▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMJUDO 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 20 mg di tremelimumab.
Un flaconcino da 1,25 mL di concentrato contiene 25 mg di tremelimumab.
Un flaconcino da 15 mL di concentrato contiene 300 mg di tremelimumab.

Tremelimumab è un anticorpo monoclonale umano immunoglobulina G2 IgG2a diretto contro l'antigene 4 associato ai linfociti T citotossici (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4,* CTLA-4), prodotto in cellule mielomatose murine mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla, priva o praticamente priva di particelle visibili. La soluzione ha un pH di circa 5,5 e un'osmolalità di circa 285 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IMJUDO in associazione a durvalumab è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*, HCC) avanzato o non resecabile.

IMJUDO in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) metastatico in assenza di mutazioni sensibilizzanti di EGFR (*recettore del fattore di crescita dell'epidermide)* o di mutazioni di ALK (*chinasi del linfoma anaplastico*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico con esperienza nel trattamento di tumori.

Posologia

La dose raccomandata di IMJUDO è presentata nella Tabella 1. IMJUDO è somministrato come infusione endovenosa nell'arco di 1 ora.

Quando IMJUDO viene somministrato in associazione ad altri agenti terapeutici, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) degli agenti terapeutici per ulteriori informazioni.**Tabella 1. Dose raccomandata di IMJUDO**

Indicazione	**Dose raccomandata di IMJUDO**	**Durata della terapia**
HCC avanzato o non resecabile	IMJUDO 300 mg[a] come dose singola, somministrato in associazione a durvalumab, 1 500 mg[a] al Ciclo 1/Giorno 1, seguiti da durvalumab in monoterapia ogni 4 settimane.	Fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.
NSCLC metastatico	<u>Durante la chemioterapia a base di platino:</u> 75 mg[b] in associazione a durvalumab 1 500 mg e chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane (21 giorni) per 4 cicli (12 settimane). <u>Dopo la chemioterapia a base di platino:</u> Durvalumab 1 500 mg ogni 4 settimane e terapia di mantenimento con pemetrexed[c] a seconda dell'istologia ogni 4 settimane. Una quinta dose di IMJUDO 75 mg[d,e] deve essere somministrata alla settimana 16 assieme alla dose 6 di durvalumab.	Fino a un massimo di 5 dosi. I pazienti possono ricevere meno di cinque dosi di IMJUDO in associazione a durvalumab 1 500 mg e chemioterapia a base di platino in caso di progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

[a] Per IMJUDO, i pazienti con HCC con peso corporeo pari o inferiore a 40 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso, equivalente a IMJUDO 4 mg/kg fino a quando il peso non supera i 40 kg. Per durvalumab, i pazienti con peso corporeo pari o inferiore a 30 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso, equivalente a durvalumab 20 mg/kg fino a quando il peso non supera i 30 kg.

[b] Per IMJUDO, i pazienti con NSCLC metastatico con un peso corporeo inferiore o uguale a 34 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso, equivalente a 1 mg/kg di IMJUDO fino a quando il peso non supera i 34 kg. Per durvalumab, i pazienti con un peso corporeo inferiore o uguale a 30 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso, equivalente a durvalumab 20 mg/kg, fino a quando il peso non supera i 30 kg.

[c] Valutare la somministrazione della terapia di mantenimento di pemetrexed per i pazienti con tumori non squamosi che hanno ricevuto il trattamento con pemetrexed e carboplatino/cisplatino durante la fase della chemioterapia a base di platino.

[d] In caso di rinvio della somministrazione della/e dose/i, una quinta dose di IMJUDO può essere somministrata dopo la Settimana 16, assieme a durvalumab.

[e] Se i pazienti ricevono meno di 4 cicli di chemioterapia a base di platino, i rimanenti cicli di IMJUDO (fino a un totale di 5) assieme a durvalumab devono essere somministrati durante la fase successiva alla chemioterapia a base di platino.

Non sono raccomandati incrementi o riduzioni della dose per IMJUDO in associazione a durvalumab. Può essere necessario sospendere o interrompere il trattamento sulla base della sicurezza e tollerabilità del singolo paziente.

Le linee guida per la gestione delle reazioni avverse immuno-mediate sono descritte nella Tabella 2 (fare riferimento al paragrafo 4.4 per ulteriori raccomandazioni per la gestione, monitoraggio e informazioni sulla valutazione). Fare riferimento anche al RCP per durvalumab.

Tabella 2. Modifiche del trattamento di IMJUDO in associazione a durvalumab

Reazioni avverse	**Severità**[a]	**Modifica del trattamento**
Polmonite/malattia polmonare interstiziale immuno-mediate	Grado 2	Sospendere la dose[b]
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente
Epatite immuno-mediata	ALT o AST > 3 - ≤ 5 x ULN o bilirubina totale > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Sospendere la dose[b]
	ALT o AST > 5 - ≤ 10 x ULN	Sospendere durvalumab e interrompere permanentemente IMJUDO (ove appropriato)
	Concomitanza di ALT o AST > 3 x ULN e bilirubina totale > 2 x ULN[c]	Interrompere permanentemente
	ALT o AST > 10 x ULN o bilirubina totale > 3 x ULN	
Epatite immuno-mediata nell'HCC (o coinvolgimento tumorale secondario del fegato con valori al basale anomali)[d]	ALT o AST > 2,5 - ≤ 5 x BLV e ≤ 20 x ULN	Sospendere la dose[b]
	ALT o AST > 5 - 7 x BLV e ≤ 20 x ULN oppure concomitanza di ALT o AST 2,5 - 5 x BLV e ≤ 20 x ULN e bilirubina totale > 1,5 - < 2 x ULN[c]	Sospendere durvalumab e interrompere permanentemente IMJUDO (ove appropriato)
	ALT o AST > 7 x BLV o > 20 x ULN a seconda di quale evento si verifichi prima o bilirubina > 3 x ULN	Interrompere permanentemente
Colite o diarrea immuno-mediate	Grado 2	Sospendere la dose[b]
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente[e]

Reazioni avverse	**Severità**[a]	**Modifica del trattamento**
Perforazione intestinale	QUALSIASI grado	Interrompere permanentemente
Ipertiroidismo immuno-mediato, tiroidite	Grado 2-4	Sospendere la dose fino a stabilità clinica
Ipotiroidismo immuno-mediato	Grado 2-4	Nessuna modifica
Insufficienza surrenalica, ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediati	Grado 2-4	Sospendere la dose fino a stabilità clinica
Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato	Grado 2-4	Nessuna modifica
Nefrite immuno-mediata	Grado 2 con creatinina sierica > 1,5 - 3 x (ULN o basale)	Sospendere la dose[b]
	Grado 3 con creatinina sierica > 3 x basale o > 3-6 x ULN; Grado 4 con creatinina sierica > 6 x ULN	Interrompere permanentemente
Eruzione cutanea o dermatite immuno-mediate (incluso pemfigoide)	Grado 2 per > 1 settimana o Grado 3	Sospendere la dose[b]
	Grado 4	Interrompere permanentemente
Miocardite immuno-mediata	Grado 2-4	Interrompere permanentemente
Miosite/polimiosite/rabdomioliosi immuno-mediate	Grado 2 o 3	Sospendere la dose[b,f]
	Grado 4	Interrompere permanentemente
Reazioni correlate a infusione	Grado 1 o 2	Interrompere o rallentare la velocità di infusione
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente

Reazioni avverse	**Severità**[a]	**Modifica del trattamento**
Miastenia gravis immuno-mediata	Grado 2-4	Interrompere permanentemente
Mielite trasversa immuno-mediata	Qualsiasi grado	Interrompere permanentemente
Meningite immuno-mediata	Grado 2	Sospendere la dose[b]
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente
Encefalite immuno-mediata	Grado 2-4	Interrompere permanentemente
Sindrome di Guillain-Barré immuno-mediata	Grado 2-4	Interrompere permanentemente
Altre reazioni avverse immuno-mediate[g]	Grado 2 o 3	Sospendere la dose[b]
	Grado 4	Interrompere permanentemente
Reazioni avverse non immuno-mediate	Grado 2 e 3	Sospendere la dose fino a ≤ Grado 1 o ritorno al valore basale
	Grado 4	Interrompere permanentemente[h]

[a] Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE), versione 4.03. ALT: alanina aminotransferasi; AST: aspartato aminotransferasi; ULN: limite superiore della norma; BLV: valore basale.

