

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMJUDO 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 20 mg τρεμελιμουμάμπης.

Ένα φιαλίδιο με 1,25 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg τρεμελιμουμάμπης.

Ένα φιαλίδιο με 15 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 300 mg τρεμελιμουμάμπης.

Η τρεμελιμουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο αντι-κυτταροτοξικό αντιγόνο 4 των T-λεμφοκυττάρων (CTLA-4) μονοκλωνικό αντίσωμα της ανοσοσφαιρίνης G2 IgG2a που παράγεται σε κύτταρα μυελώματος ποντικού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, ελεύθερο από ή πρακτικά ελεύθερο από ορατά σωματίδια. Το διάλυμα έχει pH περίπου 5,5 και ωσμωτικότητα περίπου 285 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων με προχωρημένο ή ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ).

Το IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) χωρίς ευαισθητοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR ή θετικές μεταλλάξεις της ALK.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του IMJUDO παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Το IMJUDO χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 1 ώρας.

Όταν το IMJUDO χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες, να ανατρέχετε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) των θεραπευτικών παραγόντων για περισσότερες πληροφορίες.

Πίνακας 1. Συνιστώμενη δόση του IMJUDO

Ένδειξη	Συνιστώμενη δοσολογία του IMJUDO	Διάρκεια της Θεραπείας
Προχωρημένο ή ανεγχείρητο ΗΚΚ	IMJUDO 300 mg ^α ως εφάπαξ δόση χορηγούμενη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg ^α στον Κύκλο 1/Ημέρα 1, ακολουθούμενα από μονοθεραπεία με δουρβαλουμάμπη κάθε 4 εβδομάδες.	Μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.
Μεταστατικός ΜΜΚΠ	<u>Κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας με πλατίνα:</u> 75 mg^β σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες) για 4 κύκλους (12 εβδομάδες). <u>Μετά τη χημειοθεραπεία με πλατίνα:</u> Δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες και, με βάση την ιστολογία, θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη^γ κάθε 4 εβδομάδες. Μια πέμπτη δόση IMJUDO 75 mg^{δ,ε} πρέπει να χορηγηθεί την εβδομάδα 16 μαζί με τη δόση 6 της δουρβαλουμάμπης.	Έως 5 δόσεις το μέγιστο. Οι ασθενείς μπορούν να λάβουν λιγότερες από πέντε δόσεις IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, εάν υπάρχει πρόοδος της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

^α Για το IMJUDO, ασθενείς με ΗΚΚ με σωματικό βάρος 40 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία βάσει βάρους, ισοδύναμη με IMJUDO 4 mg/kg έως ότου το βάρος γίνει μεγαλύτερο από 40 kg. Για τη δουρβαλουμάμπη, ασθενείς με σωματικό βάρος 30 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία βάσει βάρους, ισοδύναμη με δουρβαλουμάμπη 20 mg/kg έως ότου το βάρος γίνει μεγαλύτερο από 30 kg.

^β Για το IMJUDO, ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ και σωματικό βάρος 34 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία βάσει βάρους, ισοδύναμη με IMJUDO 1 mg/kg έως ότου το βάρος βελτιωθεί σε μεγαλύτερο από 34 kg. Για τη δουρβαλουμάμπη, ασθενείς με σωματικό βάρος 30 kg ή λιγότερο πρέπει να λαμβάνουν δοσολογία βάσει βάρους, ισοδύναμη με δουρβαλουμάμπη 20 mg/kg έως ότου το βάρος βελτιωθεί σε μεγαλύτερο από 30 kg.

^γ Να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας συντήρησης με πεμετρεξέδη για τους ασθενείς με μη πλακώδεις όγκους, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με πεμετρεξέδη και καρβοπλατίνη/σιςπλατίνη κατά τη διάρκεια του σταδίου της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα.

^δ Σε περίπτωση καθυστέρησης(εων) της δόσης, μπορεί να χορηγηθεί μια πέμπτη δόση IMJUDO μετά την Εβδομάδα 16, μαζί με τη δουρβαλουμάμπη.

^ε Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν λιγότερους από 4 κύκλους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, οι υπόλοιποι κύκλοι του IMJUDO (έως συνολικά 5) μαζί με δουρβαλουμάμπη πρέπει να δίνονται κατά τη φάση μετά τη χημειοθεραπεία με πλατίνα.

Δεν συνιστάται αύξηση ή μείωση της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το IMJUDO σε συνδυασμό με τη δουρβαλουμάμπη. Η αναστολή ή η διακοπή χορήγησης της θεραπείας μπορεί να απαιτηθούν με βάση την ατομική ασφάλεια και ανεκτικότητα.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στον Πίνακα 2 (ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 για επιπλέον συστάσεις διαχείρισης, πληροφορίες παρακολούθησης και αξιολόγησης). Να ανατρέξετε επίσης στην ΠΧΠ για τη δουρβαλουμάμπη.

Πίνακας 2. Τροποποιήσεις της θεραπείας για το IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρότητα ^α	Τροποποίηση της θεραπείας
Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια	Βαθμού 2	Αναστολή της δόσης ^β
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα	ALT ή AST > 3 - ≤ 5 x ULN ή ολική χολερυθρίνη > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Αναστολή της δόσης ^β
	ALT ή AST > 5 - ≤ 10 x ULN	Αναστολή της δουρβαλουμάμπης και οριστική διακοπή του IMJUDO (όπου ενδείκνυται)
	Ταυτόχρονη ALT ή AST > 3 x ULN και ολική χολερυθρίνη > 2 x ULN ^γ	Οριστική διακοπή
	ALT ή AST > 10 x ULN ή ολική χολερυθρίνη > 3 x ULN	
Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα σε HKK (ή συμμετοχή δευτερεύοντος όγκου του ήπατος με μη φυσιολογικές τιμές κατά την αρχική εκτίμηση) ^δ	ALT ή AST > 2,5 - ≤ 5 x BLV και ≤ 20 x ULN	Αναστολή της δόσης ^β
	ALT ή AST > 5 - 7 x BLV και ≤ 20 x ULN ή ταυτόχρονη ALT ή AST 2,5 - 5 x BLV και ≤ 20 x ULN και ολική χολερυθρίνη > 1,5 - < 2 x ULN ^γ	Αναστολή της δουρβαλουμάμπης και οριστική διακοπή του IMJUDO (όπου ενδείκνυται)

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρότητα ^α	Τροποποίηση της θεραπείας
	ALT ή AST > 7 x BLV ή > 20 x ULN όποιο συμβεί πρώτο ή χολερυθρίνη > 3 x ULN	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα ή διάρροια	Βαθμού 2	Αναστολή της δόσης ^β
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή ^ε
Διάτρηση του εντέρου	ΟΠΟΙΟΥΔΗΠΟΤΕ βαθμού	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενος υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα	Βαθμού 2-4	Αναστολή της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση
Ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός	Βαθμού 2-4	Χωρίς μεταβολές
Ανοσομεσολαβούμενη ανεπάρκεια των επινεφριδίων, υποφυσίτιδα/ υποϋποφυσισμός	Βαθμού 2-4	Αναστολή της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση
Ανοσομεσολαβούμενος Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης	Βαθμού 2-4	Χωρίς μεταβολές
Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα	Βαθμού 2 με κρεατινίνη ορού > 1,5-3 x (ULN ή αρχική εκτίμηση)	Αναστολή της δόσης ^β
	Βαθμού 3 με κρεατινίνη ορού > 3 x αρχική εκτίμηση ή > 3-6 x ULN, Βαθμού 4 με κρεατινίνη ορού > 6 x ULN	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς)	Βαθμού 2 για > 1 εβδομάδα ή Βαθμού 3	Αναστολή της δόσης ^β
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα	Βαθμού 2-4	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη μυοσίτιδα/πολυμυοσίτιδα/ραβδομύωση	Βαθμού 2 ή 3	Αναστολή της δόσης ^{β,στ}

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρότητα ^α	Τροποποίηση της θεραπείας
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή
Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	Βαθμού 1 ή 2	Διακοπή ή επιβράδυνση του ρυθμού της έγχυσης
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη μυασθένεια gravis	Βαθμού 2-4	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη εγκάρσια μυελίτιδα	Οποιοδήποτε βαθμού	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη μηνιγγίτιδα	Βαθμού 2	Αναστολή της δόσης ^β
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενη εγκεφαλίτιδα	Βαθμού 2-4	Οριστική διακοπή
Ανοσομεσολαβούμενο σύνδρομο Guillain-Barré	Βαθμού 2-4	Οριστική διακοπή
Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ^γ	Βαθμού 2 ή 3	Αναστολή της δόσης ^β
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή
Μη ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 2 και 3	Αναστολή της δόσης μέχρι ≤ Βαθμού 1 ή μεταβολή στην αρχική εκτίμηση
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή ^η

^α Κοινά Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών, έκδοση 4.03. ALT: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ULN: ανώτερο φυσιολογικό όριο, BLV: τιμή κατά την αρχική εκτίμηση.

^β Μετά την αναστολή της δόσης, μπορεί να γίνει επανέναρξη του IMJUDO και/ή της δουρβαλουμάμπης εντός 12 εβδομάδων εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν βελτιωθεί σε ≤ Βαθμού 1 και η δόση των κορτικοστεροειδών έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Το IMJUDO και η δουρβαλουμάμπη πρέπει να διακόπτονται οριστικά για επαναλαμβανόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3, όπως εφαρμόζεται.

^γ Για ασθενείς με εναλλακτική αιτία να ακολουθείτε τις συστάσεις για αυξήσεις AST ή ALT χωρίς ταυτόχρονες αυξήσεις της χολερυθρίνης.

^δ Εάν η AST και η ALT είναι μικρότερες από ή ίσες με το ULN κατά την αρχική εκτίμηση σε ασθενείς με συμμετοχή του ήπατος, να γίνεται αναστολή ή οριστική διακοπή της δουρβαλουμάμπης με βάση τις συστάσεις για ηπατίτιδα χωρίς συμμετοχή του ήπατος.

^ε Οριστική διακοπή του IMJUDO για Βαθμό 3. Ωστόσο, μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με δουρβαλουμάμπη μόλις υποχωρήσει το συμβάν.

- ^α Οριστική διακοπή του IMJUDO και της δουρβαλουμάμπης εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν υποχωρήσει σε ≤ Βαθμό 1 εντός 30 ημερών ή εάν υπάρχουν σημεία αναπνευστικής ανεπάρκειας.
- ^ς Περιλαμβάνει αυτοάνοση θρομβοπενία, παγκρεατίτιδα, μη λοιμώδη κυστίτιδα, ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα, ραγοειδίτιδα και ρευματική πολυμυαλγία.
- ^η Με εξαίρεση τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα Βαθμού 4, για τα οποία η απόφαση διακοπής της θεραπείας πρέπει να βασίζεται στα συνοδά κλινικά σημεία/συμπτώματα και την κλινική κρίση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω με μεταστατικό ΜΜΚΠ είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του IMJUDO σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του IMJUDO για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το IMJUDO δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMJUDO σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί όσον αφορά τα ΗΚΚ και ΜΜΚΠ. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Εκτός από τις εγκεκριμένες ενδείξεις του, το IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας 1 έως 17 ετών με νευροβλάστωμα, συμπαγή όγκο και σάρκωμα. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν επέτρεψαν να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι τα οφέλη μιας τέτοιας χρήσης υπερτερούν των κινδύνων. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Το IMJUDO προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση, χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση, σε διάστημα 1 ώρας (βλ. παράγραφο 6.6).

