3-4 (%) | Jakýkoliv stupeň (%) | | Stupeň 3-4 (%) |
| Infekce a infestace | | | | | | |
| Infekce horních cest dýchacích ^a | Velmi časté | 15,5 | 0,6 | Časté | 8,4 | 0 |
| Pneumonie ^b | Velmi časté | 14,8 | 7,3 | Časté | 4,3 | 1,3 |
| Chřipka | Časté | 3,3 | 0 | Časté | 2,2 | 0 |
| Orální kandidóza | Časté | 2,4 | 0,3 | Méně časté | 0,6 | 0 |
| Infekce zubů a měkkých tkání ústní dutiny ^c | Méně časté | 0,6 | 0,3 | Časté | 1,3 | 0 |
| Poruchy krve a lymfatického systému | | | | | | |
| Anémie ^d | Velmi časté | 49,7 | 20,6 | | | |
| Neutropenie ^{d,e} | Velmi časté | 41,2 | 23,9 | | | |
| Trombocytopenie ^{d,f} | Velmi časté | 24,5 | 8,2 | | | |
| Leukopenie ^{d,g} | Velmi časté | 19,4 | 5,5 | | | |
| Febrilní neutropenie ^d | Časté | 3,0 | 2,1 | | | |
| Pancytopenie ^d | Časté | 1,8 | 0,6 | | | |
| Imunitní trombocytopenie | Méně časté | 0,3 | 0 | Méně časté ^h | 0,3 | 0 |
| Endocrine disorders | | | | | | |
| Hypotyreóza ⁱ | Velmi časté | 13,3 | 0 | Velmi časté | 13,0 | 0 |
| Hypertyreóza ^j | Časté | 6,7 | 0 | Časté | 9,5 | 0,2 |
| Adrenální insuficience | Časté | 2,1 | 0,6 | Časté | 1,3 | 0,2 |
| Hypopituitarismus/ Hypofyzitida | Časté | 1,5 | 0,3 | Méně časté | 0,9 | 0 |

| | Tremelimumab 75 mg v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny | | | Tremelimumab 300 mg v kombinaci s durvalumabem | | |
|--|--|------|----------------|--|------|----------------|
| | Jakýkoliv stupeň (%) | | Stupeň 3-4 (%) | Jakýkoliv stupeň (%) | | Stupeň 3-4 (%) |
| Tyreoiditida ^k | Časté | 1,2 | 0 | Časté | 1,7 | 0 |
| Diabetes insipidus | Méně časté | 0,3 | 0,3 | Vzácné ^l | <0,1 | 0 |
| Diabetes mellitus 1. typu | Méně časté | 0,3 | 0,3 | Méně časté ^l | 0,3 | <0,1 |
| Poruchy oka | | | | | | |
| Uveitida | Méně časté | 0,3 | 0 | Vzácné ^l | <0,1 | 0 |
| Poruchy metabolismu a výživy | | | | | | |
| Snížená chuť k jídlu ^d | Velmi časté | 28,2 | 1,5 | | | |
| Poruchy nervového systému | | | | | | |
| Periferní neuropatie ^{d,m} | Časté | 6,4 | 0 | | | |
| Encefalitida ⁿ | Méně časté | 0,6 | 0,6 | Vzácné ^l | <0,1 | 0 |
| Myasthenia gravis | Vzácné ^o | <0,1 | <0,1 | Méně časté | 0,4 | 0 |
| Guillainův-Barrého syndrom | Vzácné ^p | <0,1 | 0 | Vzácné ^p | <0,1 | 0 |
| Meningitida | Vzácné ^o | 0,1 | 0 | Méně časté | 0,2 | 0,2 |
| Srdeční poruchy | | | | | | |
| Myokarditida ^q | Méně časté | 0,3 | 0 | Méně časté | 0,4 | 0 |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | | | | | |
| Kašel/produktivní kašel | Velmi časté | 12,1 | 0 | Velmi časté | 10,8 | 0,2 |
| Pneumonitida ^r | Časté | 4,2 | 1,2 | Časté | 2,4 | 0,2 |
| Dysfonie | Časté | 2,4 | 0 | Méně časté | 0,9 | 0 |
| Intersticiální plicní onemocnění | Méně časté | 0,6 | 0 | Méně časté | 0,2 | 0 |
| Gastrointestinální poruchy | | | | | | |
| Nauzea ^d | Velmi časté | 41,5 | 1,8 | | | |
| Průjem | Velmi časté | 21,5 | 1,5 | Velmi časté | 25,3 | 3,9 |
| Zácpa ^d | Velmi časté | 19,1 | 0 | | | |
| Zvracení ^d | Velmi časté | 18,2 | 1,2 | | | |
| Stomatitida ^{d,s} | Časté | 9,7 | 0 | | | |
| Zvýšení amylázy | Časté ^o | 8,5 | 3,6 | Časté | 8,9 | 4,3 |
| Bolest břicha ^t | Časté | 7,3 | 0 | Velmi časté | 19,7 | 2,2 |
| Zvýšení lipázy | Časté ^o | 6,4 | 3,9 | Časté | 10,0 | 7,1 |
| Kolitida ^u | Časté | 5,5 | 2,1 | Časté | 3,5 | 2,6 |
| Pankreatitida ^v | Časté | 2,1 | 0,3 | Časté | 1,3 | 0,6 |
| Perforace střev | Vzácné ^p | <0,1 | <0,1 | Vzácné ^p | <0,1 | <0,1 |
| Perforace tlustého střeva | Méně časté ^p | 0,1 | <0,1 | Méně časté ^p | 0,1 | <0,1 |
| Poruchy jater a žlučových cest | | | | | | |
| Zvýšení aspartátaminotransferázy/zvýšení alaninaminotransferázy ^w | Velmi časté | 17,6 | 2,1 | Velmi časté | 18,0 | 8,9 |
| Hepatitida ^x | Časté | 3,9 | 0,9 | Časté | 5,0 | 1,7 |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | | | | | |
| Alopecie ^d | Velmi časté | 10,0 | 0 | | | |
| Vyrážka ^y | Velmi časté | 25,8 | 1,5 | Velmi časté | 32,5 | 3,0 |
| Pruritus | Velmi časté | 10,9 | 0 | Velmi časté | 25,5 | 0 |
| Dermatitida ^z | Méně časté | 0,6 | 0 | Časté | 1,3 | 0 |
| Noční pocení | Méně časté | 0,6 | 0 | Časté | 1,3 | 0 |
| Pemfigoid | Méně časté | 0,3 | 0,3 | Méně časté | 0,2 | 0 |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | | | | | | |
| Artralgie | Velmi časté | 12,4 | 0,3 | | | |
| Myalgie | Časté | 4,2 | 0 | Časté | 3,5 | 0,2 |
| Myositida | Méně časté | 0,3 | 0,3 | Méně časté | 0,6 | 0,2 |
| Polymyositida | Méně časté | 0,3 | 0,3 | Méně časté | 0,2 | 0,2 |

| | Tremelimumab 75 mg v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny | | | Tremelimumab 300 mg v kombinaci s durvalumabem | | |
|---|--|------|----------------|--|------|----------------|
| | Jakýkoliv stupeň (%) | | Stupeň 3-4 (%) | Jakýkoliv stupeň (%) | | Stupeň 3-4 (%) |
| Imunitně podmíněná artritida | Méně časté ^o | 0,2 | 0 | Méně časté | 0,6 | 0 |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | | | | |
| Zvýšení kreatininu v krvi | Časté | 6,4 | 0,3 | Časté | 4,5 | 0,4 |
| Dysurie | Časté | 1,5 | 0 | Časté | 1,5 | 0 |
| Nefritida ^{aa} | Méně časté | 0,6 | 0 | Méně časté | 0,6 | 0,4 |
| Neinfekční cystitida | Méně časté | 0,3 | 0 | Vzácné ^l | <0,1 | 0 |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | | | | | |
| Únava ^d | Velmi časté | 36,1 | 5,2 | | | |
| Pyrexie | Velmi časté | 16,1 | 0 | Velmi časté | 13,9 | 0,2 |
| Periferní edém ^{bb} | Časté | 8,5 | 0 | Velmi časté | 10,4 | 0,4 |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | | | | | | |
| Reakce spojená s infuzí ^{cc} | Časté | 3,9 | 0,3 | Časté | 1,3 | 0 |

^a Zahrnuje laryngitidu, nazofaryngitidu, faryngitidu, rinitidu, sinusitidu, tonzilitidu, tracheobronchitidu a infekci horních cest dýchacích.

^b Zahrnuje pneumonii vyvolanou *Pneumocystis jirovecii*, pneumonií a bakteriální pneumonií.

^c Zahrnuje periodontitidu, zubní pulpitidu, zubní absces a zubní infekci.

^d Nežádoucí účinek se týká pouze nežádoucích účinků spojených s chemoterapií ve studii POSEIDON.

^e Zahrnuje neutropenii a snížený počet neutrofilů.

^f Zahrnuje snížení počtu krevních destiček a trombocytopenii.

^g Zahrnuje leukopenii a snížený počet bílých krvinek.

^h Nežádoucí účinek nebyl pozorován v souboru pacientů s HCC. Frekvence hlášení vychází ze studie POSEIDON.

ⁱ Zahrnuje zvýšenou hladinu hormonu stimulujícího štítnou žlázu v krvi, hypotyreózu a imunitně podmíněnou hypotyreózu.

^j Zahrnuje snížení hladiny hormonu stimulujícího štítnou žlázu v krvi a hypertyreózu.

^k Zahrnuje autoimunitní tyreoiditidu, imunitně podmíněnou tyreoiditidu, tyreoiditidu a subakutní tyreoiditidu.

^l Nežádoucí účinek nebyl pozorován v souboru pacientů s HCC. Frekvence hlášení je založena na souhrnném souboru dat pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem.