[b] Dopo la sospensione, IMJUDO e/o durvalumab possono essere ripresi entro 12 settimane se le reazioni avverse sono migliorate al Grado ≤ 1 e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg di prednisone o equivalente al giorno. IMJUDO e durvalumab devono essere sospesi definitivamente per reazioni avverse di Grado 3 ricorrenti, come applicabile.

[c] Per i pazienti con causa alternativa, seguire le raccomandazioni per gli aumenti di AST o ALT senza concomitanti aumenti della bilirubina.

[d] Se AST e ALT sono inferiori o uguali a ULN al basale in pazienti con coinvolgimento epatico, sospendere o interrompere in modo permanente durvalumab sulla base delle raccomandazioni per l'epatite senza coinvolgimento epatico.

[e] Interrompere permanentemente IMJUDO per il Grado 3. Tuttavia il trattamento con durvalumab può essere ripreso una volta che l'evento si è risolto.

[f] Interrompere permanentemente IMJUDO e durvalumab se la reazione avversa non si risolve a Grado ≤ 1 entro 30 giorni o se vi sono segni di insufficienza respiratoria.

[g] Include trombocitopenia immune, pancreatite, cistite non infettiva, artrite immuno-mediata, uveite e polimialgia reumatica.

[h] Con l'eccezione dei risultati anomali degli esami di laboratorio di Grado 4, per i quali la decisione sull'interruzione del trattamento deve essere basata su segni/sintomi clinici concomitanti e sul giudizio clinico.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.2). I dati sui pazienti di età pari o superiore a 75 anni con NSCLC metastatico sono limitati (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di IMJUDO. I dati provenienti da pazienti con compromissione renale severa sono troppo limitati per poter trarre conclusioni su questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di IMJUDO. IMJUDO non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di IMJUDO nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite per quanto riguarda HCC e NSCLC. Non ci sono dati disponibili. Al di fuori delle indicazioni autorizzate, IMJUDO in associazione a durvalumab è stato studiato nei bambini di età compresa tra 1 e 17 anni con neuroblastoma, tumore solido e sarcoma, tuttavia i risultati dello studio non hanno consentito di concludere che i benefici di tale uso superino i rischi. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2.

Modo di somministrazione

IMJUDO è per uso endovenoso, viene somministrato come infusione endovenosa dopo diluizione, nell'arco di 1 ora (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

IMJUDO in associazione a durvalumab

Per il carcinoma epatocellulare avanzato o non resecabile (*unresectable hepatocellular carcinoma,* uHCC), quando IMJUDO è somministrato in associazione a durvalumab, somministrare IMJUDO tramite infusione endovenosa separata prima di durvalumab nello stesso giorno. Fare riferimento al RCP per informazioni relative alla somministrazione di durvalumab.

IMJUDO in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino

Per NSCLC, quando IMJUDO è somministrato in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino, IMJUDO è somministrato per primo, seguito da durvalumab e successivamente dalla chemioterapia a base di platino nello stesso giorno di somministrazione.

Quando IMJUDO è somministrato come quinta dose in associazione a durvalumab e terapia di mantenimento a base di pemetrexed la settimana 16, IMJUDO è somministrato per primo, seguito da durvalumab e successivamente dalla terapia di mantenimento a base di pemetrexed nello stesso giorno di somministrazione.

IMJUDO, durvalumab e la chemioterapia a base di platino sono somministrati come infusioni endovenose separate. IMJUDO e durvalumab sono somministrati ciascuno nell'arco di 1 ora. Per la chemioterapia a base di platino, fare riferimento al RCP per informazioni relative alla somministrazione. Per la terapia di mantenimento a base di pemetrexed, fare riferimento al RCP per informazioni relative alla somministrazione. Per ciascuna infusione devono essere utilizzati sacche per infusione e filtri separati.

Durante il ciclo 1, IMJUDO deve essere seguito da durvalumab dopo approssimativamente 1 ora (massimo 2 ore) dalla fine dell'infusione di IMJUDO. L'infusione della chemioterapia a base di platino deve iniziare approssimativamente 1 ora (massimo 2 ore) dopo la fine dell'infusione di

durvalumab. Se non ci sono preoccupazioni clinicamente significative durante il ciclo 1, a discrezione del medico, i cicli successivi di durvalumab potranno essere somministrati immediatamente dopo IMJUDO e il periodo di tempo tra la fine dell'infusione di durvalumab e l'inizio della chemioterapia può essere ridotto a 30 minuti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fare riferimento al paragrafo 4.2, Tabella 2 per le modifiche del trattamento raccomandate. In caso di reazioni sospette immuno-mediate, deve essere effettuata una valutazione adeguata per confermare l'eziologia o escludere eziologie alternative. In base alla severità della reazione avversa, il trattamento con IMJUDO in associazione a durvalumab deve essere sospeso e somministrati i corticosteroidi. Al miglioramento a Grado ≤ 1, avviare una riduzione graduale della terapia corticosteroidea e proseguirla per almeno 1 mese. In caso di peggioramento o nessun miglioramento, considerare un aumento della dose di corticosteroidi e/o l'uso di immunosoppressori sistemici aggiuntivi.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, la denominazione commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Polmonite immuno-mediata

Si sono verificate in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab, o a durvalumab e chemioterapia polmonite o malattia polmonare interstiziale immuno-mediate, definite dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di chiara eziologia alternativa, (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di polmonite. Una sospetta polmonite deve essere confermata con valutazioni radiografiche, devono essere escluse altre eziologie infettive e correlate a malattie, e la polmonite deve essere gestita secondo le raccomandazioni del paragrafo 4.2. Per eventi di Grado 2, deve essere avviato il trattamento con una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose. Per eventi di Grado 3 o 4, deve essere avviato il trattamento con una dose iniziale di 2-4 mg/kg/giorno di metilprednisone o equivalente, seguito da una riduzione graduale della dose.

Epatite immuno-mediata

Si sono verificate in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab, o a durvalumab e chemioterapia epatiti immuno-mediate, definite dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di chiara eziologia alternativa, (vedere paragrafo 4.8). Monitorare i valori di alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, bilirubina totale e i livelli di fosfatasi alcalina prima dell'inizio del trattamento e prima di ogni successiva infusione. Ulteriore monitoraggio deve essere considerato in base alla valutazione clinica. L'epatite immuno-mediata deve essere gestita come raccomandato nel paragrafo 4.2. I corticosteroidi devono essere somministrati con una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose per tutti i gradi.

Colite immuno-mediata

Si sono verificati in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab, o a durvalumab e chemioterapia coliti o episodi di diarrea immuno-mediate, definiti dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di chiara eziologia alternativa, (vedere paragrafo 4.8). Perforazione intestinale e perforazione dell'intestino crasso sono state segnalate in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di colite/diarrea e perforazione dell'intestino, e gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. I

corticosteroidi devono essere somministrati con una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose per i Gradi 2-4. Consultare immediatamente un chirurgo se si sospetta una perforazione intestinale di QUALSIASI grado.

Endocrinopatie immuno-mediate

Ipotiroidismo, ipertiroidismo e tiroidite immuno-mediati

Si sono verificati in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab, o a durvalumab e chemioterapia ipotiroidismo, ipertiroidismo e tiroidite immuno-mediati e l'ipotiroidismo può far seguito all'ipertiroidismo (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per valori anomali dei test di funzionalità tiroidea prima e, periodicamente, durante il trattamento, e come indicato in base alla valutazione clinica. Ipotiroidismo, ipertiroidismo e tiroidite immuno-mediati devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. In caso di ipotiroidismo immuno-mediato, iniziare una terapia sostitutiva con ormoni tiroidei come indicato clinicamente per i Gradi 2-4. In caso di ipertiroidismo immuno-mediato/tiroidite, può essere attutato un trattamento sintomatico per i Gradi 2-4.

Insufficienza surrenalica immuno-mediata

Si è verificata in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab, o a durvalumab e chemioterapia insufficienza surrenalica immuno-mediata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di insufficienza surrenalica. I pazienti devono essere gestiti per l'insufficienza surrenalica sintomatica come raccomandato nel paragrafo 4.2. I corticosteroidi devono essere somministrati con una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose e dalla terapia ormonale sostitutiva come indicato clinicamente per i Gradi 2-4.

Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato

Si è verificato in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab, o a durvalumab e chemioterapia diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato, che può presentarsi inizialmente come chetoacidosi diabetica che può essere fatale se non individuata precocemente (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di diabete mellito di tipo 1. I pazienti devono essere gestiti per il diabete mellito di tipo 1 sintomatico come raccomandato nel paragrafo 4.2. Puo essere iniziato il trattamento con insulina come indicato clinicamente per i Gradi 2-4.

Ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediati

Si sono verificati in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab, o a durvalumab e chemioterapia ipofisite o ipopituitarismo immuno-mediati (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di ipofisite o ipopituitarismo. I pazienti devono essere gestiti per l'ipofisite o l'ipopituitarismo sintomatici come raccomandato nel paragrafo 4.2. I corticosteroidi devono essere somministrati con una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose e dalla terapia ormonale sostitutiva come indicato clinicamente per i Gradi 2-4.

Nefrite immuno-mediata

Si è verificata in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab, o a durvalumab e chemioterapia nefrite immuno-mediata, definita come necessità di usare corticosteroidi sistemici e assenza di chiara eziologia alternativa (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per valori anomali nei test di funzionalità renale prima e, periodicamente, durante il trattamento e gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. I corticosteroidi devono essere somministrati con una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose per i Gradi 2-4.

Eruzione cutanea immuno-mediata

Si sono verificate in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab, o a durvalumab e chemioterapia eruzione cutanea o dermatite immuno-mediate (compreso pemfigoide), definite come necessità di usare corticosteroidi sistemici e assenza di chiara eziologia alternativa (vedere paragrafo 4.8). Eventi di sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica sono stati riferiti in pazienti trattati con inibitori di PD-1 e CTLA-4. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di eruzione cutanea o dermatite e gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. I corticosteroidi devono essere somministrati con una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose per il Grado 2 > 1 settimana o i Gradi 3 e 4.

Miocardite immuno-mediata

Si è verificata in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab, o a durvalumab e chemioterapia miocardite immuno-mediata, che può essere fatale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miocardite immuno-mediata e gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. I corticosteroidi devono essere somministrati con una dose iniziale di 2-4 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose per i Gradi 2-4. In assenza di miglioramento entro 2-3 giorni nonostante i corticosteroidi, iniziare tempestivamente una terapia immunosoppressiva aggiuntiva. Alla risoluzione (Grado 0), deve essere iniziata una riduzione graduale della terapia dei corticosteroidi e proseguita per almeno 1 mese.

Pancreatite immuno-mediata

Si è verificata in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia pancreatite immuno-mediata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di pancreatite immuno-mediata e gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Altre reazioni avverse immuno-mediate

Dato il meccanismo d’azione di tremelimumab in associazione a durvalumab, possono verificarsi altre potenziali reazioni avverse immuno-mediate. Le seguenti reazioni avverse immuno-correlate sono state osservate in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab, o a durvalumab e chemioterapia: miastenia gravis, mielite trasversa, miosite, polimiosite, rabdomiolisi, meningite, encefalite, sindrome di Guillain-Barré, trombocitopenia immune, cistite non infettiva, artrite immuno-mediata, uveite e polimialgia reumatica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi e gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. I corticosteroidi devono essere somministrati con una dose iniziale di 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente seguita da una riduzione graduale della dose per i Gradi 2-4.

Reazioni correlate all’infusione

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione. Reazioni correlate all'infusione di grado severo sono state riportate in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni correlate all’infusione devono essere gestite come raccomandato nel paragrafo 4.2. Per la severità di Grado 1 o 2, si possono prendere in considerazione premedicazioni per la profilassi di successive reazioni in sede di infusione. Per i Gradi 3 o 4, gestire le reazioni severe correlate all’infusione secondo lo standard istituzionale, le linee guida di pratica clinica appropriate e/o le linee guida aziendali

Precauzione specifica per la malattia

NSCLC metastatico

Sono disponibili dati limitati nei pazienti anziani (≥ 75 anni) trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Si raccomanda un'attenta valutazione del potenziale rapporto beneficio/rischio di questo regime su base individuale.

Pazienti esclusi dagli studi clinici

HCC avanzato o non resecabile

I pazienti con le seguenti condizioni sono stati esclusi dagli studi clinici: punteggio di Child-Pugh B o C, trombosi della vena porta principale, trapianto di fegato, ipertensione non controllata, anamnesi di metastasi cerebrali o metastasi cerebrali in atto, compressione del midollo spinale, infezione concomitante da virus dell'epatite B e C, sanguinamento gastrointestinale (GI) attivo o documentato nei 12 mesi precedenti, ascite che abbia richiesto un intervento non farmacologico nei 6 mesi precedenti, encefalopatia epatica nei 12 mesi precedenti l'inizio del trattamento, patologie autoimmuni o infiammatorie documentate attive o pregresse. In assenza di dati, tremelimumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni di pazienti, dopo un'attenta valutazione del potenziale rapporto beneficio/rischio su base individuale.

NSCLC metastatico

I pazienti con le seguenti caratteristiche sono stati esclusi dagli studi clinici: malattia autoimmune attiva o pregressa documentata; metastasi cerebrali attive e/o non trattate; anamnesi di immunodeficienza; somministrazione di immunosoppressione sistemica entro 14 giorni prima dell'inizio di tremelimumab o durvalumab, ad eccezione di dosi fisiologiche di corticosteroidi sistemici (≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente); malattia intercorrente non controllata; tubercolosi attiva o epatite B o C o infezione da HIV o pazienti che hanno ricevuto vaccino vivo attenuato nei 30 giorni prima o dopo l'inizio di tremelimumab o durvalumab. In assenza di dati, tremelimumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni di pazienti dopo un'attenta valutazione del potenziale rapporto beneficio/rischio su base individuale.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'utilizzo di corticosteroidi sistemici o immunosoppressori prima di iniziare il trattamento con tremelimumab, ad eccezione di dosi fisiologiche di corticosteroidi sistemici (≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente), non è raccomandato a causa della loro potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica e l'efficacia di tremelimumab. Tuttavia, corticosteroidi sistemici o altri immunosoppressori possono essere usati dopo l'inizio di tremelimumab per il trattamento di reazioni avverse immuno-correlate (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati condotti studi formali di interazione farmacocinetica (*pharmacokinetics*, PK) tra farmaci con tremelimumab. Poiché le vie primarie di eliminazione di tremelimumab sono il catabolismo proteico attraverso il sistema reticolo-endoteliale o la disponibilità mediata dal target, non sono previste interazioni metaboliche tra farmaci. Le interazioni PK tra tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino sono state valutate nello studio POSEIDON e non hanno evidenziato interazioni PK clinicamente significative tra tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabina, pemetrexed, carboplatino o cisplatino nel trattamento concomitante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con tremelimumab e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di tremelimumab.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tremelimumab in donne in gravidanza non esistono. In base al suo meccanismo d'azione e all'attraversamento placentare delle IgG2 umane, tremelimumab ha il potenziale di incidere sul mantenimento della gravidanza e può causare danno fetale quando somministrato a una donna in stato di gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). IMJUDO non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose.

Allattamento

Non vi sono informazioni riguardanti la presenza di tremelimumab nel latte umano, l'assorbimento e gli effetti sui lattanti allattati al seno o gli effetti sulla lattazione. È noto che le IgG2 umane sono escrete nel latte materno. Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con IMJUDO e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati sui potenziali effetti di tremelimumab sulla fertilità nell'uomo o negli animali. Tuttavia, in studi di tossicità a dosi ripetute è stata osservata l'infiltrazione di cellule mononucleate nella prostata e nell'utero (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di questi risultati per la fertilità non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tremelimumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

IMJUDO in associazione a durvalumab

La sicurezza di tremelimumab 300 mg somministrato come singola dose in associazione a durvalumab si basa su dati aggregati in 462 pazienti con HCC (gruppo HCC) dello studio HIMALAYA e di un altro studio su pazienti HCC, lo Studio 22. Le reazioni avverse più comuni (> 10%) sono state eruzione cutanea (32,5%), prurito (25,5%), diarrea (25,3%), dolore addominale (19,7%), aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (18,0%), piressia (13,9%), ipotiroidismo (13,0%), tosse/tosse produttiva (10,8%) e edema periferico (10,4%) (vedere Tabella 3).