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη

Για προχωρημένο ή ανεγχείρητο ΗΚΚ (uHCC), όταν το IMJUDO χορηγείται σε συνδυασμό με τη δουρβαλουμάμπη, να χορηγείτε το IMJUDO ως ξεχωριστή ενδοφλέβια έγχυση πριν από τη δουρβαλουμάμπη την ίδια ημέρα. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση της δουρβαλουμάμπης.

IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα

Για ΜΜΚΠ, όταν το IMJUDO χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, το IMJUDO χορηγείται πρώτο, ακολουθούμενο από τη δουρβαλουμάμπη και στη συνέχεια χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα την ημέρα χορήγησης της δόσης.

Όταν το IMJUDO χορηγείται ως μια πέμπτη δόση σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη την εβδομάδα 16, το IMJUDO χορηγείται πρώτο, ακολουθούμενο από τη

δουρβαλουμάμπη και στη συνέχεια θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη την ημέρα χορήγησης της δόσης.

Το IMJUDO, η δουρβαλουμάμπη και η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα χορηγούνται ως ξεχωριστές ενδοφλέβιες εγχύσεις. Το IMJUDO και η δουρβαλουμάμπη χορηγούνται το καθένα σε διάστημα 1 ώρας. Για τη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, να ανατρέχετε στην ΠΧΠ για πληροφορίες σχετικές με τη χορήγηση. Για τη θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη, να ανατρέχετε στην ΠΧΠ για πληροφορίες σχετικές με τη χορήγηση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται ξεχωριστοί σάκοι έγχυσης και φίλτρα για κάθε έγχυση.

Κατά τη διάρκεια του κύκλου 1, το IMJUDO πρέπει να ακολουθείται από τη δουρβαλουμάμπη ξεκινώντας περίπου 1 ώρα (μέγιστο 2 ώρες) μετά το τέλος της έγχυσης του IMJUDO. Η έγχυση της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα πρέπει να ξεκινά περίπου 1 ώρα (μέγιστο 2 ώρες) μετά το τέλος της έγχυσης της δουρβαλουμάμπης. Εάν δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές ανησυχίες κατά τη διάρκεια του κύκλου 1, τότε κατά την κρίση του ιατρού, οι επόμενοι κύκλοι δουρβαλουμάμπης μπορούν να χορηγηθούν αμέσως μετά το IMJUDO και η χρονική περίοδος μεταξύ του τέλους της έγχυσης της δουρβαλουμάμπης και της έναρξης της χημειοθεραπείας μπορεί να μειωθεί σε 30 λεπτά.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας να ανατρέχετε στην παράγραφο 4.2, Πίνακας 2. Για πιθανολογούμενες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να διενεργείται επαρκής αξιολόγηση, ώστε να επιβεβαιώνεται η αιτιολογία ή να αποκλείονται εναλλακτικές αιτιολογίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, πρέπει να γίνεται παύση του IMJUDO σε συνδυασμό με την δουρβαλουμάμπη και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή. Ύστερα από βελτίωση σε $\leq$ Βαθμό 1, θα πρέπει να ξεκινά βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών και να συνεχίζεται για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης των κορτικοστεροειδών και/ή της χρήσης επιπρόσθετων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών, εάν παρατηρείται επιδείνωση ή δεν παρατηρείται βελτίωση.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Η πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα πρέπει να επιβεβαιώνεται με ακτινολογική απεικόνιση και πρέπει να αποκλείονται λοιποί λοιμογόνοι παράγοντες και σχετιζόμενες με τη νόσο αιτιολογίες και να αντιμετωπίζεται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Για συμβάντα Βαθμού 2, γίνεται έναρξη με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση. Για συμβάντα Βαθμού 3 ή 4, γίνεται έναρξη με αρχική δόση μεθυλπρεδνιζολόνης 2-4 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση.

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Να παρακολουθείτε τα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της ολικής χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επόμενη έγχυση. Να εξετάζεται το ενδεχόμενο επιπρόσθετης παρακολούθησης με βάση την κλινική εκτίμηση. Η ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση για όλους τους βαθμούς.

Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα ή διάρροια, η οποία ορίζεται ότι απαιτεί τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Διάρρηση του εντέρου και διάρρηση του παχέος εντέρου αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας/διάρροιας και διάρρησης του εντέρου και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση για Βαθμούς 2-4. Συμβουλευτείτε αμέσως έναν χειρουργό, εάν υπάρχει υποψία διάρρησης του εντέρου ΟΠΟΙΟΥΔΗΠΟΤΕ βαθμού.

Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινοπάθειες

Ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδίτιδα ανέκυσαν σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία και ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να έπεται του υπερθυρεοειδισμού (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές δοκιμασίες της θυρεοειδικής λειτουργίας πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική εκτίμηση. Ο ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδίτιδα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Για τον ανοσομεσολαβούμενο υποθυρεοειδισμό, ξεκινήστε θεραπεία υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών όπως ενδείκνυται κλινικά για Βαθμούς 2-4. Για τον ανοσομεσολαβούμενο υπερθυρεοειδισμό/θυρεοειδίτιδα, μπορεί να εφαρμοστεί συμπτωματική διαχείριση για Βαθμούς 2-4.

Ανοσομεσολαβούμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Ανοσομεσολαβούμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Για τη συμπτωματική επινεφριδιακή ανεπάρκεια οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση και υποκατάσταση ορμονών όπως ενδείκνυται κλινικά για Βαθμούς 2-4.

Ανοσομεσολαβούμενος τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης

Ανοσομεσολαβούμενος τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης, ο οποίος μπορεί αρχικά να εμφανίζεται ως διαβητική κετοξέωση που μπορεί να είναι θανατηφόρα εάν δεν ανιχνευθεί νωρίς, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα τύπου 1 σακχαρώδους διαβήτη. Για τον συμπτωματικό τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη,

οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Θεραπεία με ινσουλίνη μπορεί να ξεκινήσει όπως ενδείκνυται κλινικά για Βαθμούς 2-4.

Ανοσομεσολαβούμενη υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός

Ανοσομεσολαβούμενη υποφυσίτιδα ή υποϋποφυσισμός ανέκυψαν σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα υποφυσίτιδας ή υποϋποφυσισμού. Για τη συμπτωματική υποφυσίτιδα ή τον υποϋποφυσισμό οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση και υποκατάσταση ορμονών όπως ενδείκνυται κλινικά για Βαθμούς 2-4.

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα, η οποία ορίζεται ότι απαιτεί τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση για Βαθμούς 2-4.

Ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα

Ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς), τα οποία ορίζονται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψαν σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί συμβάντα συνδρόμου Stevens-Johnson ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PD-1 και CTLA-4 αναστολείς. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα εξανθήματος ή δερματίτιδας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση για Βαθμό 2 > 1 εβδομάδα ή Βαθμό 3 και 4.

Ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ανοσομεσολαβούμενης μυοκαρδίτιδας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 2-4 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση για Βαθμούς 2-4. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 2 έως 3 ημερών παρά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, θα πρέπει να ξεκινά άμεσα πρόσθετη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Μετά την υποχώρηση (Βαθμός 0), θα πρέπει να ξεκινήσει βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών και συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα.

Ανοσομεσολαβούμενη παγκρεατίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη παγκρεατίτιδα ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ανοσομεσολαβούμενης παγκρεατίτιδας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεδομένου του μηχανισμού δράσης της τρεμελιμουμάμπης σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη, ενδέχεται να ανακλύψουν άλλες πιθανές ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ακόλουθες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ή με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία: μυασθένεια gravis, εγκάρσια μυελίτιδα, μυοσίτιδα, πολυμυοσίτιδα, ραβδομυόλυση, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, άνοση θρομβοπενία, μη λοιμώδης κυστίτιδα, ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα, ραγοειδίτιδα και ρευματική πολυμυαλγία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται με αρχική δόση πρεδνιζόνης 1-2 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση για Βαθμούς 2-4.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2. Για σοβαρότητα Βαθμού 1 ή 2, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προκαταρκτικών φαρμακευτικών αγωγών για προφύλαξη από επακόλουθες αντιδράσεις έγχυσης. Για Βαθμό 3 ή 4, να γίνεται διαχείριση των σοβαρών σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων σύμφωνα με το πρότυπο του ιδρύματος, τις κατάλληλες κατευθυντήριες οδηγίες της κλινικής πρακτικής και/ή τις κατευθυντήριες οδηγίες από την κοινότητα.

Προφυλάξεις για συγκεκριμένες ασθένειες

Μεταστατικός ΜΜΚΠ

Υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα για ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 75 ετών) που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Συνιστάται προσεκτική εξέταση του πιθανού οφέλους/κινδύνου αυτού του σχήματος σε ατομική βάση.

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες

Προχωρημένο ή ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)

Ασθενείς με τα ακόλουθα εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες: Βαθμολογία Child-Pugh B ή C, θρόμβωση της κύριας πυλαίας φλέβας, μεταμόσχευση ήπατος, μη ελεγχόμενη υπέρταση, ιστορικό ή τρέχουσες εγκεφαλικές μεταστάσεις, συμπίεση νωτιαίου μυελού, συνυπάρχουσα λοίμωξη από ιογενή ηπατίτιδα B και ηπατίτιδα C, ενεργή ή προηγούμενη τεκμηριωμένη αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (GI) εντός 12 μηνών, ασκίτης που απαιτεί μη φαρμακολογική παρέμβαση εντός 6 μηνών, ηπατική εγκεφαλοπάθεια εντός 12 μηνών πριν από την έναρξη της θεραπείας, ενεργές ή προηγούμενες τεκμηριωμένες αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις διαταραχές. Ελλείψει δεδομένων, η τρεμελιμουμάμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς μετά από προσεκτική εξέταση του πιθανού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Μεταστατικός ΜΜΚΠ

Ασθενείς με τα ακόλουθα εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες: ενεργή ή προηγουμένως τεκμηριωμένη αυτοάνοση νόσος, ενεργές και/ή μη θεραπευμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις, ιστορικό ανοσοανεπάρκειας, χορήγηση συστηματικής ανοσοκαταστολής εντός 14 ημερών πριν από την έναρξη της τρεμελιμουμάμπης ή της δουρβαλουμάμπης, εκτός από τη φυσιολογική δόση των συστηματικών κορτικοστεροειδών (≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο), μη ελεγχόμενη ταυτόχρονη πάθηση, ενεργή φυματίωση ή ηπατίτιδα B ή C ή HIV λοίμωξη ή ασθενείς που έλαβαν εμβόλιο ζώντων εξασθενημένων ιών εντός 30 ημερών πριν ή μετά την έναρξη της τρεμελιμουμάμπης ή της δουρβαλουμάμπης. Ελλείψει δεδομένων, η τρεμελιμουμάμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή

σε αυτούς τους πληθυσμούς μετά από προσεκτική εξέταση του πιθανού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών πριν από την έναρξη της τρεμελιμουμάμπης, εκτός των φυσιολογικών δόσεων των συστηματικών κορτικοστεροειδών (≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου), δεν συνιστάται λόγω της ενδεχόμενης παρεμβολής τους στη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα της τρεμελιμουμάμπης. Ωστόσο, μετά την έναρξη της τρεμελιμουμάμπης μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά για τη θεραπεία ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες φαρμακοκινητικές (PK) μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με την τρεμελιμουμάμπη. Δεδομένου ότι οι πρωταρχικές οδοί αποβολής της τρεμελιμουμάμπης είναι ο καταβολισμός των πρωτεϊνών μέσω του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος ή διαμεσολαβούμενης από τον στόχο εναπόθεσης, δεν αναμένονται μεταβολικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου. Η PK αλληλεπίδραση φαρμάκων μεταξύ τρεμελιμουμάμπης σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα εκτιμήθηκε στη μελέτη POSEIDON και δεν καταδείχθηκαν κλινικά σημαντικές PK αλληλεπιδράσεις μεταξύ τρεμελιμουμάμπης, δουρβαλουμάμπης, nab-πακλιταξέλης, γεμισιταβίνης, πεμετρεξέδης, καρβοπλατίνης ή σισπλατίνης στη συγχρησιμοποιούμενη θεραπεία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση της τρεμελιμουμάμπης.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τρεμελιμουμάμπης σε έγκυο γυναίκα. Με βάση τον μηχανισμό δράσης της και τη μεταφορά της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG2 μέσω του πλακούντα, η τρεμελιμουμάμπη έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τη διατήρηση της εγκυμοσύνης και μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα όσον αφορά την αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το IMJUDO δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την παρουσία της τρεμελιμουμάμπης στο ανθρώπινο γάλα, την απορρόφηση και τις επιδράσεις στο βρέφος που θηλάζει ή τις επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος. Η ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη IgG2 είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο βρέφος που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IMJUDO και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις της τρεμελιμουμάμπης στη γονιμότητα σε ανθρώπους ή ζώα. Ωστόσο, παρατηρήθηκε διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων στον προστάτη και τη μήτρα σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (βλ. παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων για τη γονιμότητα δεν είναι γνωστή.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τρεμελιμουμάμπη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη

Η ασφάλεια της τρεμελιμουμάμπης 300 mg ως εφάπαξ δόση σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα σε 462 ασθενείς με ΗΚΚ (ομάδα ΗΚΚ) από τη μελέτη HIMALAYA και μια άλλη μελέτη σε ασθενείς με ΗΚΚ, τη Μελέτη 22. Οι πιο συχνές (> 10%) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εξάνθημα (32,5%), κνησμός (25,5%), διάρροια (25,3%), κοιλιακό άλγος (19,7%), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αλανίνη της αμινοτρανσφεράσης αυξημένη (18,0%), πυρεξία (13,9%), υποθυρεοειδισμός (13,0%), βήχας/παραγωγικός βήχας (10,8%) και οίδημα περιφερικό (10,4%) (βλ. Πίνακα 3).

Οι πιο συχνές (> 3%) σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (NCI CTCAE Βαθμού ≥ 3) ήταν ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (8,9%), λιπάση αυξημένη (7,1%), αμυλάση αυξημένη (4,3%) και διάρροια (3,9%).

Οι πιο συχνές (> 2%) σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κολίτιδα (2,6%), διάρροια (2,4%) και πνευμονία (2,2%).

Η συχνότητα οριστικής διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι 6,5%. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν ηπατίτιδα (1,5%), και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (1,3%).

IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία

Η ασφάλεια της τρεμελιμουμάμπης που χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία βασίζεται σε δεδομένα σε 330 ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ. Οι πιο συχνές (> 10%) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναιμία (49,7%), ναυτία (41,5%), ουδετεροπενία (41,2%), κόπωση (36,1%), μειωμένη όρεξη (28,2%), εξάνθημα (25,8%), θρομβοπενία (24,5%), διάρροια (21,5%), λευκοπενία (19,4%), δυσκοιλιότητα (19,1%), έμετος (18,2%), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (17,6%), πυρεξία (16,1%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (15,5%), πνευμονία (14,8%), υποθυρεοειδισμός (13,3%), αρθραλγία (12,4%), βήχας/παραγωγικός βήχας (12,1%) και κνησμός (10,9%).

Οι πιο συχνές (> 3%) σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (NCI CTCAE Βαθμού ≥ 3) ήταν ουδετεροπενία (23,9%), αναιμία (20,6%), πνευμονία (9,4%), θρομβοπενία (8,2%), λευκοπενία (5,5%), κόπωση (5,2%), λιπάση αυξημένη (3,9%) και αμυλάση αυξημένη (3,6%).

Οι πιο συχνές (> 2%) σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πνευμονία (11,5%), αναιμία (5,5%), θρομβοπενία (3%), κολίτιδα (2,4%), διάρροια (2,4%), πυρεξία (2,4%) και εμπύρετη ουδετεροπενία (2,1%).

Η τρεμελιμουμάμπη διακόπηκε οριστικά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 4,5% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ήταν πνευμονία (1,2%), και κολίτιδα (0,9%).

Η τρεμελιμουμάμπη διακόπηκε προσωρινά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 40,6% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε προσωρινή διακοπή της δόσης ήταν ουδετεροπενία (13,6%), θρομβοπενία (5,8%), λευκοπενία (4,5%), διάρροια (3,0%), πνευμονία (2,7%), ασπαστική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (2,4%), κόπωση (2,4%), λιπάση αυξημένη (2,4%), κολίτιδα (2,1%), ηπατίτιδα (2,1%) και εξάνθημα (2,1%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 3, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά, απαριθμεί τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕΦ) σε ασθενείς υπό θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη 300 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη στην ομάδα HKK 462 ασθενών και IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα στη Μελέτη POSEIDON, στην οποία 330 ασθενείς έλαβαν τρεμελιμουμάμπη. Στη μελέτη POSEIDON οι ασθενείς εκτέθηκαν σε τρεμελιμουμάμπη για διάμεση περίοδο 20 εβδομάδων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) στο MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται κατά φθίνουσα συχνότητα. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου ορίζεται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς υπό θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη

	Τρεμελιμουμάμπη 75 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα			Τρεμελιμουμάμπη 300 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη		
	Οποιοδήποτε Βαθμού (%)	Βαθμού 3-4 (%)	Οποιοδήποτε Βαθμού (%)	Βαθμού 3-4 (%)		
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις						
Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ^α ,	Πολύ Συχνές	15,5	0,6	Συχνές	8,4	0
Πνευμονία ^β	Πολύ Συχνές	14,8	7,3	Συχνές	4,3	1,3
Γρίπη	Συχνές	3,3	0	Συχνές	2,2	0
Καντιντίαση του στόματος	Συχνές	2,4	0,3	Όχι συχνές	0,6	0
Λοιμώξεις των οδόντων και μαλακών μορίων του στόματος ^γ	Όχι συχνές	0,6	0,3	Συχνές	1,3	0
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος						
Αναιμία ^δ	Πολύ Συχνές	49,7	20,6			
Ουδετεροπενία ^{δ,ε}	Πολύ Συχνές	41,2	23,9			
Θρομβοπενία ^{δ,ς}	Πολύ Συχνές	24,5	8,2			
Λευκοπενία ^{δ,ς}	Πολύ Συχνές	19,4	5,5			

	Τρεμελιμουμάμπη 75 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα			Τρεμελιμουμάμπη 300 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη		
	Οποιοδήποτε Βαθμού (%)		Βαθμού 3-4 (%)	Οποιοδήποτε Βαθμού (%)		Βαθμού 3-4 (%)
Εμπύρετη ουδετεροπενία ^δ	Συχνές	3,0	2,1			
Πανκυτταροπενία ^δ	Συχνές	1,8	0,6			
Άνοση θρομβοπενία	Όχι συχνές	0,3	0	Όχι συχνές ^η	0,3	0
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος						
Υποθυρεοειδισμός ^θ	Πολύ Συχνές	13,3	0	Πολύ Συχνές	13,0	0
Υπερθυρεοειδισμός ^ι	Συχνές	6,7	0	Συχνές	9,5	0,2
Ανεπάρκεια των επινεφριδίων	Συχνές	2,1	0,6	Συχνές	1,3	0,2
Υποϋποφυσισμός/Υποφυσίτιδα	Συχνές	1,5	0,3	Όχι συχνές	0,9	0
Θυρεοειδίτιδα ^{ια}	Συχνές	1,2	0	Συχνές	1,7	0
Άποιος διαβήτης	Όχι συχνές	0,3	0,3	Σπάνιες ^{ιβ}	<0,1	0
Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης	Όχι συχνές	0,3	0,3	Όχι συχνές ^{ιβ}	0,3	<0,1
Οφθαλμικές διαταραχές						
Ραγοειδίτιδα	Όχι συχνές	0,3	0	Σπάνιες ^{ιβ}	<0,1	0
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης						
Μειωμένη όρεξη ^δ	Πολύ Συχνές	28,2	1,5			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος						
Νευροπάθεια περιφερική ^{δ,ιγ}	Συχνές	6,4	0			
Εγκεφαλίτιδα ^{ιδ}	Όχι συχνές	0,6	0,6	Σπάνιες ^{ιβ}	<0,1	0
Μυασθένεια gravis	Σπάνιες ^{ιε}	<0,1	<0,1	Όχι συχνές	0,4	0
Σύνδρομο Guillain-Barré	Σπάνιες ^{ιστ}	<0,1	0	Σπάνιες ^{ιστ}	<0,1	0
Μηνιγγίτιδα	Σπάνιες ^{ιε}	0,1	0	Όχι συχνές	0,2	0,2
Εγκάρσια μυελίτιδα ^{ις}	Μη γνωστής συχνότητας	-	-	Μη γνωστής συχνότητας	-	-
Καρδιακές διαταραχές						
Μυοκαρδίτιδα ^{ιη}	Όχι συχνές	0,3	0	Όχι συχνές	0,4	0
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου						
Βήχας/Παραγωγικός Βήχας	Πολύ Συχνές	12,1	0	Πολύ Συχνές	10,8	0,2
Πνευμονίτιδα ^{ιθ}	Συχνές	4,2	1,2	Συχνές	2,4	0,2
Δυσφωνία	Συχνές	2,4	0	Όχι συχνές	0,9	0
Διάμεση πνευμονοπάθεια	Όχι συχνές	0,6	0	Όχι συχνές	0,2	0
Διαταραχές του γαστρεντερικού						
Ναυτία ^δ	Πολύ Συχνές	41,5	1,8			
Διάρροια	Πολύ Συχνές	21,5	1,5	Πολύ Συχνές	25,3	3,9
Δυσκοιλιότητα ^δ	Πολύ Συχνές	19,1	0			
Έμετος ^δ	Πολύ Συχνές	18,2	1,2			
Στοματίτιδα ^{δ,κ}	Συχνές	9,7	0			
Αμυλάση αυξημένη	Συχνές ^{ιε}	8,5	3,6	Συχνές	8,9	4,3
Κοιλιακό άλγος ^{κα}	Συχνές	7,3	0	Πολύ Συχνές	19,7	2,2
Λιπάση αυξημένη	Συχνές ^{ιε}	6,4	3,9	Συχνές	10,0	7,1
Κολίτιδα ^{κβ}	Συχνές	5,5	2,1	Συχνές	3,5	2,6
Παγκρεατίτιδα ^{κγ}	Συχνές	2,1	0,3	Συχνές	1,3	0,6