^m Zahrnuje periferní neuropatii, parestezii a periferní senzickou neuropatii.

ⁿ Zahrnuje encefalitidu a autoimunitní encefalitidu.

^o Nežádoucí účinek nebyl pozorován ve studii POSEIDON. Frekvence hlášení je založena na souboru dat pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem.

^p Nežádoucí účinek nebyl pozorován ve studii POSEIDON a v souboru pacientů s HCC. Frekvence hlášení je založena na souboru dat pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem.

^q Zahrnuje autoimunitní myokarditidu.

^r Zahrnuje imunitně podmíněnou pneumonitidu a pneumonitidu.

^s Zahrnuje zánět sliznice a stomatitidu.

^t Zahrnuje bolest břicha, bolest v dolní části břicha, bolest v horní části břicha a bolest v boku.

^u Zahrnuje kolitidu, enteritidu a enterokolitidu.

^v Zahrnuje autoimunitní pankreatitidu, pankreatitidu a akutní pankreatitidu.

^w Zahrnuje zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení jaterních enzymů a zvýšení aminotransferáz.

^x Zahrnuje autoimunitní hepatitidu, hepatitidu, hepatocelulární poškození, hepatotoxicitu, akutní hepatitidu a imunitně podmíněnou hepatitidu.

^y Zahrnuje ekzém, erytém, vyrážku, makulární vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulární vyrážku, svědivou vyrážku a pustulózní vyrážku.

^z Zahrnuje dermatitidu a imunitně podmíněnou dermatitidu.

^{aa} Zahrnuje autoimunitní nefritidu a imunitně podmíněnou nefritidu.

^{bb} Zahrnuje periferní edém a periferní otok.

^{cc} Zahrnuje reakce související s infuzí a kopřivku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Podávání tremelimumabu je spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po ukončení léčby tremelimumabem. Údaje pro následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky jsou založeny na údajích z devíti studií napříč různými typy nádorů od 2280 pacientů, kteří dostávali tremelimumab v dávce 75 mg každé 4 týdny nebo 1 mg/kg každé 4 týdny v kombinaci s durvalumabem v dávce 1500 mg každé 4 týdny, 20 mg/kg každé 4 týdny nebo 10 mg/kg každé 2 týdny. Tento kombinovaný soubor údajů o bezpečnosti nezahrnuje studii POSEIDON (a pacienty léčené tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny). Podrobnosti o významných nežádoucích účincích tremelimumabu podávaného v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny jsou uvedeny, pokud byly zaznamenány klinicky relevantní rozdíly ve srovnání s tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem.

Níže uvedené údaje také odrážejí informace o významných nežádoucích účincích pro tremelimumab 300 mg v kombinaci s durvalumabem v souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462).

Pokyny pro zvládnutí těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

Imunitně podmíněná pneumonitida

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná pneumonitida vyskytla u 86 (3,8 %) pacientů, včetně 3. stupně u 30 (1,3 %) pacientů, 4. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta a 5. stupně (fatální případy) u 7 (0,3 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 57 dní (rozmezí: 8–912 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 79 z 86 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Sedm pacientů dostávalo také další imunosupresiva. Léčba byla ukončena u 39 pacientů. K vyřešení došlo u 51 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná pneumonitida vyskytla u 6 (1,3 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (0,2 %) pacienta a 5. stupně (fatální) u 1 (0,2 %) pacienta. Medián doby do nástupu byl 29 dní (rozmezí: 5 – 774 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 5 ze 6 pacientů dostávalo léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Jeden pacient dostal také další imunosupresiva. Léčba byla ukončena u 2 pacientů. K vyřešení došlo u 3 pacientů.

Imunitně podmíněná hepatitida

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná hepatitida vyskytla u 80 (3,5 %) pacientů, včetně 3. stupně u 48 (2,1 %) pacientů, 4. stupně u 8 (0,4 %) pacientů a 5. stupně (fatální případy) u 2 (< 0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 36 dní (rozmezí: 1–533 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 68 z 80 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Osm pacientů dostalo také další imunosupresiva. Léčba byla ukončena u 27 pacientů. K vyřešení došlo u 47 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná hepatitida vyskytla u 34 (7,4 %) pacientů, včetně 3. stupně u 20 (4,3 %) pacientů, 4. stupně u 1 (0,2 %) pacientů a 5. stupně (fatální) u 3 (0,6 %) pacientů. Medián doby do nástupu byl 29 dní (rozmezí: 13 – 313 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 32 z 34 pacientů dostávali léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Devět pacientů dostávalo také další imunosupresiva. Léčba byla ukončena u 10 pacientů. K vyřešení došlo u 13 pacientů.

Imunitně podmíněná kolitida

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná kolitida nebo průjem vyskytly u 167 (7,3 %) pacientů, včetně 3. stupně u 76 (3,3 %) pacientů a 4. stupně u 3 (0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl

57 dní (rozmezí: 3–906 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 151 ze 167 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Dvacet dva pacientů dostávalo také další imunosupresiva. Léčba byla ukončena u 54 pacientů. K vyřešení došlo u 141 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná kolitida nebo průjem vyskytly u 31 (6,7 %) pacientů, včetně 3. stupně u 17 (3,7 %) pacientů. Medián doby do nástupu byl 23 dní (rozmezí: 2 – 479 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 28 z 31 pacientů dostávalo léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Čtyři pacienti dostávali také další imunosupresiva. Léčba byla ukončena u 5 pacientů. K vyřešení došlo u 29 pacientů.

Ve studiích mimo souhrnný soubor pacientů s HCC byla u pacientů užívajících tremelimumab v kombinaci s durvalumabem (vzácně) pozorována střevní perforace.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Imunitně podmíněná hypotyreóza

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná hypotyreóza vyskytla u 209 (9,2 %) pacientů, včetně 3. stupně u 6 (0,3 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 85 dní (rozmezí: 1–624 dní). Třináct pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 8 pacientů ze 13 bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Léčba byla ukončena u 3 pacientů. K vyřešení došlo u 52 pacientů. Imunitně podmíněné hypotyreóze předcházela imunitně podmíněná hypertyreóza u 25 pacientů nebo imunitně podmíněná tyreoiditida u 2 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná hypotyreóza vyskytla u 46 (10,0 %) pacientů. Medián doby do nástupu byl 85 dní (rozmezí: 26 – 763 dní). Jeden pacient dostával léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Všichni pacienti vyžadovali jinou terapii včetně hormonální substituční terapie. K vyřešení došlo u 6 pacientů. U 4 pacientů imunitně podmíněné hypotyreóze předcházela imunitně podmíněná hypertyreóza.

Imunitně podmíněná hypertyreóza

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná hypertyreóza vyskytla u 62 (2,7 %) pacientů, včetně 3. stupně u 5 (0,2 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 33 dní (rozmezí: 4–176 dní). Osmnáct pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 11 pacientů z 18 bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Padesát tři pacientů vyžadovalo další léčbu (thiamazol, karbimazol, propylthiouracil, chloristan, blokátor kalciových kanálů nebo betablokátor), jeden pacient ukončil léčbu z důvodu hypertyreózy. K vyřešení došlo u 47 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná hypertyreóza vyskytla u 21 (4,5 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (0,2 %) pacienta. Medián doby do nástupu byl 30 dní (rozmezí: 13 – 60 dní). Čtyři pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a všichni čtyři pacienti dostávali léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Dvacet pacientů vyžadovalo jinou léčbu (thiamazol, karbimazol, propylthiouracil, perchloran, blokátor kalciových kanálů nebo betablokátor). Jeden pacient ukončil léčbu z důvodu hypertyreózy. K vyřešení došlo u 17 pacientů.

Imunitně podmíněná tyreoiditida

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná tyreoiditida vyskytla u 15 (0,7 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 57 dní (rozmezí: 22–141 dní). Pět pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 2 pacienti z 5 byli léčeni vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Třináct pacientů vyžadovalo další léčbu včetně hormonální substituční terapie, thiamazolu, karbimazolu, propylthiouracilu, chloristanu, blokátoru kalciových kanálů nebo betablokátoru. Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu imunitně podmíněné tyreoiditidy. K vyřešení došlo u 5 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná tyreoiditida vyskytla u 6 (1,3%) pacientů. Medián doby do nástupu byl 56 dní (rozmezí: 7 – 84 dní). Dva pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 1 ze 2 pacientů dostával léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Všichni pacienti vyžadovali jinou léčbu včetně hormonální substituční terapie. K vyřešení došlo u 2 pacientů.

Imunitně podmíněná adrenální insuficience

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná adrenální insuficience vyskytla u 33 (1,4 %) pacientů, včetně 3. stupně u 16 pacientů (0,7 %) a 4. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 105 dní (rozmezí: 20–428 dní). 32 pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy a 10 z 32 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). U jednoho pacienta byla léčba ukončena. K vyřešení došlo u 11 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná adrenální insuficience vyskytla u 6 (1,3 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (0,2 %) pacienta. Medián doby do nástupu byl 64 dní (rozmezí: 43 – 504 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 1 ze 6 pacientů dostával léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). K vyřešení došlo u 2 pacientů.

Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (2280) se imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu vyskytl u 6 (0,3 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta a 4. stupně u 2 (< 0,1 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 58 dní (rozmezí: 7-220 dní). Všichni pacienti potřebovali inzulin. Léčba byla ukončena u 1 pacienta. K vyřešení došlo u 1 pacienta.

Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu byl pozorován u pacientů užívajících tremelimumab v kombinaci s durvalumabem (méně časté) ve studiích mimo souhrnný soubor pacientů s HCC.

Imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus vyskytly u 16 (0,7 %) pacientů, včetně 3. stupně u 8 (0,4 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 123 dní (rozmezí: 63-388 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 8 ze 16 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Čtyři pacienti vyžadovali také endokrinní terapii. Léčba byla ukončena u 2 pacientů. K vyřešení došlo u 7 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus vyskytly u 5 (1,1 %) pacientů. Medián doby do nástupu příhod byl 149 dní (rozmezí: 27 – 242 dní). Čtyři pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 1 ze 4 pacientů dostával léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Tři pacienti vyžadovali také endokrinní terapii. K vyřešení došlo u 2 pacientů.

Imunitně podmíněná nefritida

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná nefritida vyskytla u 9 (0,4 %) pacientů, včetně 3. stupně u 1 (< 0,1 %) pacienta. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 79 dní (rozmezí: 39-183 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 7 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Léčba byla ukončena u 3 pacientů. K vyřešení došlo u 5 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná nefritida vyskytla u 4 (0,9 %) pacientů, včetně 3. stupně u 2 (0,4 %) pacientů. Medián doby do nástupu byl 53 dní (rozmezí: 26 – 242 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 3 ze 4 pacientů dostávali léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Léčba byla ukončena u 2 pacientů. K vyřešení došlo u 3 pacientů.

Imunitně podmíněná vyrážka

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyskytla u 112 (4,9 %) pacientů, včetně 3. stupně u 17 (0,7 %) pacientů. Medián doby do projevu nežádoucího účinku byl 35 dní (rozmezí: 1-778 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 57 ze 112 pacientů bylo léčeno vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Léčba byla ukončena u 10 pacientů. K vyřešení došlo u 65 pacientů.

V souhrnném souboru pacientů s HCC (n=462) se imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyskytla u 26 (5,6 %) pacientů, včetně 3. stupně u 9 (1,9 %) pacientů a 4. stupně u 1 (0,2 %) pacienta. Medián doby do nástupu byl 25 dní (rozmezí: 2 – 933 dní). Všichni pacienti dostávali systémové kortikosteroidy a 14 z 26 pacientů dostávalo léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů (nejméně 40 mg prednisonu nebo ekvivalentního přípravku denně). Jeden pacient dostával další imunosupresiva. Léčba byla ukončena u 3 pacientů. K vyřešení došlo u 19 pacientů.

Reakce související s infuzí

Podle kombinované bezpečnostní databáze tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem (n=2280) se reakce související s infuzí vyskytly u 45 (2,0 %) pacientů, včetně 3. stupně u 2 (< 0,1 %) pacientů. Nevyskytly se žádné příhody 4. nebo 5. stupně.

Laboratorní odchylky

U pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny ve studii POSEIDON (n=330) byl podíl pacientů, u kterých došlo k posunu od výchozí hodnoty laboratorních výsledků na stupeň 3 nebo 4 následující: 6,2 % pro zvýšení alaninaminotransferázy, 5,2 % pro zvýšení aspartátaminotransferázy, 4,0 % pro zvýšení kreatininu v krvi, 9,4 % pro zvýšení amylázy a 13,6 % pro zvýšení lipázy. Podíl pacientů, u kterých došlo k posunu TSH od výchozí hodnoty, která byla \leq ULN, na jakýkoliv stupeň $>$ ULN, byl 24,8 % a posun TSH od výchozí hodnoty, která byla \geq LLN na jakýkoliv stupeň $<$ LLN, byl 32,9 %.

Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje potenciál pro imunogenitu. Imunogenita tremelimumabu je založena na souhrnných údajích u 2075 pacientů, kteří byli léčeni tremelimumabem v dávce 75 mg nebo 1 mg/kg a byli vyšetřeni na přítomnost protilátek proti léčivu (ADA, *anti-drug antibodies*). Pozitivně testováno na ADA vzniklých v souvislosti s léčbou bylo 252 pacientů (12,1 %). Neutralizační protilátky proti tremelimumabu byly detekovány u 10,0 % (208/2075) pacientů. Přítomnost ADA neovlivnila farmakokinetiku tremelimumabu a nebyl pozorován žádný zjevný vliv na bezpečnost.

Ve studii HIMALAYA bylo ze 182 pacientů léčených 300 mg tremelimumabu v jedné dávce v kombinaci s durvalumabem a hodnotitelných na přítomnost ADA proti tremelimumabu 20 (11,0 %) pacientů pozitivních na ADA vzniklých v souvislosti s léčbou. Neutralizační protilátky proti tremelimumabu byly detekovány u 4,4 % (8/182) pacientů. Přítomnost ADA neměla zjevný vliv na farmakokinetiku nebo bezpečnost.

Ve studii POSEIDON bylo ze 278 pacientů léčených tremelimumabem v dávce 75 mg v kombinaci s durvalumabem v dávce 1500 mg každé 3 týdny a chemoterapií na bázi platiny a hodnotitelných na přítomnost ADA 38 (13,7 %) pacientů pozitivních na ADA vzniklých v souvislosti s léčbou. Neutralizační protilátky proti tremelimumabu byly detekovány u 11,2 % (31/278) pacientů. Přítomnost ADA neměla zjevný vliv na farmakokinetiku nebo bezpečnost.

Starší pacienti

Údaje u pacientů s HCC ve věku 75 let nebo starších jsou omezené.

Ve studii POSEIDON byly u pacientů léčených tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny hlášeny určité rozdíly v bezpečnosti mezi staršími (≥ 65 let) a mladšími pacienty. Údaje o bezpečnosti u pacientů ve věku od 75 let jsou omezeny na celkem 74 pacientů. U 35 pacientů ve věku od 75 let, kteří byli léčeni tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny, byla vyšší frekvence závažných nežádoucích účinků a četnost ukončení studijní léčby z důvodu nežádoucích účinků (45,7 % resp. 28,6 %) ve srovnání s 39 pacienty ve věku od 75 let, kteří dostávali pouze chemoterapii na bázi platiny (35,9 % resp. 20,5 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné informace o předávkování tremelimumabem. V případě předávkování je třeba u pacientů pečlivě sledovat známky nebo příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, ATC kód: L01FX20

Mechanismus účinku

Cytotoxický T-lymfocytární antigen (CTLA-4) je primárně exprimován na povrchu T lymfocytů. Interakce CTLA-4 s jeho ligandy, CD80 a CD86, omezuje aktivaci efektorových T-buněk prostřednictvím řady potenciálních mechanismů, ale především omezením kostimulační signalizace prostřednictvím CD28.

Tremelimumab je selektivní, plně lidská protilátka IgG2, která blokuje interakci CTLA-4 s CD80 a CD86, čímž zvyšuje aktivaci a proliferaci T-buněk, což má za následek zvýšenou diverzitu T-buněk a zvýšenou protinádorovou aktivitu.

Kombinace tremelimumabu, inhibitoru CTLA-4, a durvalumabu, inhibitoru PD-L1, vede ke zlepšení protinádorových odpovědí u metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic a hepatocelulárního karcinomu.

Klinická účinnost

HCC – Studie HIMALAYA

Účinnost přípravku IMJUDO 300 mg v jedné dávce v kombinaci s durvalumabem byla hodnocena ve studii HIMALAYA, randomizované, otevřené, multicentrické studii u pacientů s potvrzeným neresekovatelným HCC, kteří dříve nedostávali systémovou léčbu HCC. Studie zahrnovala pacienty ve stádiu C nebo B podle klasifikace *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) (pacienti nevhodní k lokoregionální terapii) a Child-Pugh třídy A.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s mozkovými metastázami nebo mozkovými metastázami v anamnéze, současnou infekcí virovou hepatitidou B a hepatitidou C; aktivním nebo dříve dokumentovaným gastrointestinálním (GI) krvácením během 12 měsíců; ascitem vyžadujícím nefarmakologickou intervenci během 6 měsíců; jaterní encefalopatií během 12 měsíců před zahájením léčby; aktivními nebo dříve dokumentovanými autoimunitními nebo zánětlivými poruchami.

Byli zahrnuti pacienti s jícnovými varixy s výjimkou pacientů s aktivním nebo předchozím dokumentovaným GI krvácením během 12 měsíců před vstupem do studie.

Randomizace byla stratifikována podle makrovaskulární invaze (MVI) (ano vs. ne), etiologie onemocnění jater (potvrzený virus hepatitidy B vs. potvrzený virus hepatitidy C vs. ostatní) a výkonnostního stavu ECOG (0 vs. 1). Studie HIMALAYA randomizovala 1171 pacientů v poměru 1:1:1, kteří dostávali:

- durvalumab v dávce 1500 mg každé 4 týdny
- Přípravek IMJUDO v dávce 300 mg jako jednorázová dávka + durvalumab v dávce 1500 mg, následované durvalumabem v dávce 1500 mg každé 4 týdny
- sorafenib v dávce 400 mg dvakrát denně

Hodnocení nádorů byla prováděna každých 8 týdnů po dobu prvních 12 měsíců a poté každých 12 týdnů. Hodnocení přežití bylo prováděno každý měsíc po dobu prvních 3 měsíců po ukončení léčby a poté každé 2 měsíce.

Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití (*Overall Survival*, OS) srovnávající přípravek IMJUDO 300 mg v jedné dávce v kombinaci s durvalumabem oproti sorafenibu. Sekundární cílové parametry zahrnovaly přežití bez progresu (*Progression-Free Survival*, PFS), zkoušejícím lékařem hodnocenou míru objektivní odpovědi (*Objective Response Rate*, ORR) a trvání odpovědi (*Duration of Response*, DoR) podle RECIST v1.1.

