

# INFORMACJA O LEKU

**IMJUDO (tremelimumab)** – 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

**Skład jakościowy i ilościowy:** Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg tremelimumabu. Jedna fiolka 1,25 ml koncentratu zawiera 25 mg tremelimumabu. Jedna fiolka 15 ml koncentratu zawiera 300 mg tremelimumabu. Tremelimumab jest ludzką immunoglobuliną G2 skierowaną przeciwko antygenowi-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4), przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2a wytwarzanym w mysich komórkach szpiczaka w technologii rekombinacji DNA. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

**Postać farmaceutyczna:** Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego, pozbawiony lub niemal całkowicie pozbawiony widocznych cząstek. Odczyn pH roztworu wynosi około 5,5, a osmolalność około 285 mOsm/kg.

**Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular cancer, HCC). Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszej linii u dorosłych z uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP), przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK.

**Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu raka. Dawkowanie Zalecaną dawkę produktu leczniczego IMJUDO przedstawiono w Tabeli 1. Produkt leczniczy IMJUDO podaje się we wlewie dożylnym, trwającym 1 godzinę. W przypadku podawania leku IMJUDO w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z ChPL produktów leczniczych w celu uzyskania dalszych informacji.

**Tabela 1. Zalecana dawka produktu leczniczego IMJUDO**

| Wskazanie                          | Zalecana dawka produktu leczniczego IMJUDO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Czas trwania leczenia                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaawansowany lub nieoperacyjny HCC | Produkt leczniczy IMJUDO w dawce 300 mg <sup>a</sup> jako pojedyncza dawka podawana w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg <sup>a</sup> w 1. dniu / 1. cyklu, a następnie monoterapia durwalumabem co 4 tygodnie.                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.                                                                                                                                                                              |
| Uogólniony NDRP                    | Podczas chemioterapii z zastosowaniem soli platyny: 75 mg <sup>b</sup> w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg i chemioterapią na bazie platyny co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni).<br><br>Chemioterapia po zastosowaniu soli platyny: Durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie i leczenie pemetreksedem <sup>c</sup> w zależności od rozpoznania histopatologicznego, co 4 tygodnie.<br><br>Piątą dawkę 75 mg <sup>d,e</sup> IMJUDO należy podać w 16. tygodniu wraz z 6. dawką durwalumabu. | Maksymalnie 5 dawek. Pacjenci mogą otrzymać mniej niż pięć dawek produktu IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, jeśli dojdzie do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. |

<sup>a</sup> W przypadku produktu IMJUDO pacjenci z HCC o masie ciała 40 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 4 mg/kg mc. produktu leczniczego IMJUDO do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 40 kg. W przypadku durwalumabu pacjenci o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. durwalumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg.

<sup>b</sup> W przypadku produktu IMJUDO pacjenci z uogólnionym NDRP o masie ciała wynoszącej 34 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę ustaloną w zależności od masy ciała, odpowiadającą dawce 1 mg/kg mc. produktu IMJUDO aż do czasu, gdy ich masa ciała przekroczy 34 kg. W przypadku durwalumabu pacjenci o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. durwalumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg.

<sup>c</sup> Rozważyć podanie dawki podtrzymującej pemetreksedu pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy byli leczeni pemetreksedem i karboplatiną/cisplatiną w fazie chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

<sup>d</sup> W przypadku opóźnienia (opóźnień) podania dawki, piątą dawkę produktu IMJUDO można podać później niż w tygodniu 16., wraz z durwalumabem.

<sup>e</sup> Jeśli pacjenci otrzymają mniej niż 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny, pozostałe cykle leczenia produktem IMJUDO (do łącznej liczby 5) wraz z durwalumabem należy podać podczas kontynuacji leczenia po zakończeniu chemioterapii pochodnymi platyny.

Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki w trakcie leczenia produktem leczniczym IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem. Może zajść konieczność wstrzymania lub zakończenia podawania leku, w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji. W Tabeli 2 podano wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4 w ChPL, gdzie znajdują się dalsze zalecenia dotyczące postępowania, informacje dotyczące monitorowania i oceny). Należy także zapoznać się z ChPL durwalumabu.

**Tabela 2. Modyfikacje leczenia podczas leczenia produktem IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem**

| Działania niepożądane                                                               | Nasilenie <sup>a</sup>                                                                 | Modyfikacja leczenia                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zapalenie pęcherzyków płucnych/śródmiaższowa choroba płuc o podłożu immunologicznym | Stopień 2.                                                                             | Wstrzymać podawanie <sup>b</sup>                                                                                   |
|                                                                                     | Stopień 3. lub 4.                                                                      | Zakończyć i nie wznowiać                                                                                           |
| Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym                                         | AlAT lub AspAT > 3 - ≤ 5 x GGN lub bilirubina całkowita > 1,5 - ≤ 3 x GGN              | Wstrzymać podawanie <sup>b</sup>                                                                                   |
|                                                                                     | AlAT lub AspAT > 5 - ≤ 10 x GGN                                                        | Wstrzymać podawanie durwalumabu oraz zakończyć i nie wznowiać podawania produktu IMJUDO (w stosownych przypadkach) |
|                                                                                     | Jednocześnie AlAT lub AspAT > 3 x GGN oraz bilirubina całkowita > 2 x GGN <sup>c</sup> | Zakończyć i nie wznowiać                                                                                           |
|                                                                                     | AlAT lub AspAT > 10 x GGN lub bilirubina całkowita > 3 x GGN                           |                                                                                                                    |