Le reazioni avverse severe (NCI CTCAE Grado ≥ 3) più comuni (> 3%) sono state aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (8,9%), lipasi aumentata (7,1%), amilasi aumentata (4,3%) e diarrea (3,9%).

Le reazioni avverse gravi più comuni (> 2%) sono state colite (2,6%), diarrea (2,4%) e infezione polmonare (2,2%).

La frequenza di interruzione del trattamento a causa di reazioni avverse è del 6,5%. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state epatite (1,5%) e aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (1,3%).

IMJUDO in associazione a durvalumab e chemioterapia

La sicurezza di tremelimumab somministrato in associazione a durvalumab e chemioterapia si basa sui dati provenienti da 330 pazienti con NSCLC metastatico. Le reazioni avverse più comuni (> 10%) sono state anemia (49,7%), nausea (41,5%), neutropenia (41,2%), stanchezza (36,1%), appetito ridotto (28,2%), eruzione cutanea (25,8%), trombocitopenia (24,5%), diarrea (21,5%), leucopenia (19,4%), stipsi (19,1%), vomito (18,2%), aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (17,6%), piressia (16,1%), infezioni delle vie respiratorie superiori (15,5%), infezione polmonare (14,8%), ipotiroidismo (13,3%), artralgia (12,4%), tosse/tosse produttiva (12,1%) e prurito (10,9%).

Le reazioni avverse severe (NCI CTCAE Grado ≥ 3) più comuni (> 3%) sono state neutropenia (23,9%), anemia (20,6%), infezione polmonare (9,4%), trombocitopenia (8,2%), leucopenia (5,5%), stanchezza (5,2%), lipasi aumentata (3,9%), amilasi aumentata (3,6%).

Le reazioni avverse gravi più comuni (> 2%) sono state infezione pomonare (11,5%), anemia (5,5%), trombocitopenia (3%), colite (2,4%), diarrea (2,4%), piressia (2,4%) e neutropenia febbrile (2,1%).

Tremelimumab è stato sospeso a causa di reazioni avverse nel 4,5% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni, che hanno portato all'interruzione del trattamento, sono state infezione polmonare (1,2%) e colite (0,9%).

Tremelimumab è stato interrotto a causa di reazioni avverse nel 40,6% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione della dose sono state neutropenia (13,6%), trombocitopenia (5,8%), leucopenia (4,5%), diarrea (3,0%), infezione polmonare (2,7%), aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (2,4%), stanchezza (2,4%), lipasi aumentata (2,4%), colite (2,1%), epatite (2,1%) ed eruzione cutanea (2,1%).

Tabella delle reazioni avverse

In Tabella 3, se non diversamente indicato, sono elencate le incidenze delle reazioni avverse (*adverse drug reactions*, ADRs) in pazienti trattati con tremelimumab 300 mg in associazione a durvalumab nel gruppo HCC di 462 pazienti, e IMJUDO in associazione con durvalumab e chemioterapia a base di platino nello studio POSEIDON, nel quale 330 pazienti hanno ricevuto tremelimumab. Nello studio POSEIDON, i pazienti sono stati esposti a tremelimumab durante un tempo mediano di 20 settimane.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione MedDRA per organi e sistemi. All'interno di ciascun raggruppamento per organi e sistemi, le reazioni avverse sono presentate in ordine di frequenza decrescente. Per ogni reazione avversa viene definita la corrispondente categoria di frequenza come: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3. Reazioni avverse in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab

	Tremelimumab 75 mg in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino			**Tremelimumab 300 mg in associazione a durvalumab**		
	Qualsiasi Grado (%)		**Grado 3-4 (%)**	**Qualsiasi Grado (%)**		**Grado 3-4 (%)**
Infezioni ed infestazioni						
Infezioni delle vie respiratorie superiori[a]	Molto comune	15,5	0,6	Comune	8,4	0
Infezione polmonare[b]	Molto comune	14,8	7,3	Comune	4,3	1,3
Influenza	Comune	3,3	0	Comune	2,2	0
Candidiasi orale	Comune	2,4	0,3	Non comune	0,6	0
Infezioni dentali e dei tessuti molli orali[c]	Non comune	0,6	0,3	Comune	1,3	0

	Tremelimumab 75 mg in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino			Tremelimumab 300 mg in associazione a durvalumab		
	Qualsiasi Grado (%)		Grado 3-4 (%)	Qualsiasi Grado (%)		Grado 3-4 (%)
Patologie del sistema emolinfopoietico						
Anemia[d]	Molto comune	49,7	20,6			
Neutropenia[d,e]	Molto comune	41,2	23,9			
Trombocitopenia[d,f]	Molto comune	24,5	8,2			
Leucopenia[d,g]	Molto comune	19,4	5,5			
Neutropenia febbrile[d]	Comune	3,0	2,1			
Pancitopenia[d]	Comune	1,8	0,6			
Trombocitopenia immune	Non comune	0,3	0	Non comune[h]	0,3	0
Patologie endocrine						
Ipotiroidismo[i]	Molto comune	13,3	0	Molto comune	13,0	0
Ipertiroidismo[j]	Comune	6,7	0	Comune	9,5	0,2
Insufficienza surrenalica	Comune	2,1	0,6	Comune	1,3	0,2
Ipopituitarismo/ipofisite	Comune	1,5	0,3	Non comune	0,9	0
Tiroidite[k]	Comune	1,2	0	Comune	1,7	0
Diabete insipido	Non comune	0,3	0,3	Raro[l]	<0,1	0
Diabete mellito di tipo 1	Non comune	0,3	0,3	Non comune[l]	0,3	<0,1
Patologie dell'occhio						
Uveite	Non comune	0,3	0	Raro[l]	<0,1	0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Appetito ridotto[d]	Molto comune	28,2	1,5			
Patologie del sistema nervoso						
Neuropatia periferica[d,m]	Comune	6,4	0			
Encefalite[n]	Non comune	0,6	0,6	Raro[l]	<0,1	0
Miastenia gravis	Raro[o]	<0,1	<0,1	Non comune	0,4	0
Sindrome di Guillain-Barré	Raro[p]	<0,1	0	Raro[p]	<0,1	0
Meningite	Raro[o]	0,1	0	Non comune	0,2	0,2
Mielite trasversa[q]	Non nota	-	-	Non nota	-	-
Patologie cardiache						
Miocardite[r]	Non comune	0,3	0	Non comune	0,4	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						
Tosse/tosse produttiva	Molto comune	12,1	0	Molto comune	10,8	0,2
Polmonite[s]	Comune	4,2	1,2	Comune	2,4	0,2
Disfonia	Comune	2,4	0	Non comune	0,9	0
Malattia polmonare interstiziale	Non comune	0,6	0	Non comune	0,2	0
Patologie gastrointestinali						
Nausea[d]	Molto comune	41,5	1,8			
Diarrea	Molto comune	21,5	1,5	Molto comune	25,3	3,9
Stipsi[d]	Molto comune	19,1	0			
Vomito[d]	Molto comune	18,2	1,2			
Stomatite[d,t]	Comune	9,7	0			
Amilasi aumentata	Comune[o]	8,5	3,6	Comune	8,9	4,3
Dolore addominale[u]	Comune	7,3	0	Molto comune	19,7	2,2