	Τρεμελιμουμάμπη 75 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα			Τρεμελιμουμάμπη 300 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη		
	Οποιοδήποτε Βαθμού (%)		Βαθμού 3-4 (%)	Οποιοδήποτε Βαθμού (%)		Βαθμού 3-4 (%)
Διάτρηση του εντέρου	Σπάνιες ^{ιστ}	<0,1	<0,1	Σπάνιες ^{ιστ}	<0,1	<0,1
Διάτρηση του παχέος εντέρου	Όχι συχνές ^{ιστ}	0,1	<0,1	Όχι συχνές ^{ιστ}	0,1	<0,1
Κοιλιοκάκη	Σπάνιες ^{ιστ}	0,03	0,03	Σπάνιες ^{ιστ}	0,03	0,03
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων						
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη ^{κδ}	Πολύ Συχνές	17,6	2,1	Πολύ Συχνές	18,0	8,9
Ηπατίτιδα ^{κε}	Συχνές	3,9	0,9	Συχνές	5,0	1,7
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού						
Αλωπεκία ^δ	Πολύ Συχνές	10,0	0			
Εξάνθημα ^{κστ}	Πολύ Συχνές	25,8	1,5	Πολύ Συχνές	32,5	3,0
Κνησμός	Πολύ Συχνές	10,9	0	Πολύ Συχνές	25,5	0
Δερματίτιδα ^{κς}	Όχι συχνές	0,6	0	Συχνές	1,3	0
Νυκτερινοί ιδρώτες	Όχι συχνές	0,6	0	Συχνές	1,3	0
Πεμφιγοειδές	Όχι συχνές	0,3	0,3	Όχι συχνές	0,2	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού						
Αρθραλγία	Πολύ Συχνές	12,4	0,3			
Μυαλγία	Συχνές	4,2	0	Συχνές	3,5	0,2
Μυοσίτιδα ^{κη}	Όχι συχνές	0,3	0,3	Όχι συχνές	0,6	0,2
Πολυμυοσίτιδα ^{κη}	Όχι συχνές	0,3	0,3	Όχι συχνές	0,2	0,2
Ανοσο-επαγόμενη αρθρίτιδα	Όχι συχνές ^{ιε}	0,2	0	Όχι συχνές	0,6	0
Ρευματική πολυμυαλγία	Μη γνωστής συχνότητας ^{κθ}	-	-	Όχι συχνές	0,6	0,2
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών						
Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Συχνές	6,4	0,3	Συχνές	4,5	0,4
Δυσουρία	Συχνές	1,5	0	Συχνές	1,5	0
Νεφρίτιδα ^λ	Όχι συχνές	0,6	0	Όχι συχνές	0,6	0,4
Μη λοιμώδης κυστίτιδα	Όχι συχνές	0,3	0	Σπάνιες ^{ιβ}	<0,1	0
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης						
Κόπωση ^δ	Πολύ Συχνές	36,1	5,2			
Πυρεξία	Πολύ Συχνές	16,1	0	Πολύ Συχνές	13,9	0,2
Περιφερικό οίδημα ^{λα}	Συχνές	8,5	0	Πολύ Συχνές	10,4	0,4
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών						
Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^{λβ}	Συχνές	3,9	0,3	Συχνές	1,3	0

^α Περιλαμβάνει λαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, αμυγδαλίτιδα, τραχειοβρογχίτιδα και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

^β Περιλαμβάνει πνευμονία από *pneumocystis jirovecii*, πνευμονία και πνευμονία βακτηριακή.

^γ Περιλαμβάνει περιοδοντίτιδα, οδοντική πολφίτιδα, οδοντικό απόστημα και οδοντική λοίμωξη.

^δ Η ανεπιθύμητη ενέργεια ισχύει μόνο στις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου της χημειοθεραπείας στη μελέτη POSEIDON.

^ε Περιλαμβάνει ουδετεροπενία και αριθμό ουδετερόφιλων μειωμένο.

- ^{στ} Περιλαμβάνει αριθμό αιμοπεταλίων μειωμένο και θρομβοπενία.
- ^ς Περιλαμβάνει λευκοπενία και αριθμό λευκοκυττάρων μειωμένο.
- ^η Αναφέρθηκε σε μελέτες εκτός της ομάδας ΗΚΚ. Η συχνότητα βασίζεται στη μελέτη POSEIDON.
- ^θ Περιλαμβάνει θυρεοειδοτρόπο ορμόνη αίματος αυξημένη, υποθυρεοειδισμό και ανοσομεσολαβούμενο υποθυρεοειδισμό.
- ^ι Περιλαμβάνει θυρεοειδοτρόπο ορμόνη αίματος μειωμένη και υπερθυρεοειδισμό.
- ^{ια} Περιλαμβάνει αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, ανοσομεσολαβούμενη θυρεοειδίτιδα, θυρεοειδίτιδα και θυρεοειδίτιδα υποξεία.
- ^{ιβ} Αναφέρθηκε σε μελέτες εκτός της ομάδας ΗΚΚ. Η συχνότητα βασίζεται στο σύνολο των δεδομένων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη.
- ^{ιγ} Περιλαμβάνει περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία και περιφερική αισθητική νευροπάθεια.
- ^{ιδ} Περιλαμβάνει εγκεφαλίτιδα και εγκεφαλίτιδα αυτοάνοση.
- ^{ιε} Αναφέρθηκε σε μελέτες εκτός της μελέτης POSEIDON. Η συχνότητα βασίζεται στο σύνολο των δεδομένων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη.
- ^{ιστ} Αναφέρθηκε σε μελέτες εκτός της μελέτης POSEIDON και της ομάδας ΗΚΚ. Η συχνότητα βασίζεται στο σύνολο των δεδομένων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη.
- ^{ις} Αναφέρθηκε σε μελέτες εκτός της μελέτης POSEIDON και της ομάδας ΗΚΚ.
- ^{ιη} Περιλαμβάνει αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα.
- ^{ιθ} Περιλαμβάνει ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα και πνευμονίτιδα.
- ^κ Περιλαμβάνει φλεγμονή βλεννογόνου και στοματίτιδα.
- ^{κα} Περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και άλγος πλάγιας κοιλιακής χώρας.
- ^{κβ} Περιλαμβάνει κολίτιδα, εντερίτιδα και εντεροκολίτιδα.
- ^{κγ} Περιλαμβάνει αυτοάνοση παγκρεατίτιδα και παγκρεατίτιδα και παγκρεατίτιδα οξεία.
- ^{κδ} Περιλαμβάνει αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα και τρανσαμινάσες αυξημένες.
- ^{κε} Περιλαμβάνει αυτοάνοση ηπατίτιδα, ηπατίτιδα, ηπατοκυτταρική βλάβη, ηπατοτοξικότητα, ηπατίτιδα οξεία και ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα.
- ^{κστ} Περιλαμβάνει έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμών και εξάνθημα φλυκταινώδες.
- ^{κς} Περιλαμβάνει δερματίτιδα και ανοσομεσολαβούμενη δερματίτιδα.
- ^{κη} Περιλαμβάνει ραβδομυόλυση, μυοσίτιδα και πολυμυοσίτιδα.
- ^{κθ} Η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε στη μελέτη POSEIDON αλλά αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη σε κλινικές μελέτες εκτός του συνόλου δεδομένων της POSEIDON.
- ^λ Περιλαμβάνει αυτοάνοση νεφρίτιδα και ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα.
- ^{λα} Περιλαμβάνει οίδημα περιφερικό και περιφερική διόγκωση.
- ^{λβ} Περιλαμβάνει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση και κνίδωση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η τρεμελιμουμάμπη έχει συνδεθεί με ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ενεργειών, υποχώρησαν μετά την έναρξη της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή την απόσυρση της τρεμελιμουμάμπης. Τα δεδομένα από τις ακόλουθες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε 2.280 ασθενείς από εννέα μελέτες σε πολλούς τύπους όγκων, οι οποίοι έλαβαν τρεμελιμουμάμπη 75 mg κάθε 4 εβδομάδες ή 1 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες, 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες ή 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες. Αυτό το συνδυασμένο σύνολο δεδομένων ασφαλείας δεν περιλαμβάνει τη Μελέτη POSEIDON (και ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα). Οι λεπτομέρειες για τις σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες για την τρεμελιμουμάμπη, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, παρουσιάζονται εάν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές σε σύγκριση με την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με τη δουρβαλουμάμπη.

Επίσης τα παρακάτω δεδομένα αντικατοπτρίζουν πληροφορίες για σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες για την τρεμελιμουμάμπη 300 mg σε συνδυασμό με τη δουρβαλουμάμπη στην ομάδα ΗΚΚ (n=462).

Οι οδηγίες διαχείρισης για αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα ανέκυψε σε 86 (3,8%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 30 (1,3%) ασθενείς, Βαθμού 4 σε 1 (< 0,1%) ασθενή και Βαθμού 5 (θανατηφόρα) σε 7 (0,3%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 57 ημέρες (εύρος: 8 - 912 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 79 από τους 86 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Επτά ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 39 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 51 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα ανέκυψε σε 6 (1,3%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (0,2%) ασθενή και Βαθμού 5 (θανατηφόρα) σε 1 (0,2%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 29 ημέρες (εύρος: 5-774 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 5 από τους 6 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Ένας ασθενής έλαβε επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 2 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 3 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα ανέκυψε σε 80 (3,5%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 48 (2,1%) ασθενείς, Βαθμού 4 σε 8 (0,4%) ασθενείς και Βαθμού 5 (θανατηφόρα) σε 2 (< 0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 36 ημέρες (εύρος: 1 - 533 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 68 από τους 80 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Οκτώ ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 27 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 47 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα ανέκυψε σε 34 (7,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 20 (4,3%) ασθενείς, Βαθμού 4 σε 1 (0,2%) ασθενή και Βαθμού 5 (θανατηφόρα) σε 3 (< 0,6%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 29 ημέρες (εύρος: 13-313 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 32 από τους 34 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Εννιά ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 10 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 13 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα ή διάρροια ανέκυψε σε 167 (7,3%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 76 (3,3%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 3 (0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 57 ημέρες (εύρος: 3 - 906 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 151 από τους 167 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Είκοσι δύο ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 54 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 141 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα ή διάρροια ανέκυψε σε 31 (6,7%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 17 (3,7%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 23 ημέρες (εύρος: 2-479 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά

κορτικοστεροειδή και 28 από τους 31 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Τέσσερις ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 5 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 29 ασθενείς.

Διάτρηση του εντέρου αναφέρθηκε όχι συχνά σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (σπάνια) σε μελέτες εκτός της ομάδας HKK.

Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινοπάθειες

Ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 209 (9,2%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 6 (0,3%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 85 ημέρες (εύρος: 1 - 624 ημέρες). Δεκατρείς ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 8 από τους 13 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε 3 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 52 ασθενείς. Ο ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός προηγήθηκε του ανοσομεσολαβούμενου υπερθυρεοειδισμού σε 25 ασθενείς ή της ανοσομεσολαβούμενης θυρεοειδίτιδας σε 2 ασθενείς.