Demografie a výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi rameny studie dobře vyvážené. Výchozí demografické údaje celkové studované populace byly následující: muži (83,7 %), věk < 65 let (50,4 %), běloši (44,6 %), Asiaté (50,7 %), černoši nebo Afroameričané (1,7 %), jiná rasa (2,3 %), ECOG PS 0 (62,6 %); Child-Pugh skóre třídy A (99,5 %), makrovaskulární invaze (25,2 %), extrahepatální šíření (53,4 %), výchozí hodnota AFP < 400 ng/ml (63,7 %) a ≥ 400 ng/ml (34,5 %), virová etiologie; hepatitida B (30,6 %), hepatitida C (27,2 %), neinfikovaní (42,2 %), PD-L1 TAP (*Tumour area positivity*) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) pomocí testu Ventana PD-L1 (SP263).

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4 a na obrázku 1.

Tabulka 4. Výsledky účinnosti studie HIMALAYA pro přípravek IMJUDO 300 mg v kombinaci s durvalumabem oproti sorafenibu

| | Přípravek IMJUDO 300 mg + durvalumab (n= 393) | Sorafenib (n= 389) |
|--|--|-------------------------------|
| Délka sledování | | |
| Medián sledování (měsíce) ^a | 33,2 | 32,2 |

| | Přípravek IMJUDO 300 mg + durvalumab (n= 393) | Sorafenib (n= 389) |
|--|--|-------------------------------|
| OS | | |
| Počet úmrtí (%) | 262 (66,7) | 293 (75,3) |
| Medián OS (měsíce) (95% CI) | 16,4 (14,2; 19,6) | 13,8 (12,3; 16,1) |
| HR (95% CI) | 0,78 (0,66; 0,92) | |
| p-hodnota ^b | 0,0035 | |
| OS v 36 měsících (%) (95% CI) | 30,7 (25,8; 35,7) | 20,2 (15,8; 25,1) |
| PFS | | |
| Počet příhod (%) | 335 (85,2) | 327 (84,1) |
| Medián PFS (měsíce) (95% CI) | 3,78 (3,68; 5,32) | 4,07 (3,75; 5,49) |
| HR (95% CI) | 0,90 (0,77; 1,05) | |
| ORR | | |
| ORR n (%)^c | 79 (20,1) | 20 (5,1) |
| Kompletní odpověď n (%) | 12 (3,1) | 0 |
| Částečná odpověď n (%) | 67 (17,0) | 20 (5,1) |
| DoR | | |
| Medián DoR (měsíce) | 22,3 | 18,4 |

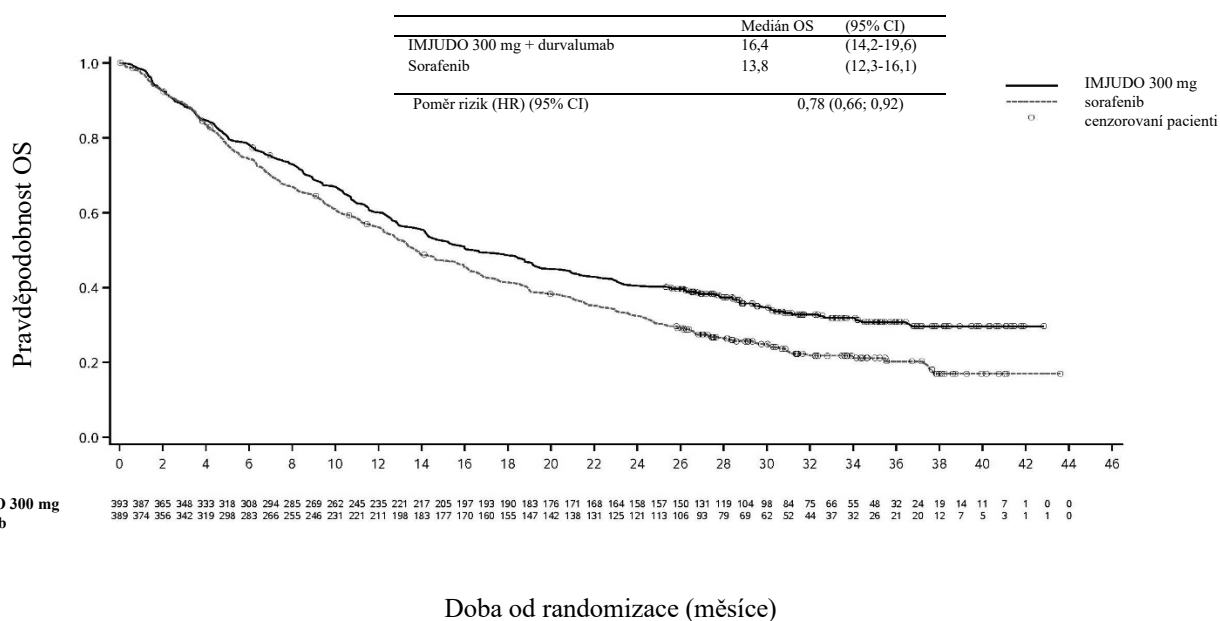
^a Vypočteno pomocí obrácené Kaplanovy-Meierovy techniky (s obráceným indikátorem cenzoru).

^b Na základě Lan-DeMets alfa výdajové funkce s hranicí typu O'Brien Fleming a skutečným počtem pozorovaných událostí byla hranice pro deklaraci statistické významnosti pro přípravek IMJUDO 300 mg + durvalumab vs. sorafenib 0,0398 (Lan^oand^oDeMets 1983).

^c Potvrzená kompletní odpověď.

CI=interval spolehlivosti

Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka OS



NSCLC – studie POSEIDON

Studie POSEIDON byla provedena k vyhodnocení účinnosti durvalumabu s nebo bez přípravku IMJUDO v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny. Studie POSEIDON byla randomizovaná, otevřená, multicentrická studie s 1013 pacienty s metastazujícím NSCLC bez senzibilizující mutace receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) nebo bez nádorové přestavby genu anaplastické

lymfomové kinázy (ALK). Do studie byli zařazeni pacienti s histologicky nebo cytologicky potvrzeným metastazujícím NSCLC. Pacienti nedostávali předchozí chemoterapii ani žádnou jinou systémovou léčbu metastazujícího NSCLC. Před randomizací byla u pacientů potvrzena exprese PD-L1 nádoru za použití testu Ventana PD-L1 (SP263). Pacienti měli při zařazení do studie výkonnostní stav Světové zdravotnické organizace (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 nebo 1.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivním nebo dříve prokázaným autoimunitním onemocněním, s aktivními a/nebo neléčenými mozgovými metastázami, s anamnézou imunodeficiency, s podáním systémové imunosuprese během 14 dní před zahájením léčby přípravkem IMJUDO nebo durvalumabem, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů, s aktivní tuberkulózou nebo hepatitidou B nebo C nebo infekcí HIV, nebo pacienti, kteří dostali živou atenuovanou vakcínu během 30 dní před nebo po zahájení léčby přípravkem IMJUDO a/nebo durvalumabem (viz bod 4.4).

Randomizace byla stratifikována podle exprese PD-L1 na nádorových buňkách (TC) ($TC \geq 50\%$ vs. $TC < 50\%$), stadia onemocnění (stadium IVA vs. stadium IVB, podle 8. vydání American Joint Committee on Cancer) a histologie (neskvamózní vs. skvamózní).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 k léčbě:

- Rameno 1: Přípravek IMJUDO v dávce 75 mg s durvalumabem v dávce 1500 mg a chemoterapii na bázi platiny každé 3 týdny ve 4 cyklech, následně durvalumab v dávce 1500 mg každé 4 týdny jako monoterapie. Pátá dávka přípravku IMJUDO 75 mg byla podána v 16. týdnu souběžně s šestou dávkou durvalumabu.
- Rameno 2: Durvalumab v dávce 1500 mg a chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny ve 4 cyklech, následně durvalumab v dávce 1500 mg každé 4 týdny jako monoterapie.
- Rameno 3: Chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny po dobu 4 cyklů. Pacienti mohli dostat 2 další cykly (celkem 6 cyklů po randomizaci), pokud to bylo klinicky indikováno, a to na základě posouzení zkoušejícího.

Pacienti dostávali jeden z následujících režimů chemoterapie na bázi platiny:

- Neskvamózní NSCLC
 - Pemetrexed v dávce 500 mg/m^2 s karboplatinou AUC 5-6 nebo cisplatinou v dávce 75 mg/m^2 každé 3 týdny. Nebylo-li kontraindikováno zkoušejícím, mohla být podávána udržovací léčba pemetrexedem.
- Skvamózní NSCLC
 - Gemcitabin v dávce 1000 nebo 1250 mg/m^2 1. a 8. den s cisplatinou v dávce 75 mg/m^2 nebo karboplatinou AUC 5-6 v 1. den každé 3 týdny.
- Neskvamózní nebo skvamózní NSCLC
 - Nab-paclitaxel v dávce 100 mg/m^2 ve dnech 1, 8 a 15 s karboplatinou AUC 5-6 v 1. den každé 3 týdny.

Přípravek IMJUDO byl podáván maximálně v 5 dávkách, pokud nedošlo k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě. Durvalumab a udržovací léčba pemetrexedem založená na histologii (pokud byla relevantní) pokračovala až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Hodnocení nádoru bylo prováděno v týdnu 6 a v týdnu 12 od data randomizace a poté každých 8 týdnů až do potvrzené objektivní progresu onemocnění. Hodnocení přežití bylo prováděno každé 2 měsíce po ukončení léčby.

Duálními primárními cílovými parametry studie bylo přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS) pro durvalumab + chemoterapii na bázi platiny (Rameno 2) oproti chemoterapii na bázi platiny samotné (Rameno 3). Klíčovými sekundárními cílovými parametry studie byly PFS a OS pro přípravek IMJUDO + durvalumab + chemoterapii na bázi platiny (Rameno 1) a samotnou chemoterapii na bázi platiny (Rameno 3). Sekundární cílové parametry zahrnovaly výskyt objektivní odpovědi (ORR) a dobu trvání odpovědi (DoR). PFS, ORR a DoR byly hodnoceny pomocí zaslepené nezávislé centrální revize (BICR) podle RECIST v1.1.