	Tremelimumab 75 mg in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino			Tremelimumab 300 mg in associazione a durvalumab		
	Qualsiasi Grado (%)		**Grado 3-4 (%)**	**Qualsiasi Grado (%)**		**Grado 3-4 (%)**
Lipasi aumentata	Comune[o]	6,4	3,9	Comune	10,0	7,1
Colite[v]	Comune	5,5	2,1	Comune	3,5	2,6
Pancreatite[w]	Comune	2,1	0,3	Comune	1,3	0,6
Perforazione intestinale	Raro[p]	<0,1	<0,1	Raro[p]	<0,1	<0,1
Perforazione dell'intestino crasso	Non comune[p]	0,1	<0,1	Non comune[p]	0,1	<0,1
Malattia celiaca	Raro[p]	0,03	0,03	Raro[p]	0,03	0,03
Patologie epatobiliari						
Aspartato aminotransferasi aumentata/Alanina aminotransferasi aumentata[x]	Molto comune	17,6	2,1	Molto comune	18,0	8,9
Epatite[y]	Comune	3,9	0,9	Comune	5,0	1,7
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Alopecia[d]	Molto comune	10,0	0			
Eruzione cutanea[z]	Molto comune	25,8	1,5	Molto comune	32,5	3,0
Prurito	Molto comune	10,9	0	Molto comune	25,5	0
Dermatite[aa]	Non comune	0,6	0	Comune	1,3	0
Sudorazioni notturne	Non comune	0,6	0	Comune	1,3	0
Pemfigoide	Non comune	0,3	0,3	Non comune	0,2	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						
Artralgia	Molto comune	12,4	0,3			
Mialgia	Comune	4,2	0	Comune	3,5	0,2
Miosite[bb]	Non comune	0,3	0,3	Non comune	0,6	0,2
Polimiosite[bb]	Non comune	0,3	0,3	Non comune	0,2	0,2
Artrite immuno-mediata	Non comune[o]	0,2	0	Non comune	0,6	0
Polimialgia reumatica	Non nota[cc]	-	-	Non comune	0,6	0,2
Patologie renali e urinarie						
Creatinina ematica aumentata	Comune	6,4	0,3	Comune	4,5	0,4
Disuria	Comune	1,5	0	Comune	1,5	0
Nefrite[dd]	Non comune	0,6	0	Non comune	0,6	0,4
Cistite non infettiva	Non comune	0,3	0	Raro[l]	<0,1	0
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Stanchezza[d]	Molto comune	36,1	5,2			
Piressia	Molto comune	16,1	0	Molto comune	13,9	0,2
Edema periferico[ee]	Comune	8,5	0	Molto comune	10,4	0,4
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura						
Reazione correlata a infusione[ff]	Comune	3,9	0,3	Comune	1,3	0

[a] Include laringite, nasofaringite, faringite, rinite, sinusite, tonsillite, tracheobronchite e infezione delle vie respiratorie superiori.

[b] Include infezione polmonare da *pneumocystis jirovecii*, infezione polmonare e infezione polmonare batterica.

[c] Include periodontite, pulpite dentale, ascesso del dente e infezione dentale.

[d] La reazione avversa si applica solo alle reazioni avverse da chemioterapia nello studio POSEIDON.

[e] Include neutropenia e conta dei neutrofili ridotta.

[f] Include conta piastrinica ridotta e trombocitopenia.

[g] Include leucopenia e conta dei globuli bianchi ridotta.

[h] Segnalato in studi al di fuori del gruppo HCC. La frequenza si basa sullo studio POSEIDON.
[i] Include ormone tireostimolante ematico aumentato, ipotiroidismo e ipotiroidismo immuno-mediato.
[j] Include ormone tireostimolante ematico diminuito e ipertiroidismo.
[k] Include tiroidite autoimmune, tiroidite immuno-mediata, tiroidite e tiroidite subacuta.
[l] Segnalato in studi al di fuori del gruppo HCC. La frequenza si basa su un set di dati aggregati di pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab.
[m] Include neuropatia periferica, parestesia e neuropatia sensoriale periferica.
[n] Include encefalite ed encefalite autoimmune.
[o] Segnalato in studi al di fuori dello studio POSEIDON. La frequenza si basa su un set di dati aggregati di pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab.
[p] Segnalato in studi al di fuori dello studio POSEIDON e del gruppo HCC. La frequenza si basa su un set di dati aggregati di pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab.
[q] Segnalato in studi al di fuori dello studio POSEIDON e del gruppo HCC.
[r] Include miocardite autoimmune.
[s] Include polmonite immuno-mediata e polmonite.
[t] Include infiammazione della mucosa e stomatite.
[u] Include dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore e dolore al fianco.
[v] Include colite, enterite ed enterocolite.
[w] Include pancreatite autoimmune, pancreatite e pancreatite acuta.
[x] Include alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati e transaminasi aumentate.
[y] Include epatite autoimmune, epatite, traumatismo epatocellulare, epatotossicità, epatite acuta ed epatite immuno-mediata.
[z] Include eczema, eritema, eruzione cutanea, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa e esantema pustoloso.
[aa] Include dermatite e dermatite immuno-mediata.
[bb] Include rabdomiolisi, miosite e polimiosite.
[cc] La reazione avversa non è stata osservata nello studio POSEIDON ma è stata segnalata in pazienti trattati con tremelimumab in combinazione con durvalumab in studi clinici al di fuori del set di dati di POSEIDON.
[dd] Include nefrite autoimmune e nefrite immuno-mediata.
[ee] Include edema periferico e tumefazione periferica.
[ff] Include reazioni correlate a infusione e orticaria.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tremelimumab è associato a reazioni avverse immuno-mediate. La maggior parte di queste, incluse le reazioni severe, si è risolta dopo l'inizio di terapia medica appropriata o alla sospensione di tremelimumab. I dati per le seguenti reazioni avverse immuno-mediate sono basati su 2 280 pazienti da 9 studi su più tipi di tumore che hanno ricevuto tremelimumab 75 mg ogni 4 settimane o 1 mg/kg ogni 4 settimane in associazione a durvalumab 1 500 mg ogni 4 settimane, 20 mg/kg ogni 4 settimane o 10 mg/kg ogni 2 settimane. Questo set di dati di sicurezza combinato esclude lo studio POSEIDON (e i pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino). I dettagli delle reazioni avverse significative per tremelimumab quando somministrato in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino sono presentati se si sono osservate differenze clinicamente rilevanti rispetto a tremelimumab in associazione a durvalumab.

I dati di seguito rappresentano anche le informazioni per le reazioni avverse significative per tremelimumab 300 mg in associazione a durvalumab nel gruppo HCC (n=462).

Le linee guida per la gestione delle reazioni avverse sono descritte nel paragrafo 4.4.

Polmonite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab (n=2 280), si è verificata polmonite immuno-mediata in 86 (3,8%) pazienti, compresi Grado 3 in 30 (1,3%) pazienti, Grado 4 in 1 (< 0,1%) paziente e Grado 5 (fatale) in 7 (0,3%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 57 giorni (intervallo: 8 - 912 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 79 degli 86 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Sette pazienti hanno ricevuto

anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 39 pazienti. La risoluzione si è verificata in 51 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), la polmonite immuno-mediata si è manifestata in 6 pazienti (1,3%), incluso il Grado 3 in 1 paziente (0,2%) e Grado 5 (fatale) in 1 paziente (0,2%). Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 29 giorni (intervallo: 5 - 774 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 5 dei 6 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Un paziente ha ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 2 pazienti. La risoluzione si è verificata in 3 pazienti.

Epatite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab (n=2 280), si è verificata epatite immuno-mediata in 80 (3,5%) pazienti, compresi Grado 3 in 48 (2,1%) pazienti, Grado 4 in 8 (0,4%) pazienti e Grado 5 (fatale) in 2 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 36 giorni (intervallo: 1 - 533 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 68 degli 80 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Otto pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 27 pazienti. La risoluzione si è verificata in 47 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), l'epatite immuno-mediata si è manifestata in 34 pazienti (7,4%), incluso il Grado 3 in 20 pazienti (4,3%), il Grado 4 in 1 paziente (0,2%) e il Grado 5 (fatale) in 3 pazienti (0,6%). Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 29 giorni (intervallo: 13 - 313 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 32 dei 34 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Nove pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 10 pazienti. La risoluzione si è verificata in 13 pazienti.

Colite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab (n=2 280), si è verificata colite o diarrea immuno-mediata in 167 (7,3%) pazienti, compresi Grado 3 in 76 (3,3%) pazienti e Grado 4 in 3 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 57 giorni (intervallo: 3 - 906 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 151 dei 167 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Ventidue pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 54 pazienti. La risoluzione si è verificata in 141 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si sono manifestate colite o diarrea immuno-mediate in 31 pazienti (6,7%), incluso il Grado 3 in 17 pazienti (3,7%). Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 23 giorni (intervallo: 2 - 479 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 28 dei 31 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Quattro pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 5 pazienti. La risoluzione si è verificata in 29 pazienti.

In studi esterni al gruppo HCC, è stata osservata perforazione intestinale in pazienti che ricevevano tremelimumab in associazione a durvalumab (rara).