Στην ομάδα HKK (n=462) ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 46 (10,0%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 85 ημέρες (εύρος: 26-763 ημέρες). Ένας ασθενής έλαβε θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Όλοι οι ασθενείς χρειάστηκαν άλλη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Υποχώρηση επήλθε σε 6 ασθενείς. Ο ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός προηγήθηκε του ανοσομεσολαβούμενου υπερθυρεοειδισμού σε 4 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενος υπερθυρεοειδισμός

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενος υπερθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 62 (2,7%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 5 (0,2%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 33 ημέρες (εύρος: 4 - 176 ημέρες). Δεκαοκτώ ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 11 από τους 18 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Πενήντα τρεις ασθενείς χρειάστηκαν άλλη θεραπεία (θειαμαζόλη, καρβιμαζόλη, προπυλοθειουρακίλη, υπερχλωρικό, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου ή β-αποκλειστές). Ένας ασθενής διέκοψε τη θεραπεία λόγω υπερθυρεοειδισμού. Υποχώρηση επήλθε σε 47 ασθενείς.

Στην ομάδα HKK (n=462) ανοσομεσολαβούμενος υπερθυρεοειδισμός ανέκυψε σε 21 (4,5%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (0,2%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 30 ημέρες (εύρος: 13-60 ημέρες). Τέσσερις ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και όλοι οι τέσσερις ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Είκοσι ασθενείς χρειάστηκαν άλλη θεραπεία (θειαμαζόλη, καρβιμαζόλη, προπυλοθειουρακίλη, υπερχλωρικό, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου ή β-αποκλειστές). Ένας ασθενής διέκοψε τη θεραπεία λόγω υπερθυρεοειδισμού. Υποχώρηση επήλθε σε 17 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενη θυρεοειδίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενη θυρεοειδίτιδα ανέκυψε σε 15 (0,7%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 57 ημέρες (εύρος: 22 - 141 ημέρες). Πέντε ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 2 από τους 5 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Δεκατρείς ασθενείς χρειάστηκαν άλλη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, θειαμαζόλης, καρβιμαζόλης, προπυλοθειουρακίλης, υπερχλωρικού, αποκλειστών διαύλων ασβεστίου ή β-αποκλειστών. Κανένας

ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω ανοσομεσολαβούμενης θυρεοειδίτιδας. Υποχώρηση επήλθε σε 5 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) ανοσομεσολαβούμενη θυρεοειδίτιδα ανέκυψε σε 6 (1,3%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 56 ημέρες (εύρος: 7-84 ημέρες). Δύο ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 1 από τους 2 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Όλοι οι ασθενείς χρειάστηκαν άλλη θεραπεία συμπεριλαμβανομένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Υποχώρηση επήλθε σε 2 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια ανέκυψε σε 33 (1,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 16 (0,7%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 105 ημέρες (εύρος: 20 - 428 ημέρες). Τριάντα δύο ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 10 από τους 32 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε έναν ασθενή. Υποχώρηση επήλθε σε 11 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) ανοσομεσολαβούμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια ανέκυψε σε 6 (1,3%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (0,2%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 64 ημέρες (εύρος: 43-504 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 1 από τους 6 ασθενείς έλαβε θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Υποχώρηση επήλθε σε 2 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενος τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενος τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης ανέκυψε σε 6 (0,3%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (< 0,1%) ασθενή και Βαθμού 4 σε 2 (< 0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 58 ημέρες (εύρος: 7 - 220 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ινσουλίνη. Η θεραπεία διακόπηκε σε 1 ασθενή. Υποχώρηση επήλθε σε 1 ασθενή.

Ανοσομεσολαβούμενος τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (όχι συχνά) σε μελέτες εκτός της ομάδας ΗΚΚ.

Ανοσομεσολαβούμενη υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενη υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός ανέκυψε σε 16 (0,7%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 8 (0,4%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση για τα συμβάντα ήταν 123 ημέρες (εύρος: 63 - 388 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 8 από τους 16 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Τέσσερις ασθενείς χρειάστηκαν επίσης ενδοκρινική θεραπεία. Η θεραπεία διακόπηκε σε 2 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 7 ασθενείς.

Στην ομάδα ΗΚΚ (n=462) ανοσομεσολαβούμενη υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός ανέκυψε σε 5 (1,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση για τα συμβάντα ήταν 149 ημέρες (εύρος: 27-242 ημέρες). Τέσσερις ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 1 από τους 4 ασθενείς έλαβε θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Τρεις ασθενείς χρειάστηκαν επίσης ενδοκρινική θεραπεία. Υποχώρηση επήλθε σε 2 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα ανέκυψε σε 9 (0,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση

ήταν 79 ημέρες (εύρος: 39 - 183 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 7 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε 3 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 5 ασθενείς.

Στην ομάδα HKK (n=462) ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα ανέκυψε σε 4 (0,9%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 2 (< 0,4%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 53 ημέρες (εύρος: 26-242 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 3 από τους 4 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε 2 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 3 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς) ανέκυψε σε 112 (4,9%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 17 (0,7%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 35 ημέρες (εύρος: 1 - 778 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 57 από τους 112 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε 10 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 65 ασθενείς.

Στην ομάδα HKK (n=462) ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς) ανέκυψε σε 26 (5,6%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 9 (1,9%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 1 (0,2%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 25 ημέρες (εύρος: 2-933 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 14 από τους 26 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Ένας ασθενής έλαβε άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 3 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 19 ασθενείς.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη (n=2.280), σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ανέκυψαν σε 45 (2,0%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 2 (< 0,1) ασθενείς. Δεν υπήρξαν συμβάντα Βαθμού 4 ή 5.

Εργαστηριακά ευρήματα μη φυσιολογικά

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα στη μελέτη POSEIDON (n=330), το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν απόκλιση των εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την αρχική εκτίμηση ήταν ως εξής: 6,2% για την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, 5,2% για την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, 4,0% για την κρεατινίνη αίματος αυξημένη, 9,4% για την αμυλάση αυξημένη και 13,6% για τη λιπάση αυξημένη. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν μετατόπιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν ≤ ULN έως > ULN ήταν 24,8% και μετατόπιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν ≥ LLN έως < LLN ήταν 32,9%.

Επιδράσεις χαρακτηριστικές της κατηγορίας των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλους αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν επίσης κατά τη θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη: εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια.

Ανοσογονικότητα

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας. Η ανοσογονικότητα της τρεμελιμουμάμπης βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα σε 2.075 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη 75 mg ή 1 mg/kg και ήταν αξιολογήσιμοι για την παρουσία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADAs). Διακόσιοι πενήντα δύο ασθενείς (12,1%) που εξετάστηκαν ήταν θετικοί στην ανίχνευση ADAs στη θεραπεία. Εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τρεμελιμουμάμπης ανιχνεύθηκαν στο 10,0% (208/2.075) των ασθενών. Η παρουσία των ADAs δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της τρεμελιμουμάμπης και δεν υπήρξε εμφανής επίδραση στην ασφάλεια.

Στη μελέτη HIMALAYA, από τους 182 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη 300 mg ως εφάπαξ δόση συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και ήταν αξιολογήσιμοι για την παρουσία ADAs κατά της τρεμελιμουμάμπης, 20 (11,0%) ασθενείς που εξετάστηκαν ήταν θετικοί στην ανίχνευση ADAs στη θεραπεία. Εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τρεμελιμουμάμπης ανιχνεύθηκαν στο 4,4% (8/182) των ασθενών. Η παρουσία των ADAs δεν είχε εμφανή επίδραση στη φαρμακοκινητική ή την ασφάλεια.

Στη μελέτη POSEIDON, από τους 278 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη 75 mg σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 3 εβδομάδες και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και ήταν αξιολογήσιμοι για την παρουσία ADAs, 38 (13,7%) ασθενείς που εξετάστηκαν ήταν θετικοί στην ανίχνευση ADAs στη θεραπεία. Εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τρεμελιμουμάμπης ανιχνεύθηκαν στο 11,2% (31/278) των ασθενών. Η παρουσία των ADAs δεν είχε εμφανή επίδραση στη φαρμακοκινητική ή την ασφάλεια.

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα από ασθενείς με ΗΚΚ ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων είναι περιορισμένα.

Στη μελέτη POSEIDON σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, αναφέρθηκαν ορισμένες διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ ηλικιωμένων (≥ 65 ετών) και νεοτέρων ασθενών. Τα δεδομένα ασφαλείας από ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων περιορίζονται σε συνολικά 74 ασθενείς. Υπήρξε υψηλότερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και διακοπή οποιασδήποτε θεραπείας της μελέτης, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σε 35 ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (45,7% και 28,6% αντίστοιχα) σε σχέση με 39 ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερων που έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μόνο (35,9% και 20,5%, αντίστοιχα).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>
<http://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με την υπερδοσολογία με τρεμελιμουμάμπη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να εφαρμόζεται αμέσως κατάλληλη συμπτωματική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα φαρμάκων αντισωμάτων, κωδικός ATC: L01FX20

Μηχανισμός δράσης

Το Αντιγόνο-4 που σχετίζεται με τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (CTLA-4) εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των T λεμφοκυττάρων. Η αλληλεπίδραση του CTLA-4 με τους συνδέτες του, CD80 και CD86, περιορίζει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων τελεστών, μέσω ενός αριθμού πιθανών μηχανισμών, αλλά κυρίως περιορίζοντας τη συνδιεγερτική σηματοδότηση μέσω του CD28.

Η τρεμελιμουμάμπη είναι ένα εκλεκτικό, πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα IgG2 που αναστέλλει την αλληλεπίδραση του CTLA-4 με τους CD80 και CD86, ενισχύοντας έτσι την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων, με αποτέλεσμα την αυξημένη ποικιλομορφία των T-κυττάρων και την ενισχυμένη αντικαρκινική δράση.

Ο συνδυασμός της τρεμελιμουμάμπης, ενός αναστολέα του CTLA-4, και της δουρβαλουμάμπης, ενός αναστολέα του PD-L1, έχει ως αποτέλεσμα βελτιωμένες αντικαρκινικές αποκρίσεις στον μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα

HKK – μελέτη HIMALAYA

Η αποτελεσματικότητα του IMJUDO 300 mg ως εφάπαξ δόση σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη αξιολογήθηκε στη Μελέτη HIMALAYA, μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο ανεγχείρητο HKK (uHCC), οι οποίοι δεν έλαβαν προηγούμενη συστηματική θεραπεία για HKK. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με Καρκίνο του Ήπατος Σταδίου C ή B κατά το σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του ήπατος της Κλινικής της Βαρκελώνης (BCLC) (μη επιλέξιμοι για τοπική θεραπεία) και Στάδιο A κατά Child-Pugh.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις ή ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων, συνυπάρχουσα λοίμωξη από ιογενή ηπατίτιδα B και ηπατίτιδα C, ενεργή ή προηγούμενη τεκμηριωμένη αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (GI) εντός 12 μηνών, ασκίτη που έρχηζε μη φαρμακολογικής παρέμβασης εντός 6 μηνών, ηπατική εγκεφαλοπάθεια εντός 12 μηνών πριν από την έναρξη της θεραπείας, ενεργές ή προηγούμενες τεκμηριωμένες αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις διαταραχές.