Demografické charakteristiky a výchozí parametry onemocnění byly mezi rameny studie dobře vyvážené. Základní demografické údaje celkové studované populace byly následující: muži (76,0 %), věk ≥ 65 let (47,1 %), věk ≥ 75 let (11,3 %), medián věku 64 let (rozmezí: 27 až 87 let), běloši (55,9 %), Asiaté (34,6 %), černoši nebo Afroameričané (2,0 %), ostatní (7,6 %), nehispanický nebo latinskoamerický původ (84,2 %), kuřák nebo bývalý kuřák (78,0 %), WHO/ECOG PS 0 (33,4 %), WHO/ECOG PS 1 (66,5 %). Charakteristiky onemocnění byly následující: stadium IVA (50,0 %), stadium IVB (49,6 %), histologická podskupina dlaždicobuněčných nádorů (36,9 %), neskvamózních (62,9 %), s mozkovými metastázami (10,5 %), exprese PD-L1 TC ≥ 50 % (28,8 %), exprese PD-L1 TC < 50 % (71,1 %).

Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS u přípravku IMJUDO + durvalumab + chemoterapie na bázi platiny (Rameno 1) vs. chemoterapie na bázi platiny (Rameno 3). Přípravek IMJUDO + durvalumab + chemoterapie na bázi platiny prokázaly statisticky významné zlepšení PFS oproti chemoterapii na bázi platiny samotné. Výsledky jsou shrnuty níže.

Tabulka 5. Výsledky účinnosti pro studii POSEIDON

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

^a Analýza PFS k datu 24. července 2019 (medián sledování 10,15 měsíce). Analýza OS k datu 12. března 2021 (medián sledování 34,86 měsíce). Hraniční hodnoty pro deklarování účinnosti (Rameno 1 vs. Rameno 3: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2stranné) byly stanoveny podle Lanovy-DeMetsovy sekvenční analýzy s O'Brienovým Flemingovým typem hraniční hodnoty. PFS bylo hodnoceno BICR podle RECIST v1.1.

^b HR jsou odvozeny pomocí stratifikovaného Coxova pH modelu stratifikovaného podle PD-L1, histologie a stadia onemocnění.

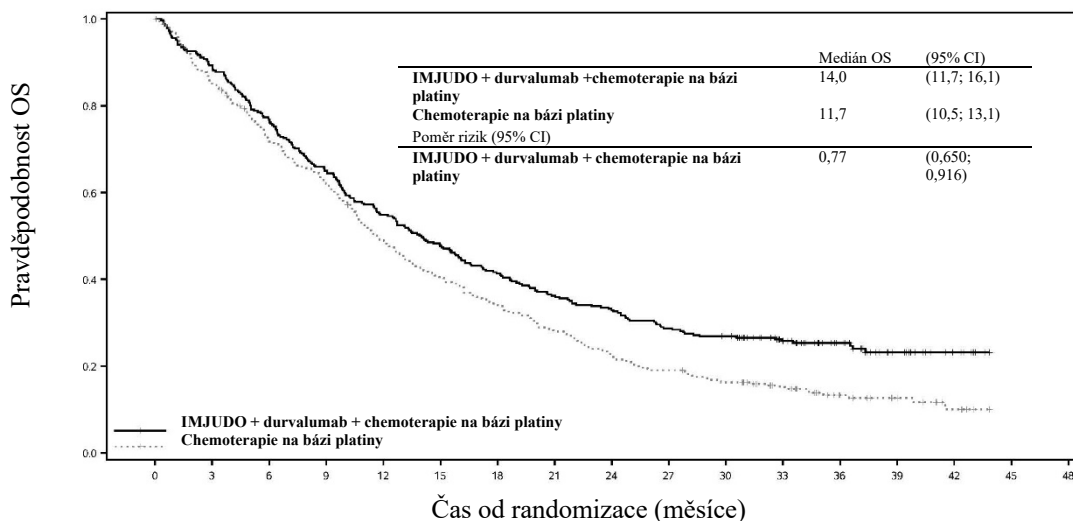
^c 2stranná hodnota p založená na log-rank testu stratifikovaném podle PD-L1, histologie a stadia onemocnění.

^d Potvrzená objektivní odpověď.

^e Post-hoc analýza.

NR = nedosaženo, CI=interval spolehlivosti

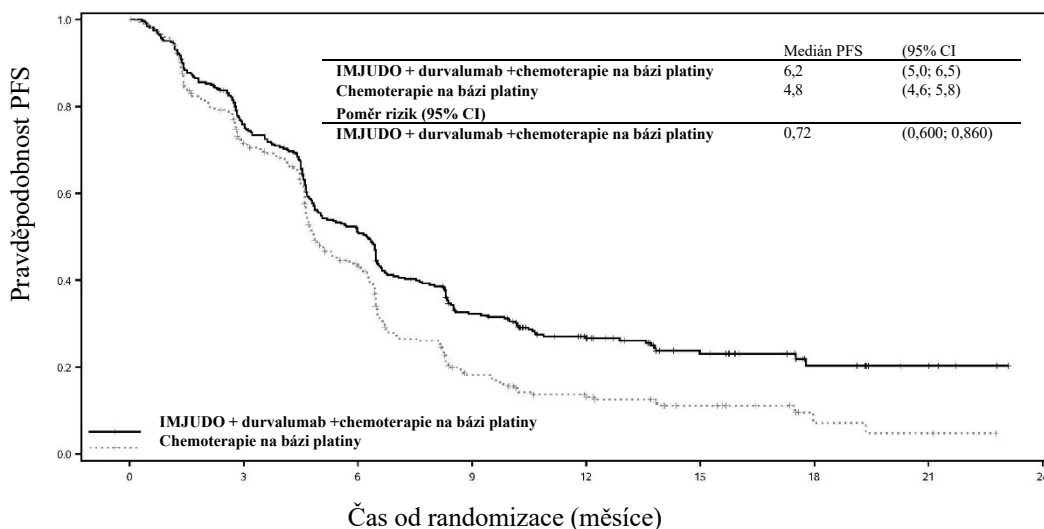
Obrázek 2. Kaplanova-Meierova křivka OS



Počet pacientů v riziku

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

Obrázek 3. Kaplanova-Meierova křivka PFS

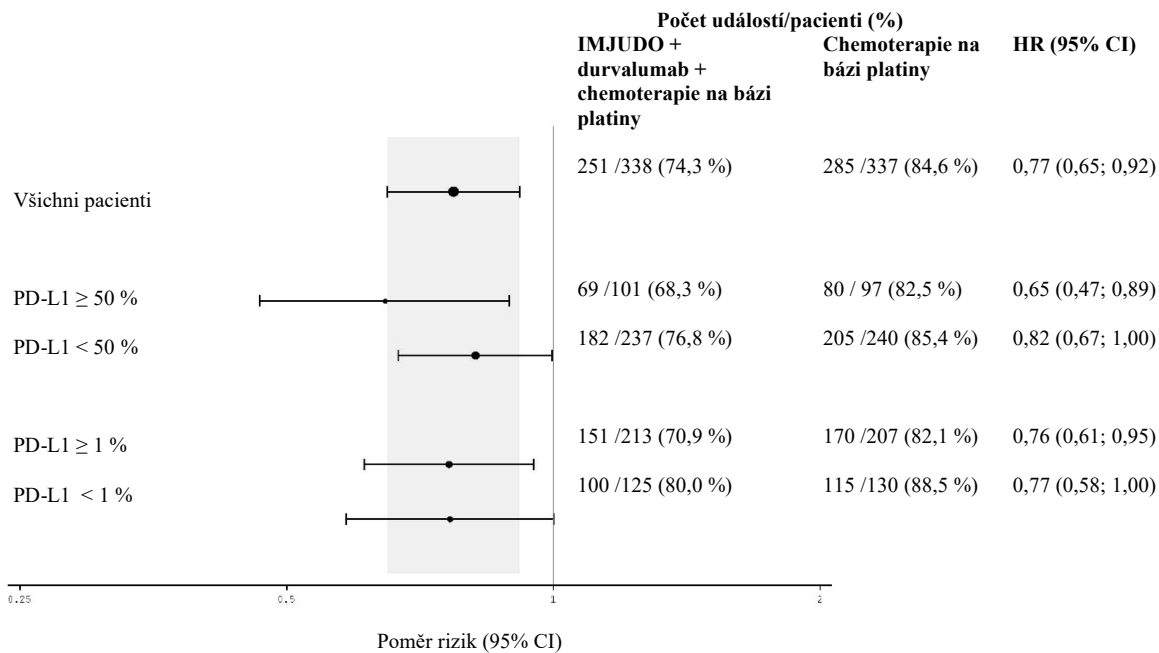


Počet pacientů v riziku

| Měsíc | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 |
|--|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| IMJUDO + durvalumab + chemoterapie na bázi platiny | 338 | 243 | 161 | 94 | 56 | 32 | 13 | 5 | 0 |
| Chemoterapie na bázi platiny | 337 | 219 | 121 | 43 | 23 | 12 | 3 | 2 | 0 |

Obrázek 4 shrnuje výsledky účinnosti v podobě OS pomocí nádorové exprese PD-L1 v předem specifikovaných analýzách podskupin.