| Działania niepożądane                                                                                                                             | Nasilenie <sup>a</sup>                                                                                                                                                                      | Modyfikacja leczenia                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym w HCC (lub obecność drugiego guza wątroby przy nieprawidłowych wartościach początkowych) <sup>d</sup> | AlAT lub AspAT > 2,5 - ≤ 5 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN                                                                                                                                | Wstrzymać podawanie <sup>b</sup>                                                                                   |
|                                                                                                                                                   | AlAT lub AspAT > 5 - 7 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN lub jednocześnie AlAT lub AspAT 2,5 - 5 x wartość początkowa i ≤ 20 X GGN oraz bilirubina całkowita > 1,5 - < 2 x GGN <sup>c</sup> | Wstrzymać podawanie durwalumabu oraz zakończyć i nie wznowiać podawania produktu IMJUDO (w stosownych przypadkach) |
|                                                                                                                                                   | AlAT lub AspAT > 7 x wartość początkowa lub > 20 x GGN, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej lub bilirubina > 3 x GGN                                               | Zakończyć i nie wznowiać                                                                                           |
| Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym                                                                                   | Stopień 2.                                                                                                                                                                                  | Wstrzymać podawanie <sup>b</sup>                                                                                   |
|                                                                                                                                                   | Stopień 3. lub 4.                                                                                                                                                                           | Zakończyć i nie wznowiać <sup>e</sup>                                                                              |
| Perforacja jelita                                                                                                                                 | KAŻDEGO stopnia                                                                                                                                                                             | Zakończyć i nie wznowiać                                                                                           |
| Nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym                                                                                | Stopień 2. - 4.                                                                                                                                                                             | Wstrzymać podawanie do stabilizacji stanu klinicznego                                                              |
| Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym                                                                                                  | Stopień 2. - 4.                                                                                                                                                                             | Bez zmian                                                                                                          |
| Niewydolność nadnerczy lub zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym                                | Stopień 2. - 4.                                                                                                                                                                             | Wstrzymać podawanie do stabilizacji stanu klinicznego                                                              |
| Cukrzyca typu 1. o podłożu immunologicznym                                                                                                        | Stopień 2. - 4.                                                                                                                                                                             | Bez zmian                                                                                                          |
| Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym                                                                                                         | Stopień 2. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5-3 x (GGN lub wartość początkowa)                                                                                                        | Wstrzymać podawanie <sup>b</sup>                                                                                   |

| Działania niepożądane                                                             | Nasilenie <sup>a</sup>                                                                                                                          | Modyfikacja leczenia                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                                                   | Stopień 3. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 x wartość początkowa lub > 3-6 x GGN; Stopień 4. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 6 x GGN | Zakończyć i nie wznowiać               |
| Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid)           | Stopień 2. przez > 1 tydzień lub stopień 3.                                                                                                     | Wstrzymać podawanie <sup>b</sup>       |
|                                                                                   | Stopień 4.                                                                                                                                      | Zakończyć i nie wznowiać               |
| Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym                             | Stopień 2. - 4.                                                                                                                                 | Zakończyć i nie wznowiać               |
| Zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe o podłożu immunologicznym/ rabdomioliza | Stopień 2. lub 3.                                                                                                                               | Wstrzymać podawanie <sup>b,f</sup>     |
|                                                                                   | Stopień 4.                                                                                                                                      | Zakończyć i nie wznowiać               |
| Reakcje związane z wlewem                                                         | Stopień 1. lub 2.                                                                                                                               | Przerwać lub zmniejszyć szybkość wlewu |
|                                                                                   | Stopień 3. lub 4.                                                                                                                               | Zakończyć i nie wznowiać               |
| Miastenia o podłożu immunologicznym                                               | Stopień 2. - 4.                                                                                                                                 | Zakończyć i nie wznowiać               |
| Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym                  | Każdego stopnia                                                                                                                                 | Zakończyć i nie wznowiać               |
| Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o podłożu immunologicznym                      | Stopień 2.                                                                                                                                      | Wstrzymać podawanie <sup>b</sup>       |
|                                                                                   | Stopień 3. lub 4.                                                                                                                               | Zakończyć i nie wznowiać               |
| Zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym                                         | Stopień 2. - 4.                                                                                                                                 | Zakończyć i nie wznowiać               |
| Zespół Guillaina-Barrégo o podłożu immunologicznym                                | Stopień 2. - 4.                                                                                                                                 | Zakończyć i nie wznowiać               |

| Działania niepożądane                                             | Nasilenie <sup>a</sup> | Modyfikacja leczenia                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym <sup>g</sup> | Stopień 2. lub 3.      | Wstrzymać podawanie <sup>b</sup>                                                                          |
|                                                                   | Stopień 4.             | Zakończyć i nie wznowiać                                                                                  |
| Działania niepożądane o podłożu innym niż immunologiczne          | Stopień 2. i 3.        | Wstrzymać podawanie do czasu ustąpienia objawów do stopnia $\leq 1$ . lub powrotu do wartości początkowej |
|                                                                   | Stopień 4.             | Zakończyć i nie wznowiać <sup>h</sup>                                                                     |

<sup>a</sup> Powszechne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 4.03. ALAT: transaminaza alaninowa; AspAT: transaminaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy.

<sup>b</sup> Po wstrzymaniu podawania można wznowić podawanie produktu leczniczego IMJUDO i (lub) durwalumabu w ciągu 12 tygodni, jeśli nasilenie działań niepożądanych osiągnęło stopień  $\leq 1$ ., a dawkę kortykosteroidu zmniejszono do  $\leq 10$  mg prednizonu lub odpowiednika na dobę. Należy przerwać i nie wznowiać podawania produktu leczniczego IMJUDO i durwalumabu w przypadku nawracających działań niepożądanych w stopniu 3., jeśli dotyczy.

<sup>c</sup> U pacjentów z inną przyczyną należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi zwiększonej aktywności AspAT lub ALAT bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny.

<sup>d</sup> Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność AspAT i ALAT jest mniejsza lub równa GGN u pacjentów z zajęciem wątroby, należy wstrzymać lub zakończyć i nie wznowiać leczenia durwalumabem zgodnie z zaleceniami podanymi dla zapalenia wątroby bez zajęcia wątroby.