Ασθενείς με κίρσους οισοφάγου συμπεριλήφθηκαν εκτός από αυτούς με ενεργή ή προηγούμενη τεκμηριωμένη αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα εντός 12 μηνών πριν από την ένταξη στη μελέτη.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την μακροαγγειακή διήθηση (MVI) (ναι έναντι όχι), την αιτιολογία της ηπατικής νόσου (επιβεβαιωμένος ιός ηπατίτιδας B έναντι επιβεβαιωμένου ιού ηπατίτιδας C έναντι άλλων) και Κατάστασης Απόδοσης κατά ECOG (0 έναντι 1). Στη μελέτη HIMALAYA τυχαιοποιήθηκαν 1.171 ασθενείς 1:1:1 για να λάβουν:

- Δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες

- IMJUDO 300 mg ως εφάπαξ δόση + δουρβαλουμάμπη 1.500 mg, ακολουθούμενα από δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες
- Σοραφενίμπη 400 mg δύο φορές ημερησίως

Οι αξιολογήσεις των όγκων διεξάγονταν κάθε 8 εβδομάδες για τους πρώτους 12 μήνες και ακολούθως κάθε 12 εβδομάδες μετέπειτα. Οι αξιολογήσεις επιβίωσης διεξάγονταν κάθε μήνα για τους πρώτους 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας και ακολούθως κάθε 2 μήνες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η Συνολική Επιβίωση (OS) για τη σύγκριση του IMJUDO 300 mg ως εφάπαξ δόση σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη έναντι σοραφενίμπης. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και η Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR) που αξιολογήθηκαν από Ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST) v1.1.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Τα δημογραφικά στοιχεία του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την αρχική εκτίμηση ήταν τα εξής: άνδρες (83,7%), ηλικία < 65 ετών (50,4%), Λευκοί (44,6%), Ασιάτες (50,7%), Μαύροι ή Αφρο Αμερικάνοι (1,7%), Άλλη φυλή (2,3%), Κατάσταση Απόδοσης κατά ECOG 0 (62,6%), Στάδιο Child-Pugh A (99,5%), μακροαγγειακή διήθηση (22,5%), εξωηπατική εξάπλωση (53,4%), AFP κατά την αρχική εκτίμηση < 400 ng/ml (63,7%), AFP κατά την αρχική εκτίμηση ≥ 400 ng/ml (34,5%), ιογενής αιτιολογία, ηπατίτιδα B (30,6%), ηπατίτιδα C (27,2%), μη φλεγμονώδης (42,2%), αξιολογήσιμα δεδομένα PD-L1 (86,3%), PD-L1 θετικότητα της περιοχής του όγκου (TAP) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [Ventana PD-L1 (SP263) δοκιμασία].

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και την Εικόνα 1.

Πίνακας 4. Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη HIMALAYA για το IMJUDO 300 mg με δουρβαλουμάμπη έναντι Σοραφενίμπης

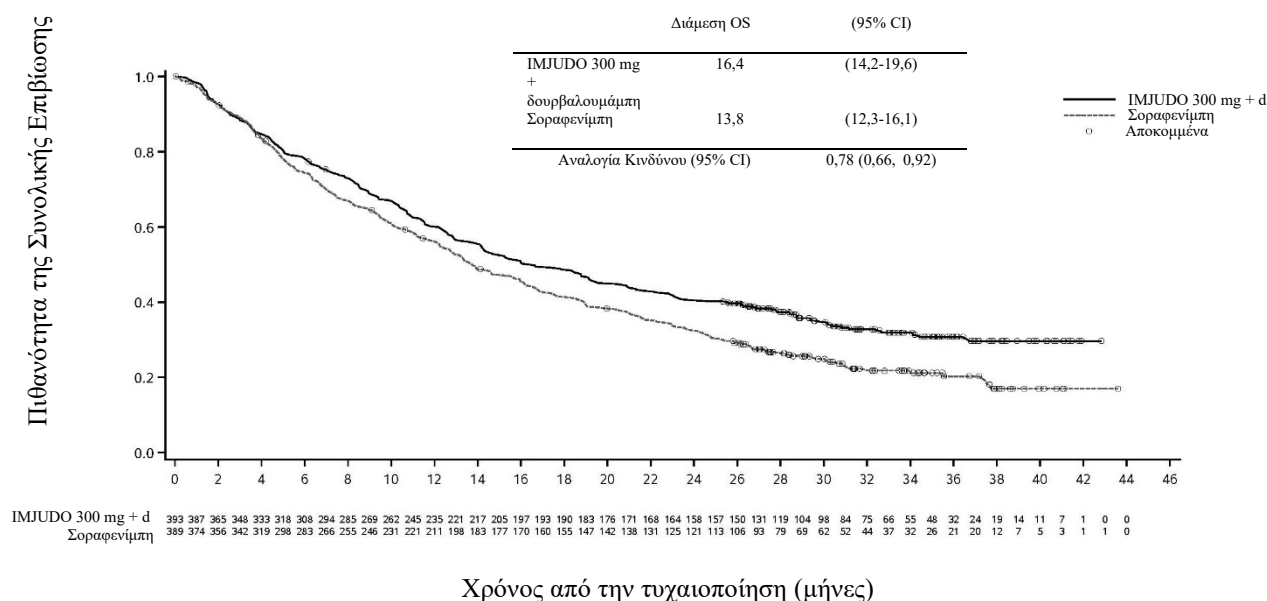
	IMJUDO 300 mg + δουρβαλουμάμπη (n= 393)	Σοραφενίμπη (n= 389)
Διάρκεια παρακολούθησης		
Διάμεση παρακολούθηση (μήνες) ^α	33,2	32,2
OS		
Αριθμός των θανάτων (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Διάμεση OS (μήνες) (95% CI)	16,4 (14,2, 19,6)	13,8 (12,3, 16,1)
HR (95% CI)	0,78 (0,66, 0,92)	
p-τιμή ^β	0,0035	
PFS		
Αριθμός των συμβάντων (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Διάμεση PFS (μήνες) (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 (%) ^γ	79 (20,1)	20 (5,1)
Πλήρης Ανταπόκριση n (%)	12 (3,1)	0
Μερική Ανταπόκριση n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
Διάμεση DoR (μήνες)	22,3	18,4

^α Υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την αντίστροφη τεχνική Kaplan-Meier (με αντίστροφη ένδειξη αποκοπής).

^β Με βάση τη συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου α Lan-DeMets με όριο τύπου O'Brien Fleming και τον πραγματικό αριθμό των συμβάντων που παρατηρήθηκαν, το όριο για τη δήλωση στατιστικής σημαντικότητας για το IMJUDO 300 mg + δουρβαλουμάμπη έναντι Σοραφενίμπη ήταν 0,0398 (Lan and DeMets 1983).

^γ Επιβεβαιωμένη πλήρης ανταπόκριση.
CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης

Εικόνα 1. Καμπύλη Kaplan-Meier της OS



MMKP – μελέτη POSEIDON

Η POSEIDON ήταν μια μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της δουρβαλουμάμπης με ή χωρίς IMJUDO σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Η POSEIDON ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη σε 1.013 μεταστατικούς ασθενείς με MMKP χωρίς ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR ή γονιδιωματικές ανωμαλίες όγκου της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK). Ασθενείς με ιστολογικά ή κυτταρολογικά τεκμηριωμένο μεταστατικό MMKP ήταν κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία ή οποιαδήποτε άλλη συστηματική θεραπεία για μεταστατικό MMKP. Πριν από την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη κατάσταση PD-L1 του όγκου με τη χρήση της δοκιμασίας Ventana PD-L1 (SP263). Οι ασθενείς είχαν κατάσταση απόδοσης (PS) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ή 1 κατά την ένταξη.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ενεργό ή προηγούμενη καταγεγραμμένη αυτοάνοση νόσο, ενεργές και/ή μη θεραπευμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις, ιστορικό ανοσοανεπάρκειας, χορήγηση συστηματικής ανοσοκαταστολής εντός 14 ημερών πριν από την έναρξη του IMJUDO ή της δουρβαλουμάμπης, εκτός από τη φυσιολογική δόση των συστηματικών κορτικοστεροειδών, ενεργή φυματίωση ή ηπατίτιδα B ή C ή λοίμωξη HIV ή ασθενείς που έλαβαν ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο εντός 30 ημερών πριν ή μετά την έναρξη του IMJUDO και/ή της δουρβαλουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.4)

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 των κυττάρων του όγκου (TC ≥ 50% έναντι TC < 50%), το στάδιο της νόσου (Στάδιο IVA έναντι Σταδίου IVB, σύμφωνα με την 8η έκδοση της Αμερικανικής Μικτής Επιτροπής για τον Καρκίνο) και την ιστολογία (μη πλακώδης έναντι πλακώδους).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 για να λάβουν:

- Σκέλος 1: IMJUDO 75 mg με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενα από δουρβαλουμάμπη 1.500 mg

- κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Μια πέμπτη δόση IMJUDO 75 mg χορηγήθηκε την Εβδομάδα 16 μαζί με τη δόση 6 της δουρβαλουμάμπης.
- Σκέλος 2: Δουρβαλουμάμπη 1.500 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενα από δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία.
 - Σκέλος 3: Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους. Οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν 2 επιπλέον κύκλους (συνολικά 6 κύκλους μετά την τυχαιοποίηση), όπως ενδείκνυται κλινικά, κατά την κρίση του ερευνητή.

Οι ασθενείς έλαβαν ένα από τα ακόλουθα σχήματα χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα:

- Μη πλακώδης ΜΜΚΠ
 - Πεμετρεξέδη 500 mg/m² με καρβοπλατίνη AUC 5-6 ή σισπλατίνη 75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες. Εκτός εάν αντενδείκνυται από τον ερευνητή, μπορούσε να χορηγηθεί θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη.
- Πλακώδης ΜΜΚΠ
 - Γεμισιταβίνη 1.000 ή 1.250 mg/m² τις Ημέρες 1 και 8 με σισπλατίνη 75 mg/m² ή καρβοπλατίνη AUC 5-6 την Ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες.
- Μη πλακώδης ή πλακώδης ΜΜΚΠ
 - Nab-πακλιταξέλη 100 mg/m² τις Ημέρες 1, 8 και 15 με καρβοπλατίνη AUC 5-6 την Ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες.

Το IMJUDO χορηγήθηκε έως και 5 δόσεις, εκτός εάν υπήρχε εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η δουρβαλουμάμπη και η θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη με βάση την ιστολογία (όταν εφαρμόζεται) συνεχίστηκαν μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Οι αξιολογήσεις των όγκων διεξήχθησαν την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 12 από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, μέχρι να επιβεβαιωθεί η αντικειμενική πρόοδος της νόσου. Οι αξιολογήσεις επιβίωσης διεξάγονταν κάθε 2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Τα διπλά πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS) για τη δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (Σκέλος 2) έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα μόνο (Σκέλος 3). Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η PFS και η OS για το IMJUDO + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (Σκέλος 1) και τη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μόνο (Σκέλος 3). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR). Η PFS, το ORR και η DoR εκτιμήθηκαν με τη χρήση Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Επιτροπής Αξιολόγησης (BICR) σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST) v1.1.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της μελέτης. Τα δημογραφικά στοιχεία του συνολικού πληθυσμού της μελέτης κατά την αρχική εκτίμηση ήταν τα εξής: άνδρες (76%), ηλικία ≥ 65 ετών (47,1%), ηλικία ≥ 75 ετών (11,3%), διάμεση ηλικία 64 ετών (εύρος: 27 έως 87 ετών), Λευκοί (55,9%), Ασιάτες (34,6%), Μαύροι ή Αφροαμερικάνοι (2,0%), άλλοι (7,6%), μη Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι (84,2%), ενεργοί καπνιστές ή πρώην καπνιστές (78,0%), Κατάστασης Απόδοσης κατά ECOG/ΠΟΥ 0 (33,4%) και Κατάστασης Απόδοσης κατά ECOG/ΠΟΥ 1 (66,5%). Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν τα εξής: Στάδιο IVA (50,0%), Στάδιο IVB (49,6%), υποομάδες πλακώδους ιστολογικού τύπου (36,9%), μη πλακώδους ιστολογικού τύπου (62,9%), εγκεφαλικές μεταστάσεις (10,5%), έκφραση του PD-L1 των κυττάρων του όγκου TC ≥ 50% (28,8%), έκφραση του PD-L1 των κυττάρων του όγκου TC < 50% (71,1%).