Obrázek 4. Lesní graf (forest plot) OS podle exprese PD-L1 pro přípravek IMJUDO + durvalumab + chemoterapii na bázi platiny vs. chemoterapii na bázi platiny



Starší populace

Ve studii POSEIDON bylo zařazeno celkem 75 pacientů ve věku ≥ 75 let s přípravkem IMJUDO v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny ($n=35$) a pouze s chemoterapií na bázi platiny ($n=40$). V této podskupině studie bylo pozorováno pro OS u přípravku IMJUDO v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií na bázi platiny vs. chemoterapie na bázi platiny HR 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71). Vzhledem k výzkumné povaze této analýzy podskupin nelze vyvodit žádné definitivní závěry, ale při zvažování tohoto režimu u starších pacientů se doporučuje opatrnost.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku IMJUDO v kombinaci s durvalumabem u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Studie D419EC00001 byla multicentrická, otevřená, zjišťující dávku a expanzi dávky a hodnotila bezpečnost, předběžnou účinnost a farmakokinetiku přípravku IMJUDO v kombinaci s durvalumabem s následnou monoterapií durvalumabem u pediatrických pacientů s pokročilými maligními solidními nádory (kromě primárních nádorů centrálního nervového systému), kteří měli progresi onemocnění a pro které neexistuje standardní léčba. Do studie bylo zařazeno 50 pediatrických pacientů ve věkovém rozmezí od 1 do 17 let s kategoriemi primárních nádorů: neuroblastom, solidní nádor a sarkom. Pacienti dostávali přípravek IMJUDO v dávce 1 mg/kg v kombinaci s durvalumabem v dávce 20 mg/kg nebo s durvalumabem v dávce 30 mg/kg každé 4 týdny po dobu 4 cyklů, po nichž následovalo podávání durvalumabu v monoterapii každé 4 týdny. Ve fázi zjišťování dávky předcházela kombinovaná léčba přípravkem IMJUDO a durvalumabem jeden cyklus durvalumabu; 8 pacientů v této fázi však ukončilo léčbu před podáním přípravku IMJUDO. Z 50 pacientů zařazených do studie 42 pacientů dostávalo přípravek IMJUDO v kombinaci s durvalumabem a 8 pacientů dostalo pouze durvalumab. Ve fázi expanze dávky bylo v hodnotitelném souboru pro analýzu odpovědi hlášeno ORR 5,0 % (1/20 pacientů). Nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály ve vztahu ke známým bezpečnostním profilům přípravku IMJUDO a durvalumabu u dospělých pacientů. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) tremelimumabu byla pro tremelimumab hodnocena v monoterapii a v kombinaci s durvalumabem a v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny.

Farmakokinetika tremelimumabu byla hodnocena u pacientů v dávkovém rozmezí od 75 mg do 750 mg nebo 10 mg/kg podávaných intravenózně jednou za 4 nebo 12 týdnů jako monoterapie, nebo

jako jednorázová dávka 300 mg. Expozice PK se zvyšovala úměrně s dávkou (lineární PK) při dávkování ≥ 75 mg. Ustáleného stavu bylo dosaženo přibližně po 12 týdnech. Na základě populační analýzy farmakokinetiky, která zahrnovala pacienty ($n=1605$), kteří dostávali tremelimumab v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky v rozmezí dávek ≥ 75 mg (nebo 1 mg/kg) každé 3 nebo 4 týdny, byla odhadovaná clearance (Cl) tremelimumabu a distribuční objem (Vd) 0,309 l/den a 6,33 l. Terminální poločas byl přibližně 14,2 dne. Primárními eliminačními cestami tremelimumabu jsou proteinový katabolismus přes retikuloendoteliální systém nebo cílově zprostředkovaná dispozice.

Zvláštní populace

Věk (18 – 87 let), tělesná hmotnost (34 – 149 kg), pohlaví, pozitivní stav protilátek proti léčivu (ADA), hladiny albuminu, hladiny LDH, hladiny kreatininu, typ nádoru, rasa nebo stav ECOG/WHO nemá klinicky významný efekt na PK tremelimumabu.

/Porucha funkce ledvin

Lehká (clearance kreatininu (Cl_{kr}) 60 až 89 ml/min) a středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu (Cl_{kr}) 30 až 59 ml/min) neměly žádný klinicky významný vliv na PK tremelimumabu. Vliv těžké poruchy funkce ledvin (Cl_{kr} 15 až 29 ml/min) na PK tremelimumabu není znám; potenciální nutnost úpravy dávky nelze určit. Nicméně protože monoklonální protilátky IgG nejsou primárně eliminovány ledvinami, neočekává se, že změna renálních funkcí ovlivní expozici tremelimumabu.

Porucha funkce jater

Lehká porucha funkce jater (bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN nebo bilirubin $> 1,0$ až $1,5 \times$ ULN a jakákoli AST) a středně těžká porucha funkce jater (bilirubin $> 1,5$ až $3 \times$ ULN a jakákoli AST) neměly žádný klinicky významný vliv na PK tremelimumabu. Vliv těžké poruchy funkce jater (bilirubin $> 3,0 \times$ ULN a jakákoli AST) na PK tremelimumabu není znám; potenciální nutnost úpravy dávky nelze určit. Nicméně protože monoklonální protilátky IgG nejsou primárně eliminovány játry, neočekává se, že změna funkce jater ovlivní expozici tremelimumabu.

Pediatrická populace

PK tremelimumabu v kombinaci s durvalumabem byla hodnocena ve studii D419EC00001 s 50 pediatrickými pacienty ve věkovém rozmezí od 1 do 17 let. Pacienti dostávali tremelimumab v dávce 1 mg/kg v kombinaci s durvalumabem v dávce 20 mg/kg nebo v kombinaci s durvalumabem v dávce 30 mg/kg každé 4 týdny po dobu 4 cyklů, následně durvalumab v monoterapii každé 4 týdny. Na základě populační PK analýzy byla systémová expozice tremelimumabu u pediatrických pacientů ≥ 35 kg užívajících tremelimumab v dávce 1 mg/kg každé 4 týdny podobná expozici u dospělých pacientů užívajících tremelimumab v dávce 1 mg/kg každé 4 týdny, zatímco u pediatrických pacientů < 35 kg byla expozice nižší než u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie zvířat

V chronické 6měsíční studii u opic rodu makak byla léčba tremelimumabem v závislosti na dávce spojena s výskytem přetrvávajícího průjmu a kožní vyrážky, strupů a otevřených ran, které byly omezeny dávkou. Tyto klinické příznaky byly také spojeny se sníženou chutí k jídlu a tělesnou hmotností a zduřením periferních lymfatických uzlin. Histopatologické nálezy korelující s pozorovanými klinickými příznaky zahrnovaly reverzibilní chronický zánět ve slepém a tlustém střevě a infiltraci mononukleárními buňkami v kůži a lymfatických tkáních.

Bylo pozorováno na dávce závislé zvýšení výskytu a závažnost infiltrace mononukleárními buňkami se zánětem mononukleárních buněk nebo bez zánětu ve slinné žláze, pankreatu (acinární), štítné žláze, příštítných těliscích, nadledvinách, srdci, jícnu, jazyku, periportální oblasti jater, kosterním svalstvu,

prostatě, děloze, hypofýze, oku (spojivka, okohybné svaly) a choroidálním plexu mozku. V této studii se zvířaty léčenými nejnižší dávkou 5 mg/kg týdně nebyla nalezena žádná NOAEL, avšak střední dávka 15 mg/kg týdně byla považována za nejvyšší nezávažně toxickou dávku. Tato dávka poskytla bezpečnostní hranici na základě expozice 1,77 – 5,33 vůči klinicky relevantní expozici na základě klinického dávkovacího režimu 300 mg v jednorázové dávce nebo 75 mg každé tři týdny.

Kancerogenita a mutagenita

Kancerogenní a genotoxický potenciál tremelimumabu nebyl hodnocen.

Reprodukční toxicita

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách byla pozorována infiltrace mononukleárních buněk v prostatě a děloze. Vzhledem k tomu, že studie fertility na zvířatech nebyly s tremelimumabem provedeny, význam těchto zjištění pro fertilitu není znám. V reprodukčních studiích nebylo podávání tremelimumabu březím opicím rodu makak během období organogeneze spojeno s toxicitou pro matku nebo účinky na ztrátu březosti, na hmotnost plodů nebo na vnější, viscerální, kosterní abnormality nebo hmotnost vybraných orgánů plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalosy
Dihydrát dinatrium-edetátu
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční stříkačka
4 roky při teplotě 2 °C - 8 °C.

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dní při teplotě 2 °C až 8 °C a 48 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy roztoku.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), pokud ředění roztoku neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nepřítomnost mikrobiálního růstu v připraveném infuzním roztoku byla prokázána po dobu až 28 dní při teplotě 2 °C až 8 °C a až 48 hodin při pokojové teplotě (až 25 °C) od okamžiku přípravy roztoku.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

K dispozici jsou dvě velikosti balení přípravku IMJUDO:

- 1,25 ml koncentrátu (celkové množství 25 mg tremelimumabu) v injekční lahvičce ze skla třídy I se zátkou z elastomeru a fialovým odtrhovacím hliníkovým uzávěrem. Velikost balení 1 injekční lahvička.
- 15 ml koncentrátu (celkové množství 300 mg tremelimumabu) v injekční lahvičce ze skla třídy I se zátkou z elastomeru a tmavě modrým odtrhovacím hliníkovým uzávěrem. Velikost balení 1 injekční lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava roztoku

Přípravek IMJUDO se dodává jako jednodávková injekční lahvička a neobsahuje žádné konzervační látky, je nutné dodržovat aseptický postup přípravy.