<sup>e</sup> Przerwać i nie wznowiać stosowania produktu leczniczego IMJUDO w przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 3.; jednakże leczenie durwalumabem można wznowić po ustąpieniu zdarzenia.

<sup>f</sup> Przerwać i nie wznowiać stosowania produktu leczniczego IMJUDO i durwalumabu, jeśli nasilenie działania niepożądanego nie zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$ . w ciągu 30 dni lub jeśli występują objawy niewydolności oddechowej.

<sup>g</sup> Obejmuje małopłytkowość immunologiczną, zapalenie trzustki, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym i zapalenie błony naczyniowej oka i polimialgię reumatyczną.

<sup>h</sup> Z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 4., w przypadku których decyzja o przerwaniu leczenia powinna opierać się na towarzyszących klinicznych objawach podmiotowych/przedmiotowych i ocenie klinicznej.

**Szczególne grupy pacjentów** *Pacjenci w podeszłym wieku* Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) (patrz punkt 5.2 w ChPL). Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych z NDRP z przerzutami są ograniczone (patrz punkt 4.4 w ChPL). *Zaburzenia czynności nerek* Nie zaleca się dostosowania dawki produktu IMJUDO u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są niewystarczające do sformułowania zaleceń dotyczących tej populacji (patrz punkt 5.2 w ChPL). *Zaburzenia czynności wątroby* Nie zaleca się dostosowania dawki produktu IMJUDO u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu IMJUDO nie było badane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 w ChPL). *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IMJUDO u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w odniesieniu do HCC i NDRP. Dane nie są dostępne. Poza zatwierdzonymi wskazaniami produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem był przedmiotem badania z udziałem dzieci w wieku od 1 do 17 lat leczonych z powodu nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), guzów litych i mięsaków, jednak wyniki tego badania nie pozwoliły stwierdzić, że korzyści z takiego zastosowania leku przewyższają ryzyko. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 5.1 i 5.2 w ChPL. **Sposób podawania** Produkt leczniczy IMJUDO jest podawany w infuzji dożylną trwającej 1 godzinę, po uprzednim rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6 w ChPL). Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 w ChPL. **IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem** W przypadku zaawansowanego lub nieoperacyjnego HCC, podając produkt IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem, produkt IMJUDO należy podać w osobnym wlewie dożylnym przed podaniem durwalumabu w tym samym dniu. Informacje o podawaniu durwalumabu, patrz ChPL. **IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na**

po pochodnych platyny W przypadku NDRP, podając produkt IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, produkt IMJUDO podaje się jako pierwszy, następnie durwalumab, a potem chemioterapię opartą na pochodnych platyny w dniu podania leków. W ramach leczenia podtrzymującego podczas wlewu piątej dawki produktu IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i pemetreksedem w tygodniu 16., w dniu podania leków produkt IMJUDO należy podać jako pierwszy, następnie durwalumab, a potem pemetreksed. IMJUDO, durwalumab i chemioterapię opartą na pochodnych platyny podaje się w osobnych wlewach dożylnych. IMJUDO i durwalumab są podawane przez 1 godzinę każdy. Informacje o podawaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, patrz ChPL. Informacje dotyczące leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu, patrz ChPL. Należy zastosować oddzielne worki i filtry infuzyjne do każdego wlewu. Podczas cyklu 1. po podaniu produktu IMJUDO podaje się durwalumab, rozpoczynając wlew po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godziny) od zakończenia wlewu produktu IMJUDO. Podawanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny należy rozpocząć po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godzinach) od zakończenia wlewu durwalumabu. Jeśli nie występują istotne klinicznie objawy w trakcie 1. cyklu, wówczas w zależności od decyzji lekarza, w kolejnych cyklach durwalumab można podawać bezpośrednio po podaniu produktu IMJUDO, a okres między zakończeniem wlewu durwalumabu a rozpoczęciem chemioterapii można skrócić do 30 minut.

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL.

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Informacje o zalecanych modyfikacjach leczenia można znaleźć w Tabeli 2 w punkcie 4.2 w ChPL. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia do stopnia  $\leq 1.$ , należy rozpocząć i kontynuować zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów i/lub zastosowanie dodatkowych ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych. Identyfikowalność W celu poprawienia możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym Zapalenie pęcherzyków płucnych lub śródmiąższowa choroba płuc o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia pęcherzyków płucnych. Podejrzenie zapalenia pęcherzyków płucnych należy potwierdzić w badaniu radiologicznym wykluczając etiologię związaną z innymi zakażeniami i chorobami oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. W przypadku zdarzeń stopnia 2. należy rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4. należy rozpocząć podawanie 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy monitorować aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie na podstawie oceny klinicznej. W przypadku zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzenia dowolnego stopnia. Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 w ChPL). Zgłoszono perforację jelita i perforację jelita grubego u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia jelita grubego/biegunki i perforacji jelita oraz postępować zgodnie z

zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. W przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku podejrzenia perforacji jelita DOWOLNEGO stopnia należy natychmiast skontaktować się z chirurgiem. Endokrynopatie o podłożu immunologicznym Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią, a niedoczynność tarczycy może rozwinąć się po nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed i okresowo w trakcie leczenia oraz według wskazań na podstawie oceny klinicznej. W przypadku wystąpienia niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologiczny należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. W przypadku niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym należy rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. W przypadku nadczynności/zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym można wdrożyć leczenie objawowe, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Niewydolność nadnerczy o podłożu immunologicznym Niewydolność nadnerczy o podłożu immunologicznym występowała u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności nadnerczy. W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności nadnerczy należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym, której pierwszym objawem klinicznym może być kwasica ketonowa, która może zakończyć się zgonem, jeśli nie zostanie wcześniej wykryta, występowała u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy typu 1. W przypadku wystąpienia objawowej cukrzycy typu 1 należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Leczenie insuliną można rozpocząć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy monitorować pacjentów w kierunku klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia przysadki mózgowej lub niedoczynności przysadki mózgowej. W przypadku wystąpienia objawowego zapalenia przysadki mózgowej lub niedoczynności przysadki mózgowej należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo w trakcie leczenia oraz należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Wysypka o podłożu immunologicznym Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid), definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 w ChPL). U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 i CTLA-4 zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórka. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki i zapalenia skóry oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg

mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia 2. przez > 1 tydzień lub stopnia 3. i 4. Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może zakończyć się zgonem, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym i postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 2 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Jeśli nie dojdzie do poprawy w ciągu 2 do 3 dni pomimo stosowania kortykosteroidów, należy niezwłocznie rozpocząć dodatkowe leczenie immunosupresyjne. Po ustąpieniu objawów (stopień 0.) należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować przez przynajmniej 1 miesiąc. Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią występowało zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym Biorąc pod uwagę mechanizm działania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, mogą wystąpić inne potencjalne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią: miastenia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, rhabdmioliza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barré, małopłytkowość immunologiczna, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka i polimialgia reumatyczna (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów tych zaburzeń i postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Reakcje związane z wlewem Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z wlewem. U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem zgłaszano ciężkie reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.8 w ChPL). W przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 w ChPL. W przypadku zdarzeń o stopniu nasilenia 1. lub 2. można rozważyć podanie premedykacji w celu profilaktyki kolejnych reakcji na wlew. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4., z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewem należy postępować zgodnie z lokalną praktyką kliniczną i (lub) wytycznymi towarzystw medycznych. Środki ostrożności związane z leczoną chorobą NDRP w stadium uogólnionym Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (patrz punkty 4.8 i 5.1 w ChPL). Zaleca się staranne rozważenie stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem tego schematu leczenia w indywidualnych przypadkach. Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych Zaawansowany lub nieoperacyjny HCC Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: zaburzenia czynności wątroby stopnia B lub C w skali Child-Pugh, zakrzepica żyły wrotnej, przeszczep wątroby, niekontrolowane nadciśnienie, przerzuty do mózgu występujące w wywiadzie lub obecnie, ucisk na rdzeń kręgowy, współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i C, aktywne lub występujące w wywiadzie udokumentowane krwawienie z przewodu pokarmowego w okresie 12 miesięcy, wodobrzusze wymagające interwencji nefarmakologicznej występujące w ciągu 6 miesięcy, encefalopatia wątrobowa występująca w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, aktywna lub występująca w wywiadzie udokumentowana choroba autoimmunologiczna lub zapalna. W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność podając tremelimumab pacjentom z tych populacji oraz starannie rozważyć potencjalne korzyści/ryzyko indywidualnie dla każdego pacjenta. NDRP w stadium uogólnionym Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: aktywna lub występująca w wywiadzie udokumentowana choroba autoimmunologiczna; aktywne i (lub) nieleczone przerzuty do mózgu; niedobór odporności w wywiadzie; podanie leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia tremelimumabem lub durwalumabem, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym ( $\leq 10$  mg/dobę prednizonu lub odpowiednika);

niekontrolowana choroba współistniejąca; aktywna gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C lub zakażenie wirusem HIV lub pacjenci, którzy otrzymali żywe atenuowane szczepionki w ciągu 30 dni przed lub po rozpoczęciu leczenia tremelimumabem lub durwalumabem. W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność podając tremelimumab w tych populacjach pacjentów oraz starannie rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka. Zawartość sodu Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

**Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa *IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem* Ocena bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu podawanego w pojedynczej dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem opiera się na zbiorczych danych uzyskanych od 462 pacjentów z HCC (pula danych dotyczących HCC) uczestniczących w badaniu HIMALAYA oraz w innym badaniu z udziałem pacjentów z HCC, Badaniu 22. Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi była wysypka (32,5%), świąd (25,5%), biegunka (25,3%), ból brzucha (19,7%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (18,0%), gorączka (13,9%), niedoczynność tarczycy (13,0%), kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (10,8%) i obrzęki obwodowe (10,4%) (patrz Tabela 3). Najczęstszymi (>3%) ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopnia  $\geq 3$ . według NCI CTCAE) były: zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (8,9%), zwiększenie aktywności lipazy (7,1%), zwiększenie aktywności amylazy (4,3%) i biegunka (3,9%). Najczęstszymi (>2%) ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie jelita grubego (2,6%), biegunka (2,4%) i zapalenie płuc (2,2%). Częstość zakończenia badanego leczenia z powodu działań niepożądanych wynosi 6,5%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie wątroby (1,5%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (1,3%). *IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią* Bezpieczeństwo stosowania tremelimumabu podawanego w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią oceniono na podstawie danych uzyskanych od 330 pacjentów z uogólnionym NDRP. Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), zmniejszone łaknienie (28,2%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%), biegunka (21,5%), leukopenia (19,4%), zaparcia (19,1%), wymioty (18,2%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (17,6%), gorączka (16,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (15,5%), zapalenie płuc (14,8%), niedoczynność tarczycy (13,3%), ból stawów (12,4%), kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (12,1%) i świąd (10,9%). Najczęstszymi (> 3%) ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopnia  $\geq 3$ . według NCI CTCAE) były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuc (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%) i zwiększenie aktywności amylazy (3,6%). Najczęstszymi (> 2%) ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc (11,5%), niedokrwistość (5,5%), małopłytkowość (3%), zapalenie jelita grubego (2,4%), biegunka (2,4%), gorączka (2,4%) i gorączka neutropeniczna (2,1%). Stosowanie tremelimumabu zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 4,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (1,2%) oraz zapalenie jelita grubego (0,9%). Stosowanie tremelimumabu zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 40,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (13,6%), małopłytkowość (5,8%), leukopenia (4,5%), biegunka (3,0%), zapalenie płuc (2,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (2,4%), uczucie zmęczenia (2,4%), zwiększenie aktywności lipazy (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%), zapalenie wątroby (2,1%) i wysypka (2,1%). Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych O ile nie zaznaczono inaczej, w Tabeli 3. wymieniono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych tremelimumabem w dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem w zbiorczej grupie 462 pacjentów z HCC oraz produktem IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w badaniu POSEIDON, w którym 330 pacjentów otrzymało tremelimumab. W badaniu POSEIDON mediana ekspozycji pacjentów na tremelimumab wyniosła 20 tygodni. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W każdej grupie układów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Kategorie częstości występowania określono według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstotliwości wymieniono według zmniejszającego się nasilenia.

**Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem**

|                                                                      | Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny |      |                   | Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem |      |                   |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------|--------------------------------------------------|------|-------------------|
|                                                                      | Dowolny stopień nasilenia (%)                                                                |      | Stopień 3.-4. (%) | Dowolny stopień nasilenia (%)                    |      | Stopień 3.-4. (%) |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                            |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>a</sup>                      | Bardzo często                                                                                | 15,5 | 0,6               | Często                                           | 8,4  | 0                 |
| Zapalenie płuc <sup>b</sup>                                          | Bardzo często                                                                                | 14,8 | 7,3               | Często                                           | 4,3  | 1,3               |
| Grypa                                                                | Często                                                                                       | 3,3  | 0                 | Często                                           | 2,2  | 0                 |
| Kandydoza jamy ustnej                                                | Często                                                                                       | 2,4  | 0,3               | Niezbyt często                                   | 0,6  | 0                 |
| Zakażenia zębopochodne oraz tkanki miękkiej jamy ustnej <sup>c</sup> | Niezbyt często                                                                               | 0,6  | 0,3               | Często                                           | 1,3  | 0                 |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                            |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |
| Niedokrwistość <sup>d</sup>                                          | Bardzo często                                                                                | 49,7 | 20,6              |                                                  |      |                   |
| Neutropenia <sup>d,e</sup>                                           | Bardzo często                                                                                | 41,2 | 23,9              |                                                  |      |                   |
| Małopłytkowość <sup>d,f</sup>                                        | Bardzo często                                                                                | 24,5 | 8,2               |                                                  |      |                   |
| Leukopenia <sup>d,g</sup>                                            | Bardzo często                                                                                | 19,4 | 5,5               |                                                  |      |                   |
| Gorączka neutropeniczna <sup>d</sup>                                 | Często                                                                                       | 3,0  | 2,1               |                                                  |      |                   |
| Pancytopenia <sup>d</sup>                                            | Często                                                                                       | 1,8  | 0,6               |                                                  |      |                   |
| Małopłytkowość immunologiczna                                        | Niezbyt często                                                                               | 0,3  | 0                 | Niezbyt często <sup>h</sup>                      | 0,3  | 0                 |
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>                                  |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |
| Niedoczynność tarczycy <sup>i</sup>                                  | Bardzo często                                                                                | 13,3 | 0                 | Bardzo często                                    | 13,0 | 0                 |
| Nadczynność tarczycy <sup>j</sup>                                    | Często                                                                                       | 6,7  | 0                 | Często                                           | 9,5  | 0,2               |
| Niedoczynność nadnerczy                                              | Często                                                                                       | 2,1  | 0,6               | Często                                           | 1,3  | 0,2               |
| Niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej       | Często                                                                                       | 1,5  | 0,3               | Niezbyt często                                   | 0,9  | 0                 |
| Zapalenie tarczycy <sup>k</sup>                                      | Często                                                                                       | 1,2  | 0                 | Często                                           | 1,7  | 0                 |
| Moczówka prosta                                                      | Niezbyt często                                                                               | 0,3  | 0,3               | Rzadko <sup>l</sup>                              | <0,1 | 0                 |
| Cukrzyca typu 1                                                      | Niezbyt często                                                                               | 0,3  | 0,3               | Niezbyt często <sup>l</sup>                      | 0,3  | <0,1              |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |
| Zapalenie błony naczyniowej oka                                      | Niezbyt często                                                                               | 0,3  | 0                 | Rzadko <sup>1</sup>                              | <0,1 | 0                 |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                           |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |
| Zmniejszone łaknienie <sup>d</sup>                                   | Bardzo często                                                                                | 28,2 | 1,5               |                                                  |      |                   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                   |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |

|                                                                       | Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny |      |                   | Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem |      |                   |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------|--------------------------------------------------|------|-------------------|
|                                                                       | Dowolny stopień nasilenia (%)                                                                |      | Stopień 3.-4. (%) | Dowolny stopień nasilenia (%)                    |      | Stopień 3.-4. (%) |
| Neuropatia obwodowa <sup>d,m</sup>                                    | Często                                                                                       | 6,4  | 0                 |                                                  |      |                   |
| Zapalenie mózgu <sup>n</sup>                                          | Niezbyt często                                                                               | 0,6  | 0,6               | Rzadko <sup>l</sup>                              | <0,1 | 0                 |
| Miastenia                                                             | Rzadko <sup>o</sup>                                                                          | <0,1 | <0,1              | Niezbyt często                                   | 0,4  | 0                 |
| Zespół Guillaina-Barrègo                                              | Rzadko <sup>p</sup>                                                                          | <0,1 | 0                 | Rzadko <sup>p</sup>                              | <0,1 | 0                 |
| Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych                                    | Rzadko <sup>o</sup>                                                                          | 0,1  | 0                 | Niezbyt często                                   | 0,2  | 0,2               |
| Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego <sup>q</sup>                   | Nieznane                                                                                     | -    | -                 | Nieznane                                         | -    | -                 |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |
| Zapalenie mięśnia sercowego <sup>r</sup>                              | Niezbyt często                                                                               | 0,3  | 0                 | Niezbyt często                                   | 0,4  | 0                 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |
| Kaszel/kaszel z odkrztuszaniem                                        | Bardzo często                                                                                | 12,1 | 0                 | Bardzo często                                    | 10,8 | 0,2               |
| Zapalenie płuc <sup>s</sup>                                           | Często                                                                                       | 4,2  | 1,2               | Często                                           | 2,4  | 0,2               |
| Dysfonia                                                              | Często                                                                                       | 2,4  | 0                 | Niezbyt często                                   | 0,9  | 0                 |
| Śródmiąższowa choroba płuc                                            | Niezbyt często                                                                               | 0,6  | 0                 | Niezbyt często                                   | 0,2  | 0                 |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |
| Nudności <sup>d</sup>                                                 | Bardzo często                                                                                | 41,5 | 1,8               |                                                  |      |                   |
| Biegunka                                                              | Bardzo często                                                                                | 21,5 | 1,5               | Bardzo często                                    | 25,3 | 3,9               |
| Zaparcia <sup>d</sup>                                                 | Bardzo często                                                                                | 19,1 | 0                 |                                                  |      |                   |
| Wymioty <sup>d</sup>                                                  | Bardzo często                                                                                | 18,2 | 1,2               |                                                  |      |                   |
| Zapalenie jamy ustnej <sup>d,t</sup>                                  | Często                                                                                       | 9,7  | 0                 |                                                  |      |                   |
| Zwiększona aktywność amylazy                                          | Często <sup>o</sup>                                                                          | 8,5  | 3,6               | Często                                           | 8,9  | 4,3               |
| Ból w jamie brzusznej <sup>u</sup>                                    | Często                                                                                       | 7,3  | 0                 | Bardzo często                                    | 19,7 | 2,2               |
| Zwiększona aktywność lipazy                                           | Często <sup>o</sup>                                                                          | 6,4  | 3,9               | Często                                           | 10,0 | 7,1               |
| Zapalenie jelita grubego <sup>v</sup>                                 | Często                                                                                       | 5,5  | 2,1               | Często                                           | 3,5  | 2,6               |
| Zapalenie trzustki <sup>w</sup>                                       | Często                                                                                       | 2,1  | 0,3               | Często                                           | 1,3  | 0,6               |
| Perforacja jelita                                                     | Rzadko <sup>p</sup>                                                                          | <0,1 | <0,1              | Rzadko <sup>p</sup>                              | <0,1 | <0,1              |
| Perforacja jelita grubego                                             | Niezbyt często <sup>p</sup>                                                                  | 0,1  | <0,1              | Niezbyt często <sup>p</sup>                      | 0,1  | <0,1              |
| Celiakia                                                              | Rzadko <sup>p</sup>                                                                          | 0,03 | 0,03              | Rzadko <sup>p</sup>                              | 0,03 | 0,03              |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej /              | Bardzo często                                                                                | 17,6 | 2,1               | Bardzo często                                    | 18,0 | 8,9               |

|                                                               | Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny |      |                   | Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem |      |                   |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------|--------------------------------------------------|------|-------------------|
|                                                               | Dowolny stopień nasilenia (%)                                                                |      | Stopień 3.-4. (%) | Dowolny stopień nasilenia (%)                    |      | Stopień 3.-4. (%) |
| zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej <sup>x</sup> |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |
| Zapalenie wątroby <sup>y</sup>                                | Często                                                                                       | 3,9  | 0,9               | Często                                           | 5,0  | 1,7               |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                   |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |
| Łysienie <sup>d</sup>                                         | Bardzo często                                                                                | 10,0 | 0                 |                                                  |      |                   |
| Wysypka <sup>z</sup>                                          | Bardzo często                                                                                | 25,8 | 1,5               | Bardzo często                                    | 32,5 | 3,0               |
| Świąd                                                         | Bardzo często                                                                                | 10,9 | 0                 | Bardzo często                                    | 25,5 | 0                 |
| Zapalenie skóry <sup>aa</sup>                                 | Niezbyt często                                                                               | 0,6  | 0                 | Często                                           | 1,3  | 0                 |
| Nocne poty                                                    | Niezbyt często                                                                               | 0,6  | 0                 | Często                                           | 1,3  | 0                 |
| Pemfigoid                                                     | Niezbyt często                                                                               | 0,3  | 0,3               | Niezbyt często                                   | 0,2  | 0                 |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>      |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |
| Ból stawów                                                    | Bardzo często                                                                                | 12,4 | 0,3               |                                                  |      |                   |
| Ból mięśni                                                    | Często                                                                                       | 4,2  | 0                 | Często                                           | 3,5  | 0,2               |
| Zapalenie mięśni <sup>bb</sup>                                | Niezbyt często                                                                               | 0,3  | 0,3               | Niezbyt często                                   | 0,6  | 0,2               |
| Zapalenie wielomięśniowe <sup>bb</sup>                        | Niezbyt często                                                                               | 0,3  | 0,3               | Niezbyt często                                   | 0,2  | 0,2               |
| Zapalenie stawów o podłożu immunologicznym                    | Niezbyt często <sup>o</sup>                                                                  | 0,2  | 0                 | Niezbyt często                                   | 0,6  | 0                 |
| Polimialgia reumatyczna                                       | Częstość nieznana <sup>cc</sup>                                                              | -    | -                 | Niezbyt często                                   | 0,6  | 0,2               |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                      |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |
| Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi                        | Często                                                                                       | 6,4  | 0,3               | Często                                           | 4,5  | 0,4               |
| Dyzuria                                                       | Często                                                                                       | 1,5  | 0                 | Często                                           | 1,5  | 0                 |
| Zapalenie nerek <sup>dd</sup>                                 | Niezbyt często                                                                               | 0,6  | 0                 | Niezbyt często                                   | 0,6  | 0,4               |
| Zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne                      | Niezbyt często                                                                               | 0,3  | 0                 | Rzadko <sup>l</sup>                              | <0,1 | 0                 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>            |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |
| Uczucie zmęczenia <sup>d</sup>                                | Bardzo często                                                                                | 36,1 | 5,2               |                                                  |      |                   |
| Gorączka                                                      | Bardzo często                                                                                | 16,1 | 0                 | Bardzo często                                    | 13,9 | 0,2               |
| Obrzęk obwodowy <sup>ee</sup>                                 | Często                                                                                       | 8,5  | 0                 | Bardzo często                                    | 10,4 | 0,4               |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>              |                                                                                              |      |                   |                                                  |      |                   |
| Reakcja związana z wlewem <sup>ff</sup>                       | Często                                                                                       | 3,9  | 0,3               | Często                                           | 1,3  | 0                 |

<sup>a</sup> Obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

<sup>b</sup> Obejmuje zapalenie płuc wywołane przez *pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc i bakteryjne zapalenie płuc.