Endocrinopatie immuno-mediate

Ipotiroidismo immuno-mediato
Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab (n=2 280), si è verificato ipotiroidismo immuno-mediato in 209 (9,2%) pazienti, compreso Grado 3 in 6 (0,3%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 85 giorni (intervallo: 1 - 624 giorni). Tredici

pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 8 dei 13 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 3 pazienti. La risoluzione si è verificata in 52 pazienti. L'ipotiroidismo immuno-mediato è stato preceduto da ipertiroidismo immuno-mediato in 25 pazienti e da tiroidite immuno-mediata in 2 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestato ipotiroidismo in 46 pazienti (10,0%). Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 85 giorni (intervallo: 26 - 763 giorni). Un paziente ha ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Tutti i pazienti hanno avuto bisogno di altre terapie, inclusa la terapia ormonale sostitutiva. La risoluzione si è verificata in 6 pazienti. In 4 pazienti l'ipotiroidismo immuno-mediato è stato preceduto da ipertiroidismo immuno-mediato.

Ipertiroidismo immuno-mediato
Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab (n=2 280), l'ipertiroidismo immuno-mediato si è verificato in 62 (2,7%) pazienti, compreso Grado 3 in 5 (0,2%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 33 giorni (intervallo: 4 - 176 giorni). Diciotto pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 11 dei 18 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Cinquantatre pazienti hanno avuto bisogno di altre terapie (tiamazolo, carbimazolo, propiltiouracile, perclorato, calcio-antagonisti o betabloccanti). Un paziente ha interrotto permanentemente il trattamento a causa di ipertiroidismo. La risoluzione si è verificata in 47 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestato ipertiroidismo immuno-mediato in 21 pazienti (4,5%), incluso il Grado 3 in 1 paziente (0,2%). Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 30 giorni (intervallo: 13 - 60 giorni). Quattro pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e tutti e quattro hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Venti pazienti hanno avuto bisogno di altre terapie (tiamazolo, carbimazolo, propiltiouracile, perclorato, calcio-antagonisti o betabloccanti). Un paziente ha interrotto permanentemente il trattamento a causa dell'ipertiroidismo. La risoluzione si è verificata in 17 pazienti.

Tiroidite immuno-mediata
Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab (n=2 280), la tiroidite immuno-mediata si è verificata in 15 (0,7%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 (< 0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 57 giorni (intervallo: 22 - 141 giorni). Cinque pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 2 dei 5 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Tredici pazienti hanno avuto bisogno di altre terapie, tra cui terapia ormonale sostitutiva, tiamazolo, carbimazolo, propiltiouracile, perclorato, calcio-antagonisti o betabloccanti. Nessun paziente ha interrotto permanentemente il trattamento a causa di tiroidite immuno-mediata. La risoluzione si è verificata in 5 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestata tiroidite immuno-mediata in 6 pazienti (1,3%). Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 56 giorni (intervallo: 7 - 84 giorni). Due pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 1 dei 2 pazienti ha ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Tutti i pazienti hanno avuto bisogno di altre terapie, inclusa la terapia ormonale sostitutiva. La risoluzione si è verificata in 2 pazienti.

Insufficienza surrenalica immuno-mediata
Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab (n=2 280), l'insufficienza surrenalica immuno-mediata si è verificata in 33 (1,4%) pazienti, compresi Grado 3 in 16 (0,7%) pazienti e Grado 4 in 1 (< 0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 105 giorni (intervallo: 20 - 428 giorni). Trentadue pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 10 dei 32 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di

prednisone o equivalente). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in un paziente. La risoluzione si è verificata in 11 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestata insufficienza surrenalica immuno-mediata in 6 pazienti (1,3%), incluso il Grado 3 in 1 paziente (0,2%). Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 64 giorni (intervallo: 43 - 504 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 1 dei 6 pazienti ha ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). La risoluzione si è verificata in 2 pazienti.

Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato
Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab (n=2 280), il diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato si è verificato in 6 (0,3%) pazienti, compresi Grado 3 in 1 (< 0,1%) paziente e Grado 4 in 2 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 58 giorni (intervallo: 7 - 220 giorni). Tutti i pazienti hanno avuto bisogno di insulina. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 1 paziente. La risoluzione si è verificata in 1 paziente.

In studi esterni al gruppo HCC, è stato osservato diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato in pazienti che ricevevano IMJUDO in associazione a durvalumab (non comune).

Ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediati
Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab (n=2 280), l'ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediati si sono verificati in 16 (0,7%) pazienti, compreso Grado 3 in 8 (0,4%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi è stato di 123 giorni (intervallo: 63 - 388 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 8 dei 16 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Quattro pazienti hanno inoltre avuto bisogno di terapia endocrina. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 2 pazienti. La risoluzione si è verificata in 7 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si sono manifestati ipofisite/ipopituarismo immumo-mediati in 5 pazienti (1,1%). Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 149 giorni (intervallo: 27 - 242 giorni). Quattro pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 1 dei 4 pazienti ha ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Tre pazienti hanno inoltre avuto bisogno di terapia endocrina. La risoluzione si è verificata in 2 pazienti.

Nefrite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab (n=2 280), la nefrite immuno-mediata si è verificata in 9 (0,4%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 (< 0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 79 giorni (intervallo: 39 - 183 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 7 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 3 pazienti. La risoluzione si è verificata in 5 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestata nefrite immuno-mediata in 4 pazienti (0,9%), incluso il Grado 3 in 2 pazienti (0,4%). Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 53 giorni (intervallo: 26 - 242 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 3 dei 4 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 2 pazienti. La risoluzione si è verificata in 3 pazienti.

Eruzione cutanea immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab (n=2 280), eruzione cutanea o dermatite immuno-mediate (compreso pemfigoide) si sono verificate in 112 (4,9%) pazienti, compreso Grado 3 in 17 (0,7%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 35 giorni (intervallo: 1 - 778 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 57 dei 112 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di

prednisone o equivalente). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 10 pazienti. La risoluzione si è verificata in 65 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestata eruzione cutanea o dermatite immuno-mediata (incluso pemfigoide) in 26 pazienti (5,6%), incluso il Grado 3 in 9 pazienti (1,9%) e il Grado 4 in 1 paziente (0,2%). Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 25 giorni (intervallo: 2 - 933 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 14 dei 26 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg al giorno di prednisone o equivalente). Un paziente ha ricevuto altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 3 pazienti. La risoluzione si è verificata in 19 pazienti.

Reazioni correlate a infusione

Nel database di sicurezza combinato con tremelimumab in associazione a durvalumab (n=2 280), le reazioni correlate all'infusione si sono verificate in 45 (2,0%) pazienti, compreso Grado 3 in 2 (< 0,1%) pazienti. Non sono stati osservati eventi di Grado 4 o 5.

Anomalie di laboratorio

Nei pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino nello studio POSEIDON (n=330), la percentuale di pazienti che ha presentato una variazione dal basale a un risultato anomalo degli esami di laboratorio di Grado 3 o 4 è stata la seguente: 6,2% per aumento di alanina aminotransferasi, 5,2% per aumento di aspartato aminotransferasi, 4,0% per aumento di creatinina nel sangue, 9,4% per aumento di amilasi e 13,6% per aumento di lipasi. La percentuale di pazienti che ha presentato una variazione del TSH dal basale da ≤ ULN a > ULN è stata del 24,8% e quella che ha presentato una variazione del TSH dal basale da ≥ LLN a < LLN è stata del 32,9%.

Effetti della classe di inibitori del checkpoint immunitario

Durante il trattamento con altri inibitori del checkpoint immunitario sono stati segnalati casi delle seguenti reazioni avverse che potrebbero verificarsi anche durante il trattamento con tremelimumab: insufficienza esocrina pancreatica.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, c'è un potenziale di immunogenicità. L'immunogenicità di tremelimumab si basa sui dati aggregati in 2 075 pazienti trattati con tremelimumab 75 mg o 1 mg/kg e valutabili per la presenza di anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA).Duecentocinquantadue pazienti (12,1%) sono risultati positivi agli ADA emergenti dal trattamento. Anticorpi neutralizzanti anti-tremelimumab sono stati rilevati nel 10,0% (208/2 075) dei pazienti. La presenza degli ADA non ha influito sulla farmacocinetica di tremelimumab e non vi è stato alcun effetto apparente sulla sicurezza.