Η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS με IMJUDO + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (Σκέλος 1) έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα μόνο (Σκέλος 3). Το IMJUDO + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έδειξε

στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS έναντι της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα μόνο. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 5. Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη POSEIDON

	Σκέλος 1: IMJUDO+ δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (n=338)	Σκέλος 3: χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (n=337)
OS ^α		
Αριθμός των θανάτων (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Διάρκεια OS (μήνες) (95% CI)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
HR (95% CI) ^β	0,77 (0,650, 0,916)	
p-τιμή ^γ	0,00304	
PFS ^α		
Αριθμός των συμβάντων (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Διάρκεια PFS (μήνες) (95% CI)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
HR (95% CI) ^β	0,72 (0,600, 0,860)	
p-value ^ε	0,00031	
ORR n (%) ^{δ,ε}	130 (38,8)	81 (24,4)
Πλήρης Ανταπόκριση n (%)	2 (0,6)	0
Μερική Ανταπόκριση n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Διάρκεια DoR (μήνες) (95% CI) ^{δ,ε}	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

^α Ανάλυση της PFS κατά την αποκοπή των δεδομένων 24 Ιουλίου 2019 (διάμεση παρακολούθηση 10,15 μήνες). Ανάλυση της OS κατά την αποκοπή των δεδομένων 12 Μαρτίου 2021 (διάμεση παρακολούθηση 34,86 μήνες). Τα όρια για τη δήλωση αποτελεσματικότητας (Σκέλος 1 έναντι Σκέλος 3: PFS 0,00735, OS 0,00797, αμφίπλευρη) ορίστηκαν με βάση τη συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου α Lan-DeMets με όριο τύπου O'Brien Fleming. Η PFS εκτιμήθηκε μέσω BICR σύμφωνα με το RECIST v1.1.

^β Η HR προέρχεται χρησιμοποιώντας ένα pH μοντέλο του Cox στρωματοποιημένο κατά PD-L1, ιστολογία και στάδιο της νόσου.

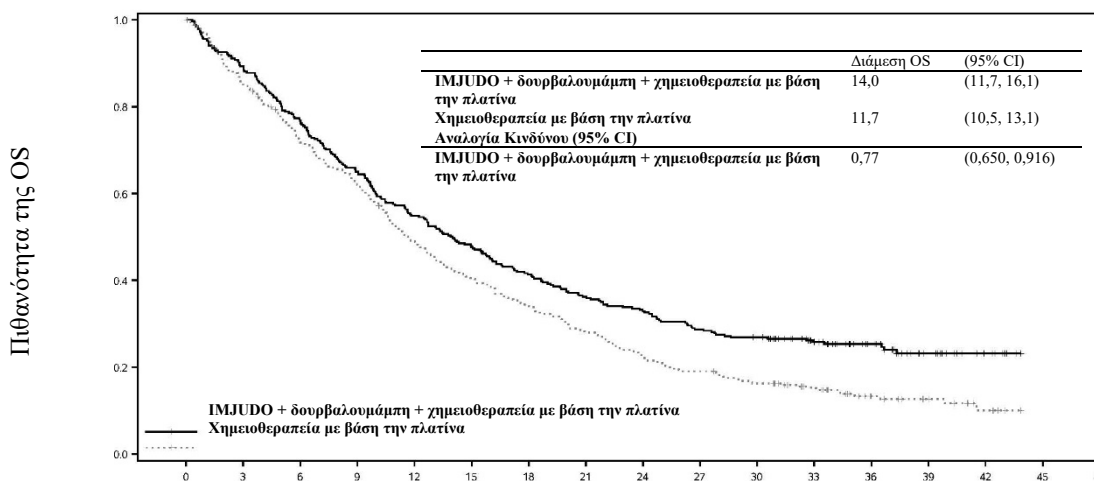
^γ Αμφίπλευρη p-τιμή με βάση δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης στρωματοποιημένη κατά PD-L1, ιστολογία και στάδιο της νόσου.

^δ Επιβεβαιωμένη Αντικειμενική Ανταπόκριση.

^ε Εκ των υστέρων ανάλυση.

NR=Δεν Επιτεύχθηκε, CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης

Εικόνα 2. Καμπύλη Kaplan-Meier της OS



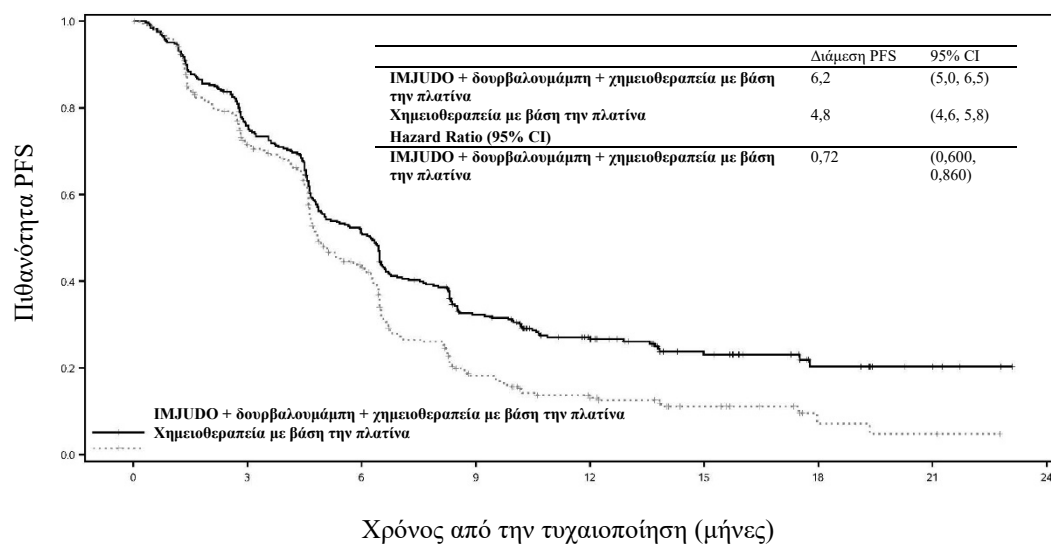
Χρόνος από την τυχαιοποίηση (μήνες)

Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο

Μήνας

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Εικόνα 3. Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS



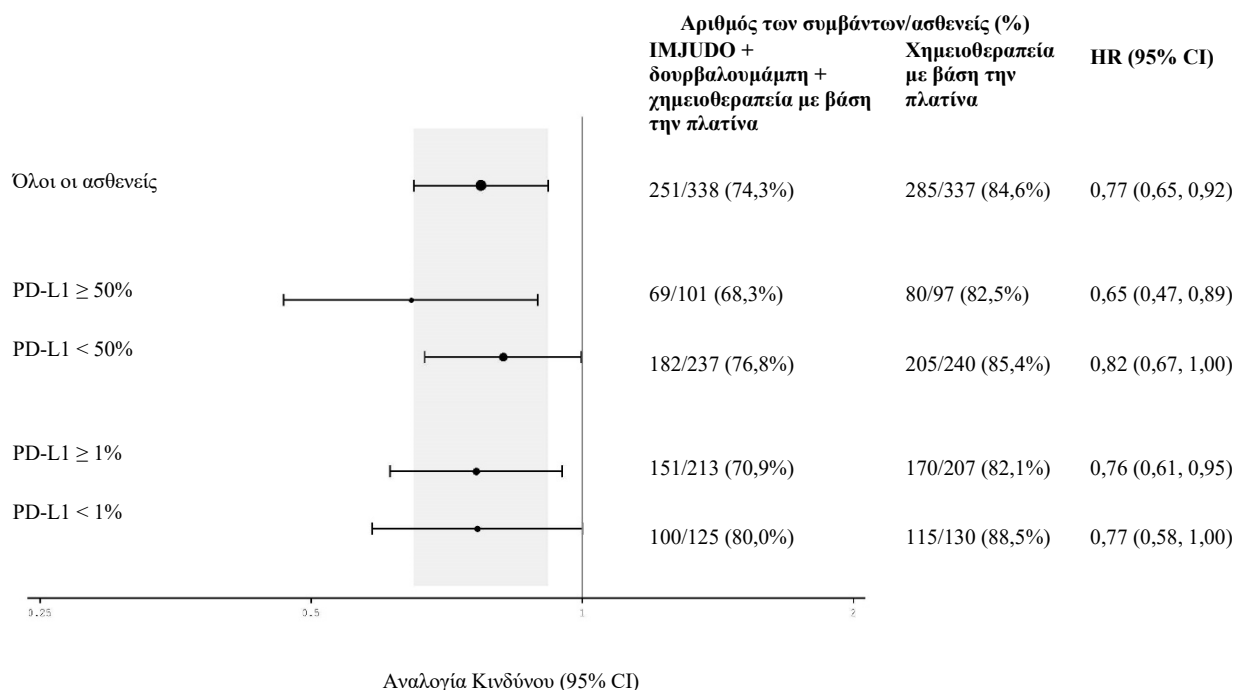
Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο

Μήνας

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Η Εικόνα 4 συνοψίζει τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της OS με βάση την έκφραση του PD-L1 του όγκου σε αναλύσεις προκαθορισμένης υποομάδας.