<sup>c</sup> Obejmuje zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi zęba, ropień zęba i zakażenie zęba.

<sup>d</sup> Działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu Poseidon.

<sup>e</sup> Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrocytów obojętnochłonnych.

<sup>f</sup> Obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.

<sup>g</sup> Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.

- <sup>h</sup> Zgłaszane w badaniach poza zbiorem danych dotyczących HCC. Częstość występowania określono na podstawie badania POSEIDON.
- <sup>i</sup> Obejmuje zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.
- <sup>j</sup> Obejmuje zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi i nadczynność tarczycy.
- <sup>k</sup> Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.
- <sup>l</sup> Zgłaszane w badaniach poza zbiorem danych dotyczących HCC. Częstość występowania określono na podstawie danych zbiorczych dotyczących pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.
- <sup>m</sup> Obejmuje neuropatię obwodową, parestezje oraz czuciową neuropatię obwodową.
- <sup>n</sup> Obejmuje zapalenie mózgu i autoimmunologiczne zapalenie mózgu.
- <sup>o</sup> Zgłaszane w badaniach, które znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON. Częstość występowania określono na podstawie danych zbiorczych dotyczących pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.
- <sup>p</sup> Zgłaszane w badaniach, które znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON i poza zbiorem danych dotyczących HCC. Częstość występowania określono na podstawie danych zbiorczych dotyczących pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.
- <sup>q</sup> Zgłaszane w badaniach, które znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON i poza zbiorem danych dotyczących HCC.
- <sup>r</sup> Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego.
- <sup>s</sup> Obejmuje zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym i zapalenie pęcherzyków płucnych.
- <sup>t</sup> Obejmuje zapalenie błony śluzowej i zapalenie jamy ustnej.
- <sup>u</sup> Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w boku.
- <sup>v</sup> Obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego oraz zapalenie jelita cienkiego i grubego.
- <sup>w</sup> Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.
- <sup>x</sup> Obejmuje zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności transaminaz.
- <sup>y</sup> Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, hepatotoksyczność, ostre zapalenie wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.
- <sup>z</sup> Obejmuje wyprysk, rumień, wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą i wysypkę krostkową.
- <sup>aa</sup> Obejmuje zapalenie skóry i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym.
- <sup>bb</sup> Obejmuje rhabdomyolizę, zapalenie mięśni i zapalenie wielomięśniowe.
- <sup>cc</sup> Działanie niepożądane nie było obserwowane w badaniu POSEIDON, ale było zgłaszane u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem w badaniach klinicznych poza zbiorem danych z badania POSEIDON.
- <sup>dd</sup> Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym.
- <sup>ee</sup> Obejmuje obrzęk obwodowy i opuchliznę obwodową.
- <sup>ff</sup> Obejmuje reakcje związane z wlewem i pokrzywkę.

**Opis wybranych działań niepożądanych** Stosowanie tremelimumabu wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustępowała po wdrożeniu odpowiedniego leczenia lub wstrzymania podawania tremelimumabu. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym uzyskano u 2 280 pacjentów uczestniczących w dziewięciu badaniach z różnymi rodzajami guzów, którzy otrzymywali tremelimumab w dawce 75 mg co 4 tygodnie lub 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Te zbiorcze dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie uwzględniają danych z badania POSEIDON (oraz pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny). Szczegółowe informacje o znaczących działaniach niepożądanych tremelimumabu podawanego w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny przedstawiono, jeśli odnotowano klinicznie znamienne różnice w porównaniu z tremelimumabem stosowanym w skojarzeniu z durwalumabem. Poniższe dane odzwierciedlają również informacje dotyczące istotnych działań niepożądanych występujących podczas leczenia tremelimumabem w dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem w zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462). Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych opisano w punkcie 4.4

w ChPL. Zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 86 (3,8%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 30 (1,3%) pacjentów, stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 5. (zgon) u 7 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 8 - 912 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 79 spośród 86 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Siedmiu pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 39 pacjentów. Objawy ustąpiły u 51 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 5-774 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 5 z 6 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 80 (3,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 48 (2,1%) pacjentów, stopnia 4. - u 8 (0,4%) pacjentów i stopnia 5. (zgon) - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 36 dni (zakres: 1 - 533 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 68 spośród 80 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Ośmiu pacjentów otrzymało także inny lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 27 pacjentów. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 34 (7,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 20 (4,3%) pacjentów, stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) - u 3 (0,6%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 13-313 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 32 spośród 34 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dziewięciu pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 13 pacjentów.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 167 (7,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 76 (3,3%) pacjentów i stopnia 4. - u 3 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 3 - 906 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 151 spośród 167 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu dwóch pacjentów otrzymało także inny lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 54 pacjentów. Objawy ustąpiły u 141 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 31 (6,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 17 (3,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 23 dni (zakres: 2-479 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 28 spośród 31 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 5 pacjentów. Objawy ustąpiły u 29 pacjentów. W badaniach nieobejmujących pacjentów z HCC obserwowano perforację jelita u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem (rzadko).