- Vizually zkontrolujte léčivý přípravek, zda neobsahuje částice a nezměnil barvu. Přípravek IMJUDO je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok. Pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice, injekční lahvičku zlikvidujte. S injekční lahvičkou netřepejte.
- Z injekční lahvičky (lahviček) odeberte požadovaný objem přípravku IMJUDO a přeneste ho do vaku pro intravenózní podání, který obsahuje injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Zředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Konečná koncentrace naředěného roztoku má být v rozmezí 0,1 mg/ml a 10 mg/ml. Rostok chraňte před mrazem a neprotřepávejte.
- Je třeba dbát na zajištění sterility připraveného roztoku.
- Po odebrání léčivého přípravku již zbylou část léčiva z injekční lahvičky nepoužívejte.
- Zlikvidujte veškerý nepoužitý léčivý přípravek, který zůstal v injekční lahvičce.

Podání

- Infuzní roztok podávejte intravenózně po dobu 60 minut přes intravenózní linku se sterilním inline filtrem o porozitě 0,2 nebo 0,22 mikrometru a nízkou vazebností pro bílkoviny.
- Nepodávejte souběžně další léčivé přípravky stejnou infuzní linkou.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1713/001 25 mg injekční lahvička
EU/1/22/1713/002 300 mg injekční lahvička

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. února 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku IMJUDO na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci dohodne s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, distribučních modalit a jakýchkoli dalších aspektů programu. Další opatření k minimalizaci rizik je zaměřeno na zvýšení povědomí a poskytování informací o příznacích imunitně podmíněných nežádoucích reakcí.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek IMJUDO uváděn na trh, měli všichni lékaři, u kterých se očekává, že budou přípravek IMJUDO používat, přístup k následujícím materiálům, které předají svým pacientům:

Karta pacienta

Klíčové informace na kartě pacienta zahrnují:

- Upozornění, že se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí reakce (laicky řečeno) a že mohou být závažné.
- Popis příznaků imunitně podmíněných nežádoucích reakcí.
- Připomenutí týkající se okamžitého kontaktování poskytovatele zdravotní péče a prodiskutování příznaků a symptomů.
- Prostor pro kontaktní údaje předepisujícího lékaře.
- Připomenutí, aby měl pacient kartu neustále při sobě.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IMJUDO 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
tremelimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg tremelimumabu.
Jedna injekční lahvička s 1,25 ml koncentrátu obsahuje 25 mg tremelimumabu.
Jedna injekční lahvička s 15 ml koncentrátu obsahuje 300 mg tremelimumabu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalosy, dihydrát dinatrium-edetátu, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1713/001 injekční lahvička 25 mg
EU/1/22/1713/002 injekční lahvička 300 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

6. JINÉ

AstraZeneca

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

IMJUDO 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok tremelimumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek IMJUDO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMJUDO používat
3. Jak se přípravek IMJUDO používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IMJUDO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek IMJUDO a k čemu se používá

Přípravek IMJUDO je přípravek k léčbě nádorových onemocnění. Obsahuje léčivou látku tremelimumab, což je typ léku nazývaný *monoklonální protilátka*. Tento lék je navržen tak, aby rozpoznal specifickou cílovou látku v těle. Přípravek IMJUDO působí tak, že pomáhá imunitnímu systému bojovat s nádorovým onemocněním.

Přípravek IMJUDO se v kombinaci s durvalumabem používá k léčbě nádorového onemocnění jater, nazývaného pokročilý nebo neresekovatelný hepatocelulární karcinom (anglická zkratka je HCC). Používá se, když hepatocelulární karcinom:

- nelze odstranit chirurgicky (neresekovatelný) a
- mohl se rozšířit do jater nebo do jiných částí těla.

Přípravek IMJUDO se používá k léčbě dospělých pacientů s nádorovým onemocněním plic nazývaným pokročilý nemalobuněčný karcinom plic. Bude se používat v kombinaci s dalšími přípravky k léčbě nádorových onemocnění (durvalumabem a chemoterapií).

Protože přípravek IMJUDO bude podáván v kombinaci s jinými přípravky k léčbě nádorových onemocnění. Je důležité, abyste si přečetl(a) také příbalovou informaci těchto dalších přípravků. Máte-li jakékoli dotazy týkající se těchto přípravků, poraďte se se svým lékařem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IMJUDO používat

Nepoužívejte přípravek IMJUDO

- jestliže jste alergický(á) na tremelimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku IMJUDO se poraďte se svým lékařem, jestliže:

- máte autoimunitní onemocnění (onemocnění, při kterém imunitní systém těla napadá vlastní buňky);
- jste podstoupil(a) transplantaci některého orgánu;
- máte plicní nebo dýchací potíže.
- máte problémy s játry.

Pokud by se Vás cokoli z výše uvedeného mohlo týkat, **poraďte se se svým lékařem dříve**, než začnete přípravek IMJUDO používat.

Jestliže používáte přípravek IMJUDO, mohou se u Vás vyskytnout některé **závažné nežádoucí účinky**.

Lékař Vám může podat další léky, aby se předešlo závažnějším komplikacím a napomohlo zmírnění příznaků. Lékař Vám může odložit další dávku přípravku IMJUDO nebo může ukončit léčbu přípravkem IMJUDO. Jestliže se u Vás objevil některý z níže uvedených nežádoucích účinků, ihned kontaktujte svého lékaře:

- začínající nebo zhoršující se kašel, dušnost nebo bolest na hrudi (může jít o příznaky zánětu **plíc**);
- pocit na zvracení nebo zvracení, pocit menšího hladu, bolest na pravé straně břicha, žloutnutí kůže nebo očního bělma, ospalost, tmavá moč nebo krvácení nebo snadnější vznik modřin než obvykle (může jít o příznaky zánětu **jater**);
- průjem nebo častější stolice než obvykle, černá, dehtovitá, mazlavá stolice nebo stolice s příměsí krve nebo hlenu, silná bolest nebo citlivost břicha (může jít o příznaky zánětu **střeva** nebo protržení střeva);
- zrychlená srdeční akce, extrémní únava, zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti, závratě nebo mdloby, vypadávání vlasů, pocit chladu, zácpa, nepolevující nebo neobvyklá bolest hlavy (může jít o příznaky zánětu **žláz**, zejména štítné žlázy, nadledvin, podvěsku mozkového nebo slinivky břišní);
- pocit většího hladu nebo žízně než obvykle, častější močení než obvykle, vysoká hladina cukru v krvi, rychlé a hluboké dýchání, zmatenost, nasládlý zápach dechu, sladká nebo kovová chuť v ústech nebo jiný zápach moči nebo potu (může jít o příznaky **cukrovky**);
- snížení množství moči (může jít o příznak zánětu **ledvin**);
- vyrážka, svědění, puchýře na kůži nebo vředy v ústech nebo na vlhkých místech (může jít o příznaky zánětu **kůže**);
- bolest na hrudi, dušnost nebo nepravidelná srdeční akce (může jít o příznaky zánětu **srdečního svalu**);
- bolest svalů nebo slabost, nebo rychlá únava svalů (může jít o příznaky zánětu svalů nebo jiné **svalové problémy**);
- zimnice nebo třes, svědění nebo vyrážka, návaly horka, dušnost nebo sípání, závratě nebo horečka (může jít o příznaky **reakce související s podáním infuze**);
- křečové stavy (epileptické záchvaty), ztuhlost šíje, bolest hlavy, horečka, zimnice, zvracení, přecitlivělost očí na světlo, zmatenost a ospalost (může jít o příznaky zánětu **mozku** nebo zánět mozkových blan a **míšních obalů/plen**);
- bolest, slabost a ochrnutí horních nebo dolních končetin (může jít o příznaky zánětu **nervů**, Guillainův-Barrého syndrom);
- bolest kloubů, otoky a/nebo ztuhlost (může jít o známky zánětu **kloubů**, imunitně podmíněné artritidy)
- zarudnutí oka, bolest oka, citlivost na světlo a/nebo změny vidění (může jít o známky a příznaky zánětu oka, uveitidy)
- krvácení (z nosu nebo z dásní) a/nebo tvorba modřin (může jít o příznaky **nízkého počtu krevních destiček**).

Máte-li některý z výše uvedených příznaků, **kontaktujte ihned svého lékaře.**

Děti a dospívající

Přípravek IMJUDO nemá být podáván dětem a dospívajícím do 18 let věku, protože u těchto pacientů nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek IMJUDO

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných léčivých přípravků a léčivých přípravků vydávaných bez lékařského předpisu.

Těhotenství a plodnost

Užívání tohoto přípravku **se nedoporučuje v těhotenství**. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem. Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte používat účinnou antikoncepci během léčby přípravkem IMJUDO a po dobu nejméně 3 měsíců od podání poslední dávky.

Kojení

Informujte svého lékaře, jestliže kojíte. Není známo, zda přípravek IMJUDO přechází do lidského mateřského mléka. Během používání přípravku IMJUDO a po dobu nejméně 3 měsíců od podání poslední dávky Vám může být doporučeno nekojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že přípravek IMJUDO bude mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud se však vyskytnou nežádoucí účinky ovlivňující Vaši schopnost koncentrace a reakce, buďte opatrní při řízení a obsluze strojů.

Nízký obsah sodíku v přípravku IMJUDO

Přípravek IMJUDO obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek IMJUDO používá

Přípravek IMJUDO Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice pod dohledem zkušeného lékaře. Lékař Vám podá přípravek IMJUDO do žíly infuzí trvající přibližně hodinu.

U nádorového onemocnění jater se přípravek IMJUDO podává v kombinaci s durvalumabem.

Doporučená dávka

- Jestliže je Vaše tělesná hmotnost 40 kg nebo vyšší, doporučená dávka přípravku IMJUDO je 300 mg jako jednorázová dávka.
- Jestliže je Vaše tělesná hmotnost nižší než 40 kg, doporučená dávka přípravku IMJUDO bude 4 mg na jeden kilogram Vaší tělesné hmotnosti.

U nádorového onemocnění plic se přípravek IMJUDO podává v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií.