Nello studio HIMALAYA, dei 182 pazienti che sono stati trattati con tremelimumab 300 mg come singola dose in associazione a durvalumab, e valutabili per la presenza di ADA anti-tremelimumab, 20 (11,0%) pazienti sono risultati positivi agli ADA emergenti dal trattamento. Anticorpi neutralizzanti anti-tremelimumab sono stati rilevati nel 4,4% (8/182) dei pazienti. La presenza degli ADA non ha avuto alcun effetto apparente sulla farmacocinetica o sulla sicurezza.

Nello studio POSEIDON, dei 278 pazienti che sono stati trattati con tremelimumab 75 mg in associazione a durvalumab 1 500 mg ogni 3 settimane e chemioterapia a base di platino ed erano valutabili per la presenza di ADA, 38 (13,7%) pazienti sono risultati positivi agli ADA emergenti dal trattamento. Anticorpi neutralizzanti anti-tremelimumab sono stati rilevati nell'11,2% (31/278) dei pazienti. La presenza degli ADA non ha avuto alcun effetto apparente sulla farmacocinetica o sulla sicurezza.

Anziani

I dati nei pazienti HCC di età pari o superiore a 75 anni sono limitati.

Nello studio POSEIDON in pazienti trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino, sono state riportate alcune differenze di sicurezza tra pazienti anziani (≥ 65 anni) e pazienti più giovani. I dati di sicurezza provenienti da pazienti di età pari o superiore ai 75 anni sono limitati a un totale di 74 pazienti. È stata osservata una maggiore frequenza di reazioni avverse gravi e interruzione permanente di qualsiasi trattamento dello studio a causa di reazioni avverse in 35 pazienti di età pari o superiore a 75 anni trattati con tremelimumab in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino (rispettivamente 45,7% e 28,6%) rispetto a 39 pazienti di età pari o superiore a 75 anni trattati solo con chemioterapia a base di platino (rispettivamente 35,9% e 20,5%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio con tremelimumab. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni o sintomi di reazioni avverse, ed è necessario predisporre un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco. Codice ATC: L01FX20

Meccanismo d'azione

L'antigene 4 associato ai linfociti T citotossici (CTLA-4) è espresso principalmente sulla superficie dei linfociti T. L'interazione di CTLA-4 con i suoi ligandi, CD80 e CD86, limita l'attivazione delle cellule T effettrici attraverso una serie di potenziali meccanismi, ma principalmente limitando la segnalazione costimolatoria tramite CD28.

Tremelimumab è un anticorpo IgG2 selettivo completamente umano che blocca l'interazione di CTLA-4 con CD80 e CD86, migliorando così l'attivazione e la proliferazione delle cellule T con conseguente aumento della diversità delle cellule T e maggiore attività antitumorale.

La combinazione di tremelimumab, un inibitore di CTLA-4, e durvalumab, un inibitore di PD-L1, determina un miglioramento delle risposte anti-tumorali nel carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico ed epatocellulare.

Efficacia clinica

HCC – Studio HIMALAYA

L'efficacia di IMJUDO 300 mg somministrato come singola dose in associazione a durvalumab è stata valutata nello studio HIMALAYA, uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, in pazienti con uHCC confermato che non avevano ricevuto un trattamento sistemico precedente per l'HCC. Lo studio includeva pazienti con Stadio C o B secondo il Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (non idonei alla terapia locoregionale) e Classe A secondo la classificazione di Child-Pugh score.

Lo studio ha escluso pazienti con metastasi cerebrali o anamnesi di metastasi cerebrali, co-infezione virale da epatite B ed epatite C; sanguinamento gastrointestinale (GI) attivo o precedentemente documentato negli ultimi 12 mesi; ascite che avesse richiesto intervento non farmacologico negli ultimi 6 mesi; encefalopatia epatica entro 12 mesi dall'inizio del trattamento; disordini infiammatori autoimmuni attivi o precedentemente documentati.

Sono stati inclusi i pazienti con varici esofagee, tranne quelli con sanguinamento GI attivo o precedentemente documentato negli ultimi 12 mesi prima dell'ingresso nello studio.

La randomizzazione è stata stratificata in base a invasione macrovascolare (*macrovascular invasion*, MVI) (sì vs no), eziologia della patologia epatica (virus dell'epatite B confermato vs virus dell'epatite C confermato vs altri) e performace status ECOG (0 vs 1). Lo studio HIMALAYA ha randomizzato 1 171 pazienti in rapporto 1:1:1 a ricevere:

- Durvalumab 1 500 mg ogni 4 settimane
- IMJUDO 300 mg come dose singola + durvalumab 1 500 mg seguiti da durvalumab 1 500 mg ogni 4 settimane
- Sorafenib 400 mg due volte al giorno

Le valutazioni del tumore sono state eseguite ogni 8 settimane nei primi 12 mesi e successivamente ogni 12 settimane. Sono state condotte valutazioni della sopravvivenza ogni mese per i primi 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento e successivamente ogni 2 mesi.

L'endpoint primario era la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) per il confronto di IMJUDO 300 mg in dose singola in associazione a durvalumab vs. sorafenib. Gli endpoint secondari includevano sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS), tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR) valutata dallo sperimentatore e durata della risposta (*duration of response*, DoR) secondo i criteri RECIST v1.1.

I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano ben bilanciati tra i bracci di trattamento. I dati demografici al basale della popolazione complessiva dello studio erano i seguenti: sesso maschile (83,7%), età < 65 anni (50,4%), bianchi (44,6%), asiatici (50,7%), neri o afro-americani (1,7%), altre etnie (2,3%), ECOG PS 0 (62,6%); Child-Pugh score A (99,5%), invasione macrovascolare (25,2%), diffusione extraepatica (53,4%), AFP basale < 400 ng/mL (63,7%), AFP basale ≥ 400 ng/mL (34,5%); eziologia virale, epatite B (30,6%), epatite C (27,2%), non infetti (42,2%), dato di PD-L1 valutabile (86,3%), positività dell'area tumorale (*Tumor area positivity,* TAP) a PD-L1 ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [test Ventana PD-L1 (SP263) assay].

I risultati sono presentati nella Tabella 4 e nella Figura 1.

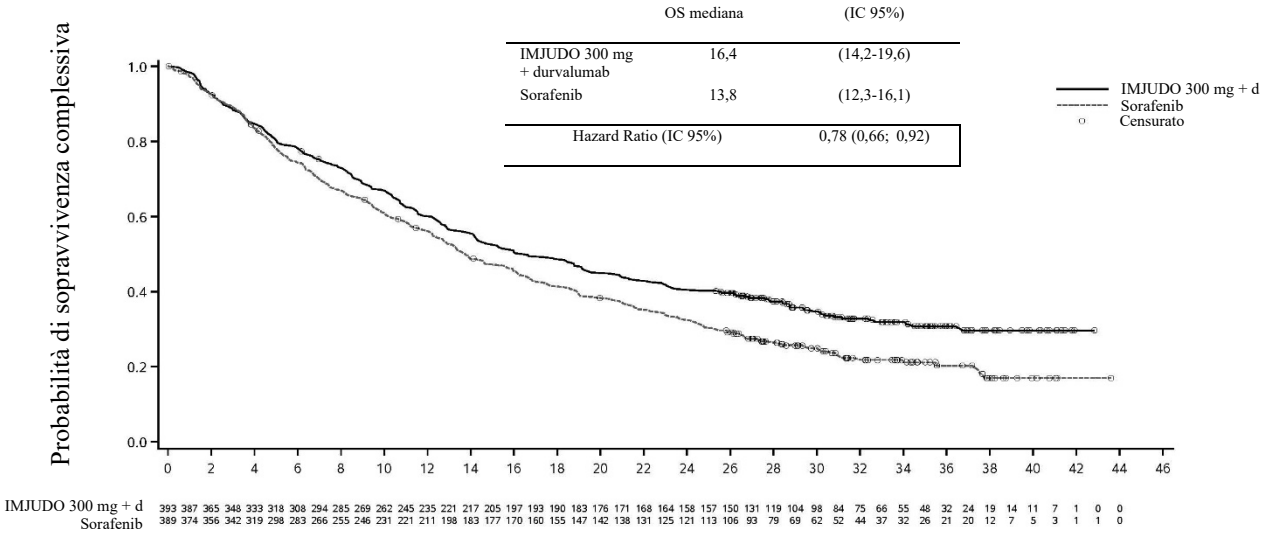
Tabella 4. Risultati di efficacia per lo studio HIMALAYA per IMJUDO 300 mg con durvalumab vs. Sorafenib