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 209 (9,2%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 6 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 1 - 624 dni). Trzynastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 8 spośród 13 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 52 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 25 pacjentów lub zapaleniem tarczycy o podłożu immunologicznym u 2 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 46 (10,0%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 26-763 dni). Jeden pacjent otrzymał leczenie kortykosteroidem w dużych dawkach (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali

zastosowania innej terapii, w tym leczenia hormonozastępczego. Objawy ustąpiły u 6 pacjentów.

**Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym** była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 4 pacjentów. *Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym* W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 62 (2,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 5 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 33 dni (zakres: 4 - 176 dni). Osiemnaście pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 11 spośród 18 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Pięćdziesięciu trzech pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistą kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 21 (4,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 30 dni (zakres: 13-60 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym i wszyscy czterej pacjenci otrzymali duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistą kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 17 pacjentów.

*Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym* W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 15 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 22 - 141 dni). Pięciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 2 spośród 5 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzynastu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej, tiamazolu, karbimazolu, propylotiouracylu, nadchloranu, antagonistów kanału wapniowego lub leku beta-adrenolitycznego. U żadnego z pacjentów nie zakończono leczenia z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 56 dni (zakres: 7-84 dni). Dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 2 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

*Niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym* W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 33 (1,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 16 (0,7%) pacjentów, a stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 105 dni (zakres: 20-428 dni). Trzydziestu dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 10 spośród 32 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u jednego pacjenta. Objawy ustąpiły u 11 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 64 dni (zakres: 43-504 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 6 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

*Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym* W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (0,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 4. - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 58 dni (zakres: 7 - 220 dni). Wszyscy pacjenci wymagali podania insuliny. Leczenie zakończono u 1 pacjenta. Objawy ustąpiły u 1 pacjenta. W badaniach nieobejmujących pacjentów z HCC obserwowano cukrzycę typu 1 o podłożu immunologicznym u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem (niezbyt często).

*Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym* W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 16 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 8 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 123 dni (zakres: 63 - 388 dni). Wszyscy pacjenci

otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 8 spośród 16 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 7 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 5 (1,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 149 dni (zakres: 27-242 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 4 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów. Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 79 dni (zakres: 39 - 183 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 7 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 4 (0,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 2 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 53 dni (zakres: 26-242 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 3 z 4 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów. Wysypka o podłożu immunologicznym W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 112 (4,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 17 (0,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 35 dni (zakres: 1 - 778 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 57 ze 112 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 65 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 26 (5,6%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 9 (1,9%) pacjentów, a stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 25 dni (zakres: 2-933 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 14 z 26 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał inny lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 19 pacjentów. Reakcje związane z wlewem W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), reakcje związane z wlewem wystąpiły u 45 (2,0%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Nie było zdarzeń stopnia 4. ani 5. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych Wśród pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w badaniu POSEIDON (n=330), odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych od wartości początkowych do stopnia 3. lub 4. był następujący: u 6,2% stwierdzono zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, u 5,2% zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, u 4,0% zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, u 9,4% zwiększoną aktywność amylazy oraz u 13,6% zwiększoną aktywność lipazy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między  $\leq$  GGN a  $>$  GGN wyniósł 24,8%, a zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między  $\geq$  DGN a  $<$  DGN wyniósł 32,9%. Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych Podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych notowano przypadki następujących działań niepożądanych, mogących wystąpić również podczas leczenia tremelimumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki. Immunogenność Tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. Ocena immunogenności tremelimumabu opiera się na danych zbiorczych uzyskanych od 2 075 pacjentów leczonych tremelimumabem w dawce 75 mg lub 1 mg/kg mc., u których możliwa była ocena obecności przeciwciał przeciwlekowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA). U 252 pacjentów (12,1%) wykazano obecność ADA występujących podczas leczenia. Przeciwciała neutralizujące przeciwko tremelimumabowi wykryto u 10,0% (208/2075) pacjentów. Obecność ADA nie wpływała na farmakokinetykę tremelimumabu i nie zaobserwowano wyraźnego wpływu na bezpieczeństwo stosowania. W badaniu HIMALAYA spośród 182 pacjentów leczonych tremelimumabem w pojedynczej dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem, u których możliwa była ocena obecności ADA przeciwko tremelimumabowi,

20 (11,0%) uzyskało dodatni wynik badania na obecność ADA występujących podczas leczenia. Przeciwciała neutralizujące przeciwko tremelimumabowi wykryto u 4,4% (8/182) pacjentów. Obecność ADA nie miała wyraźnego wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania. W badaniu POSEIDON spośród 278 pacjentów leczonych tremelimumabem w dawce 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg co 3 tygodnie oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny, u których możliwa była ocena obecności ADA, u 38 (13,7%) pacjentów wykryto ADA występujące podczas leczenia. Przeciwciała neutralizujące przeciwko tremelimumabowi wykryto u 11,2% (31/278) pacjentów. Obecność ADA nie miała wyraźnego wpływu na farmakokinetykę ani bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci w podeszłym wieku Dane dotyczące pacjentów z HCC w wieku 75 lat i starszych są ograniczone. W badaniu POSEIDON z udziałem pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny zgłaszano pewne różnice w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy osobami w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) a młodszymi pacjentami. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące od pacjentów w wieku 75 lat lub starszych ograniczają się do łącznej liczby 74 pacjentów. Odnotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przypadków zakończenia dowolnego leczenia badanego z powodu działań niepożądanych u 35 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 45,7% i 28,6%) w porównaniu z 39 pacjentami w wieku 75 lat lub starszymi, którzy otrzymywali wyłącznie chemioterapię opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 35,9% i 20,5%).

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8 w ChPL.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: **Polska** Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C PL-02 222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309 Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

**Podmiot odpowiedzialny:** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja

**Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer:** EU/1/22/1713/001 1 fiolka 1,25 ml, EU/1/22/1713/002 1 fiolka 15 ml

**Kategoria dostępności: Rpz** - Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

**Przed zastosowaniem należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego**

**Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:** AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, [www.astrazeneca.pl](http://www.astrazeneca.pl)