Doporučená dávka

- Jestliže je Vaše tělesná hmotnost 34 kg a vyšší, doporučená dávka je 75 mg každé 3 týdny.
- Jestliže je Vaše tělesná hmotnost nižší než 34 kg, doporučená dávka bude 1 mg na jeden kg Vaší tělesné hmotnosti každé 3 týdny.

Obvykle dostanete celkem 5 dávek přípravku IMJUDO. První 4 dávky se podávají v 1., 4., 7. a 10. týdnu. Pátá dávka se pak obvykle podá o 6 týdnů později, v 16. týdnu. Váš lékař přesně rozhodne, kolik cyklů léčby potřebujete.

Pokud je přípravek IMJUDO podáván v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií, bude Vám nejprve podán přípravek IMJUDO, poté durvalumab a poté chemoterapie.

Pokud jste vynechal(a) návštěvu

Je velmi důležité, abyste nevynechal(a) dávku tohoto léčivého přípravku. Pokud návštěvu vynecháte, **ihned zavolejte svému lékaři**, abyste si domluvil(a) náhradní návštěvu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se léčby, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Když budete používat přípravek IMJUDO, mohou se objevit některé závažné nežádoucí účinky, **viz bod 2**.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, které byly hlášeny v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem IMJUDO v kombinaci s durvalumabem, **ihned se poradte se svým lékařem**.

V klinických studiích u pacientů léčených přípravkem IMJUDO v kombinaci s durvalumabem byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- snížená činnost štítné žlázy, která může způsobit únavu nebo nárůst tělesné hmotnosti
- kašel
- průjem
- bolest břicha
- abnormální jaterní testy (zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení alaninaminotransferázy)
- kožní vyrážka
- svědění
- horečka
- otoky nohou (periferní edém)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- infekce horních cest dýchacích
- infekce plic (pneumonie)
- onemocnění podobné chřipce
- infekce zubů a měkkých tkání úst
- nadměrná činnost štítné žlázy, která může způsobit zrychlenou činnost srdce nebo ztrátu tělesné hmotnosti
- zánět štítné žlázy (tyroiditida)
- snížená sekrece hormonů produkovaných nadledvinami, která může způsobit únavu
- zánět plic (pneumonitida)
- abnormální testy funkce slinivky břišní
- zánět střev (kolitida)
- zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- zánět jater (hepatitida)
- zánět kůže
- noční pocení
- bolest svalů (myalgie)
- abnormální testy funkce ledvin (zvýšení kreatininu v krvi)
- bolestivé močení (dysurie)

- reakce na podání infuze léčivého přípravku, která může způsobit horečku nebo návaly horka

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- plísňová infekce v ústech
- nedostatečná činnost podvěsku mozkového; zánět podvěsku mozkového
- stav, kdy ochabují svaly a dochází k jejich rychlé únavě (myasthenia gravis)
- zánět mozkomíšních blan (meningitida)
- zánět srdce (myokarditida)
- chrapot (dysfonie)
- zjizvení plicní tkáně
- puchýře na kůži
- zánět svalů (myositida)
- zánět svalů a cév
- zánět ledvin (nefritida), který může snížit množství moči
- zánět kloubů (imunitně podmíněná artritida)

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

- zánět oka (uveitida)

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny s neznámou frekvencí (z dostupných údajů nelze určit)

- nízký počet krevních destiček se známkami nadměrného krvácení a tvorby modřin (imunitní trombocytopenie)
- diabetes insipidus (onemocnění způsobené nedostatkem určitého hormonu zvaného ADH vedoucí k neschopnosti zadržet vodu v těle)
- diabetes mellitus (cukrovka) 1. typu
- zánět nervů (Guillainův-Barrého syndrom)
- zánět mozku (encefalitida)
- protržení střeva (střevní perforace)
- zánět močového měchýře (cystitida). Známky a příznaky mohou zahrnovat časté a/nebo bolestivé močení, nutkání močit, krev v moči, bolest nebo tlak v podbříšku.

Následujících nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem IMJUDO v kombinaci s durvalumabem a chemoterapií:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- infekce horních cest dýchacích
- plicní infekce (pneumonie)
- nízký počet červených krvinek
- nízký počet bílých krvinek
- nízký počet krevních destiček
- snížená činnost štítné žlázy projevující se únavou nebo nárůstem tělesné hmotnosti
- snížená chuť k jídlu
- kašel
- pocit na zvracení
- průjem
- zvracení
- zácpa
- abnormální jaterní testy (zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení alaninaminotransferázy)
- ztráta vlasů
- kožní vyrážka
- svědění
- bolest kloubů (artralgie)
- pocit únavy nebo slabosti
- horečka

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- onemocnění podobné chřipce
- plísňová infekce v ústech
- nízký počet bílých krvinek s příznaky horečky
- nízký počet červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (pancytopenie)
- nadměrná činnost štítné žlázy, která může způsobit zrychlenou činnost srdce nebo ztrátu tělesné hmotnosti
- snížené hladiny hormonů produkovaných nadledvinami, které mohou způsobit únavu
- nedostatečná činnost podvěsku mozkového, zánět podvěsku mozkového
- zánět štítné žlázy
- zánět nervů způsobující necitlivost, slabost, mravenčení nebo palčivou bolest paží a nohou (periferní neuropatie)
- zánět plic
- chrapot
- zánět úst nebo rtů
- abnormální testy funkce slinivky břišní
- bolest břicha
- zánět tlustého střeva
- zánět slinivky břišní
- zánět jater, který může způsobit pocit na zvracení nebo pocit menšího hladu (hepatitida)
- bolest svalů
- abnormální testy funkce ledvin (zvýšený kreatinin v krvi)
- bolestivé močení
- otoky nohou
- reakce na infuzi léčivého přípravku, která může způsobit horečku nebo návaly horka

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- infekce zubů a měkkých tkání úst
- nízký počet krevních destiček se známkami nadměrného krvácení a tvorby modřin (imunitní trombocytopenie)
- diabetes insipidus (žíznivka)
- diabetes mellitus 1. typu (cukrovka)
- zánět mozku
- zánět srdečního svalu
- zjizvení plicní tkáně
- puchýře na kůži
- noční pocení
- zánět kůže
- zánět svalů
- zánět svalů a cév
- zánět ledvin, který může snížit množství moči
- zánět močového měchýře. Známky a příznaky mohou zahrnovat časté a/nebo bolestivé močení, nutkání močit, krev v moči, bolest nebo tlak v podbříšku.
- zánět oka (uveitida)
- zánět kloubů (imunitně podmíněná artritida)

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny s neznámou frekvencí (nelze z dostupných údajů určit)

- stav, kdy svaly ochabují a dochází k jejich rychlé únavě (myasthenia gravis)
- zánět nervů (Guillainův-Barrého syndrom)
- zánět mozkomíšních blan
- protržení střeva (střevní perforace)

Ihned se porad'te se svým lékařem, pokud se u Vás vyskytne jakýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, **sdělte to svému lékaři.** Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IMJUDO uchovávat

Přípravek IMJUDO Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice a zdravotnický pracovník bude zodpovědný za jeho uchování.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, jestliže je zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice.

Neuchovávejte žádný nepoužitý infuzní roztok k opětovnému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek IMJUDO obsahuje

Léčivou látkou je tremelimumab.

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg tremelimumabu.

Jedna injekční lahvička obsahuje buď 300 mg tremelimumabu v 15 ml koncentrátu nebo 25 mg tremelimumabu v 1,25 ml koncentrátu.

Dalšími složkami jsou: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalosy, dihydrát dinatrium-edetátu (viz bod 2 „Nízký obsah sodíku v přípravku IMJUDO“), polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek IMJUDO vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek IMJUDO koncentrát pro infuzní roztok je sterilní, bez konzervačních přísad, čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic.

Přípravek je k dispozici v balení obsahujícím buď 1 skleněnou injekční lahvičku o obsahu 1,25 ml koncentrátu nebo 1 skleněnou injekční lahvičku o obsahu 15 ml koncentrátu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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**Slovenija**

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

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava a podávání infuze:

- Parenterální léčivé přípravky musí být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost částic a změnu barvy. Koncentrát je čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic. Zlikvidujte injekční lahvičku, pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice.
- Netřepejte s injekční lahvičkou.
- Z injekční lahvičky (lahviček) odeberte požadovaný objem koncentrátu a přeneste ho do infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Konečná koncentrace naředěného roztoku má být v rozmezí od 0,1 do 10 mg/ml. Zředěný roztok promíchejte jemným převrácením.
- Léčivý přípravek je třeba použít okamžitě po naředění. Naředěný roztok se nesmí zmrazit. Pokud není použit okamžitě, celková doba od propíchnutí zátky injekční lahvičky do zahájení podání nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C). Pokud jsou infuzní vaky uchovávány v chladničce, je třeba je před použitím ponechat temperovat na pokojovou teplotu. Infuzní roztok podávejte intravenózně po dobu 60 minut za použití sterilního filtru s nízkou vazebností pro bílkoviny a porozitě 0,2 nebo 0,22 mikrometru, který je součástí infuzní linky.
- Nepodávejte souběžně další léčivé přípravky stejnou infuzní linkou.
- Přípravek IMJUDO je určen pro jednorázové podání. Zlikvidujte veškerý nepoužitý přípravek v injekční lahvičce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

PŘÍLOHA IV

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy (PSUR) pro tremelimumab dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje z klinických studií, literatury, spontánních hlášení a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku považuje výbor PRAC kauzální vztah mezi tremelimumabem v kombinaci s durvalumabem a „uveitidou“ a „artritidou“ za přinejmenším opodstatněně možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku obsahujícím tremelimumab mají být odpovídajícím způsobem doplněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP se všemi závěry a zdůvodněním pro doporučení výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se tremelimumabu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího tremelimumab zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.