Εικόνα 4. Δενδρόγραμμα της OS ανά επίπεδο έκφρασης του PD-L1 για το IMJUDO + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα



Πληθυσμός ηλικιωμένων

Συνολικά 75 ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών εντάχθηκαν στα σκέλη IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ($n=35$) και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μόνο ($n=40$) της μελέτης POSEIDON. Παρατηρήθηκε διερευνητική αναλογία κινδύνου (HR) 1,05 (95% CI: 0,64, 1,71) για την OS για το IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα σε αυτήν την υποομάδα της μελέτης. Λόγω του διερευνητικού χαρακτήρα αυτής της ανάλυσης της υποομάδας δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα, αλλά συνιστάται προσοχή όταν εξετάζεται το σχήμα αυτό για ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Η μελέτη D419EC00001 ήταν μια ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη εύρεσης και επέκτασης δόσης, για την αξιολόγηση της ασφάλειας, της προκαταρκτικής αποτελεσματικότητας και της φαρμακοκινητικής του IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με δουρβαλουμάμπη, σε παιδιατρικούς ασθενείς με προχωρημένους κακοήγεις συμπαγείς όγκους (εκτός από τους πρωτοπαθείς όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος) που είχαν εξέλξει της νόσου και για τους οποίους δεν υπάρχει πρότυπο θεραπείας. Στη μελέτη εντάχθηκαν 50 παιδιατρικοί ασθενείς με ηλικιακό εύρος από 1 έως 17 έτη με κατηγορίες πρωτοπαθούς όγκου: νευροβλάστωμα, συμπαγής όγκος και σάρκωμα. Οι ασθενείς έλαβαν IMJUDO 1 mg/kg είτε σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 20 mg/kg είτε δουρβαλουμάμπη 30 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενο από δουρβαλουμάμπη ως μονοθεραπεία κάθε 4 εβδομάδες. Στη φάση εύρεσης δόσης, της συνδυαστικής θεραπείας IMJUDO και δουρβαλουμάμπης προηγήθηκε ένας μόνο κύκλος της δουρβαλουμάμπης. Ωστόσο, 8 ασθενείς στη συγκεκριμένη φάση διέκοψαν τη θεραπεία πριν λάβουν IMJUDO. Επομένως, από τους 50 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, 42 έλαβαν IMJUDO σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και 8 έλαβαν μόνο δουρβαλουμάμπη. Στη φάση επέκτασης δόσης, αναφέρθηκε ένα ORR 5,0% (1/20 ασθενείς) στην ανάλυση του αξιολογήσιμου για απόκριση πληθυσμού. Δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ασφάλειας σε σχέση με τα

γνωστά προφίλ ασφάλειας του IMJUDO και της δουρβαλουμάμπης σε ενήλικες. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (PK) της τρεμελιμουμάμπης αξιολογήθηκε για την τρεμελιμουμάμπη ως μονοθεραπεία, σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

Η PK της τρεμελιμουμάμπης μελετήθηκε σε ασθενείς με δόσεις που κυμαίνονταν από 75 mg έως 750 mg ή 10 mg/kg που χορηγήθηκαν ενδοφλέβια μια φορά κάθε 4 ή 12 εβδομάδες ως μονοθεραπεία ή ως εφάπαξ δόση των 300 mg. Η PK έκθεση αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση (γραμμική PK) σε δόσεις ≥ 75 mg. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε σε περίπου 12 εβδομάδες. Με βάση τη PK ανάλυση πληθυσμού που περιλάμβανε ασθενείς ($n = 1605$), οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με τρεμελιμουμάμπη ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στο εύρος δόσης ≥ 75 mg (ή 1 mg/kg) κάθε 3 ή 4 εβδομάδες, η εκτιμώμενη καθάρση (CL) της τρεμελιμουμάμπης και ο όγκος κατανομής (V_d) ήταν 0,309 l/ημέρα και 6,33 l αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 14,2 ημέρες. Οι πρωταρχικές οδοί αποβολής της τρεμελιμουμάμπης είναι ο καταβολισμός πρωτεϊνών μέσω δικτυοενδοθηλιακού συστήματος ή διαμεσολαβούμενης από τον στόχο εναπόθεσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ηλικία (18-87 ετών), το σωματικό βάρος (34-149 kg), το φύλο, η θετική κατάσταση αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA), τα επίπεδα αλβουμίνης, τα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), τα επίπεδα κρεατινίνης, ο τύπος του όγκου, η φυλή ή η κατάσταση κατά ECOG/ΠΟΥ δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τρεμελιμουμάμπης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ήπια (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 60 έως 89 ml/min) και η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 30 έως 59 ml/min) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη PK της τρεμελιμουμάμπης. Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 15 έως 29 ml/min) στη PK της τρεμελιμουμάμπης δεν είναι γνωστή, η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης δεν μπορεί να προσδιοριστεί. Ωστόσο, καθώς η κάθαρση των IgG μονοκλωνικών αντισωμάτων δεν γίνεται πρωτίστως μέσω νεφρικών οδών, η μεταβολή στη νεφρική λειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στην τρεμελιμουμάμπη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη $\leq$ ULN και AST $>$ ULN ή χολερυθρίνη $> 1,5$ έως $1,5 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) και η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη $> 1,5$ έως $3 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη PK της τρεμελιμουμάμπης. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (χολερυθρίνη $> 3 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) στη PK της τρεμελιμουμάμπης δεν είναι γνωστή, η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης δεν μπορεί να προσδιοριστεί. Ωστόσο, καθώς η κάθαρση των IgG μονοκλωνικών αντισωμάτων δεν γίνεται πρωτίστως μέσω ηπατικών οδών, η μεταβολή στην ηπατική λειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στην τρεμελιμουμάμπη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της τρεμελιμουμάμπης σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη αξιολογήθηκε σε μια μελέτη 50 παιδιατρικών ασθενών με ηλικιακό εύρος από 1 έως 17 έτη στη μελέτη D419EC00001. Οι ασθενείς έλαβαν τρεμελιμουμάμπη 1 mg/kg είτε σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 20 mg/kg είτε σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 30 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενο από δουρβαλουμάμπη ως μονοθεραπεία κάθε 4 εβδομάδες. Με βάση πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, η συστηματική έκθεση στην τρεμελιμουμάμπη σε παιδιατρικούς ασθενείς ≥ 35 kg που

λάμβαναν τρεμελιμουμάμπη 1 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες ήταν παρόμοια με την έκθεση σε ενηλίκους που λάμβαναν 1 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, ενώ σε παιδιατρικούς ασθενείς < 35kg η έκθεση ήταν χαμηλότερη σε σχέση με τους ενηλίκους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογία σε ζώα

Στη χρόνια μελέτη διάρκειας 6 μηνών σε κυνολόγους πιθήκους, η θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη συσχετίστηκε με δόσο-εξαρτώμενη επίπτωση με επίμονη διάρροια και εξάνθημα δέρματος, εφελκίδες και ανοιχτά έλκη, τα οποία ήταν δόσο-περιοριζόμενα. Αυτά τα κλινικά σημεία συσχετίστηκαν επίσης με μειωμένη όρεξη και σωματικό βάρος και διογκωμένους περιφερικούς λεμφαδένες. Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα που συσχετίζονται με τα παρατηρούμενα κλινικά σημεία περιλάμβαναν αναστρέψιμη χρόνια φλεγμονή στο τυφλό και το κόλον, διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων στο δέρμα και υπερπλασία στους λεμφοειδείς ιστούς.

Μια δόσο-εξαρτώμενη αύξηση στην επίπτωση και τη σοβαρότητα της διήθησης μονοπύρηνων κυττάρων με ή χωρίς φλεγμονή μονοπύρηνων κυττάρων παρατηρήθηκε στον σιελογόνο αδένα, το πάγκρεας (ακτινωτά κύτταρα), τον θυρεοειδή, τον παραθυρεοειδή, τα επινεφρίδια, την καρδιά, τον οισοφάγο, τη γλώσσα, την περιπυλαία περιοχή του ήπατος, τους σκελετικούς μύες, τον προστάτη, τη μήτρα, την υπόφυση, τον οφθαλμό (επιπεφυκότας, εξωοφθαλμικοί μύες) και το χοριοειδές πλέγμα του εγκεφάλου. Δεν βρέθηκε επίπεδο μη παρατηρούμενου ανεπιθύμητου συμβάντος (NOAEL) σε αυτή τη μελέτη με ζώα που έλαβαν θεραπεία με τη χαμηλότερη δόση των 5 mg/kg/εβδομάδα, ωστόσο η ενδιάμεση δόση των 15 mg/kg/εβδομάδα θεωρήθηκε η υψηλότερη μη σοβαρά τοξική δόση (HNSTD). Αυτή η δόση παρείχε ένα περιθώριο ασφαλείας με βάση την έκθεση της τάξης του 1,77-5,33 της κλινικής σχετικής έκθεσης με βάση το κλινικό δόσολογικό σχήμα είτε μίας μονής δόσης 300 mg ή 75 mg κάθε τρεις εβδομάδες.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Η ενδεχόμενη καρκινογόνος και γονοτοξική δράση της τρεμελιμουμάμπης δεν έχουν εκτιμηθεί.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων παρατηρήθηκε διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων στον προστάτη και τη μήτρα. Δεδομένου ότι δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα με την τρεμελιμουμάμπη, η σημασία αυτών των ευρημάτων για τη γονιμότητα δεν είναι γνωστή. Σε μελέτες αναπαραγωγής, η χορήγηση τρεμελιμουμάμπης σε εγκύους κυνολόγους πιθήκους κατά την περίοδο της οργανογένεσης δεν συσχετίστηκε με μητρική τοξικότητα ή επιπτώσεις σε απώλειες εγκυμοσύνης, εμβρυϊκά βάρη ή εξωτερικές, σπλαγχνικές, σκελετικές ανωμαλίες ή βάρη επιλεγμένων εμβρυϊκών οργάνων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη

Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική

Τρεχαλόζη διυδρική

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας διυδρικό

Πολυσορβικό 80

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

4 χρόνια στους 2 °C - 8 °C.

Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για έως 28 ημέρες στους 2°C έως 8°C και για έως 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) από τη στιγμή της προετοιμασίας.

Από μικροβιολογική άποψη, το παρασκευασμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν θα ήταν κανονικά περισσότερο από 24 ώρες σε 2°C έως 8°C ή 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C), εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Η έλλειψη μικροβιακής ανάπτυξης στο παρασκευασμένο διάλυμα για έγχυση έχει αποδειχθεί για έως 28 ημέρες στους 2°C έως 8°C και για έως 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C) από τη στιγμή της προετοιμασίας.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δύο μεγέθη συσκευασίας IMJUDO είναι διαθέσιμα:

- 1,25 ml (συνολικά 25 mg τρεμελιμουμάμπης) πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου Ι με ελαστομερές πώμα εισχώρησης και μια μωβ αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου. Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου εφάπαξ δόσης.
- 15 ml (συνολικά 300 mg τρεμελιμουμάμπης) πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου Ι με ελαστομερές πώμα εισχώρησης και μια σκούρα μπλε αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου. Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου εφάπαξ δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία του διαλύματος

Το IMJUDO παρέχεται ως φιαλίδιο μονής δόσης και δεν περιέχει κανένα συντηρητικό, πρέπει να τηρείται άσηπτη τεχνική.

- Ελέγξτε οπτικά το φαρμακευτικό προϊόν για σωματίδια και αποχρωματισμό. Το IMJUDO είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο, εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή παρατηρούνται ορατά σωματίδια. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο από το(α) φιαλίδιο(α) IMJUDO και μεταφέρετε τον εντός ενός σάκου ενδοφλέβιας χορήγησης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή γλυκόζη 50 mg/ml (5%) ενέσιμο διάλυμα. Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος πρέπει να είναι μεταξύ 0,1 mg/ml και 10 mg/ml. Μην καταψύχετε ή ανακινείτε το διάλυμα.
- Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή για τη διασφάλιση της στείροτητας του παρασκευασμένου διαλύματος.
- Μην εισάγετε ξανά τη σύριγγα στο φιαλίδιο μετά την απόσυρση του φαρμακευτικού προϊόντος.
- Απορρίψτε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.

Χορήγηση

- Χορηγείτε το διάλυμα έγχυσης ενδοφλέβια σε διάστημα 60 λεπτών μέσω μιας ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει ένα εν-σειρά (in-line) στείρο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο 0,2 ή 0,22 µm.
- Μη συγχορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Απόρριψη

Κάθε χρησιμοποιήτο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Φεβρουαρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

04 Αυγούστου 2025

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.