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n=393)	**Sorafenib (n=389)**
Durata del follow-up		
Follow-up mediano (mesi)[a]	33,2	32,2
OS		
Numero di decessi (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
OS mediana (mesi) (IC 95%)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)

	IMJUDO 300 mg + durvalumab (n=393)	**Sorafenib (n=389)**
HR (IC 95%)	0,78 (0,66; 0,92)	
p-value[b]	0,0035	
PFS		
Numero di eventi (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)
HR (IC 95%)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
N. ORR (%)[c]	79 (20,1)	20 (5,1)
N. risposta completa (%)	12 (3,1)	0
N. risposta parziale (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
DoR mediana (mesi)	22,3	18,4

[a] Calcolato usando la tecnica Kaplan-Meier inversa (con indicatore di censura invertito).
[b] Sulla base di una funzione d'uso alfa di Lan-DeMets con limite di tipo O'Brien Fleming e il numero effettivo di eventi osservati, il limite per dichiarare la significatività statistica per IMJUDO + durvalumab 300 mg vs. Sorafenib era 0,0398 (Lan e DeMets 1983).
[c] Risposta completa confermata.
IC=intervallo di confidenza

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della OS



NSCLC – studio POSEIDON

POSEIDON è stato uno studio ideato per valutare l'efficacia di durvalumab con o senza IMJUDO in associazione a chemioterapia a base di platino. POSEIDON è stato uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico su 1 013 pazienti con NSCLC metastatico privi di mutazione sensibilizzante del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) o aberrazioni genomiche tumorali relative alla chinasi del linfoma anaplastico (ALK). Sono stati considerati idonei all'arruolamento i pazienti con NSCLC metastatico istologicamente o citologicamente documentato. I pazienti non avevano ricevuto alcuna precedente chemioterapia o altra terapia sistemica per l'NSCLC metastatico. Prima della randomizzazione, lo stato PD-L1 del tumore dei pazienti è stato confermato mediante il test Ventana PD-L1 (SP263). All'arruolamento i pazienti presentavano un performance status (PS) di 0 o 1 valutato

secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS)/l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Lo studio ha escluso i pazienti con malattia autoimmune documentata attiva o pregressa, metastasi cerebrali attive e/o non trattate; anamnesi di immunodeficienza; somministrazione di immunosoppressione sistemica entro 14 giorni prima dell'inizio di IMJUDO o durvalumab, ad eccezione di dosi fisiologiche di corticosteroidi sistemici; tubercolosi attiva o epatite B o C o infezione da HIV; o pazienti trattati con vaccino vivo attenuato nei 30 giorni prima o dopo l'inizio di IMJUDO e/o durvalumab (vedere paragrafo 4.4).

La randomizzazione è stata stratificata in base alla espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (*tumour cell*, TC) (TC ≥ 50% vs TC < 50%), stadio di malattia (Stadio IVA vs Stadio IVB, secondo l'VIII edizione dell'American Joint Committee on Cancer) e istologia (non squamosa vs squamosa).

I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere:

- Braccio 1: IMJUDO 75 mg con durvalumab 1 500 mg e chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4 cicli, seguiti da durvalumab 1 500 mg ogni 4 settimane in monoterapia. Una quinta dose di IMJUDO 75 mg è stata somministrata alla settimana 16 in concomitanza alla dose 6 di durvalumab.
- Braccio 2: Durvalumab 1 500 mg e chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4 cicli, seguiti da durvalumab 1 500 mg ogni 4 settimane in monoterapia.
- Braccio 3: Chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4 cicli. I pazienti potevano ricevere 2 cicli aggiuntivi (per un totale di 6 cicli dopo la randomizzazione), come clinicamente indicato, a discrezione dello sperimentatore.

I pazienti hanno ricevuto uno dei seguenti regimi chemioterapici a base di platino:

- NSCLC non squamoso
  - Pemetrexed 500 mg/m^2 con carboplatino AUC 5-6 o cisplatino 75 mg/m^2 ogni 3 settimane. Se non controindicato dallo sperimentatore, poteva essere somministrata terapia di mantenimento con pemetrexed.
- NSCLC squamoso
  - Gemcitabina 1 000 o 1 250 mg/m^2 i Giorni 1 e 8 con cisplatino 75 mg/m^2 o carboplatino AUC 5-6 il Giorno 1 ogni 3 settimane.
- NSCLC squamoso o non squamoso
  - Nab-paclitaxel 100 mg/m^2 i Giorni 1, 8 e 15 con carboplatino AUC 5-6 il Giorno 1 ogni 3 settimane.

IMJUDO è stato somministrato fino a un massimo di 5 dosi, a meno che non ci fosse progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Durvalumab e la terapia di mantenimento con pemetrexed a seconda dell'istologia (quando pertinente) sono stati continuati fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Sono state condotte valutazioni del tumore alla Settimana 6 e alla Settimana 12 dalla data di randomizzazione e successivamente ogni 8 settimane fino a progressione della malattia obiettiva confermata. Sono state condotte valutazioni della sopravvivenza ogni 2 mesi dopo l'interruzione permanente del trattamento.

I due endpoint primari dello studio erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) per durvalumab + chemioterapia a base di platino (Braccio 2) rispetto alla sola chemioterapia a base di platino (Braccio 3). Gli endpoint secondari principali dello studio erano PFS e OS per IMJUDO + durvalumab + chemioterapia a base di platino (Braccio 1) rispetto alla sola chemioterapia a base di platino (Braccio 3). Gli endpoint secondari includevano il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la durata della risposta (DoR). PFS, ORR e DoR sono stati valutati tramite revisione centrale indipendente in cieco (*Blinded Independent Central Review*, BICR) secondo i criteri RECIST v1.1.

I dati demografici e le caratteristiche della patologia al basale erano ben bilanciati tra i bracci di trattamento. I dati demografici al basale della popolazione complessiva dello studio erano i seguenti: sesso maschile (76,0%), età ≥ 65 anni (47,1%), età ≥ 75 anni (11,3%), età mediana 64 anni (intervallo: 27-87 anni), razza bianca (55,9%), asiatica (34,6%), nera o afroamericana (2,0%), altro (7,6%), non ispanica o latina (84,2%), fumatore o ex fumatore (78,0%), PS 0 secondo OMS/ECOG (33,4%), PS 1 secondo OMS/ECOG (66,5%). Le caratteristiche della malattia erano le seguenti: Stadio IVA (50,0%), Stadio IVB (49,6%), sottogruppo istologico squamoso (36,9%), non squamoso (62,9%), metastasi cerebrali (10,5%), espressione di PD-L1 nelle TC ≥ 50% (28,8%), espressione di PD-L1 nelle TC < 50% (71,1%).

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della OS con IMJUDO + durvalumab + chemioterapia a base di platino (Braccio 1) rispetto alla sola chemioterapia a base di platino (Braccio 3). IMJUDO + durvalumab + chemioterapia a base di platino ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS rispetto alla sola chemioterapia a base di platino. I risultati di efficacia sono riassunti di seguito.

Tabella 5. Risultati di efficacia per lo studio POSEIDON

	Braccio 1: IMJUDO + durvalumab+ chemioterapia a base di platino (n=338)	**Braccio 3: chemioterapia a base di platino (n=337)**
OS[a]		
Numero di decessi (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (IC al 95%)[b]	0,77 (0,650; 0,916)	
p-value[c]	0,00304	
PFS[a]		
Numero di eventi (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (IC al 95%)[b]	0,72 (0,600; 0,860)	
p-value[c]	0,00031	
ORR n (%)[d,e]	130 (38,8)	81 (24,4)
N. risposta completa (%)	2 (0,6)	0
N. risposta parziale (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DoR mediana (mesi) (IC al 95%)[d,e]	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

[a] Analisi della PFS alla data limite di raccolta dei dati del 24 luglio 2019 (follow-up mediano 10,15 mesi). Analisi della OS alla data limite di raccolta dei dati del 12 marzo 2021 (follow-up mediano 34,86 mesi). I limiti per dichiarare l'efficacia (Braccio 1 vs Braccio 3: PFS 0,00735, OS 0,00797; bilaterali) sono stati determinati mediante una funzione alfa-spending di Lan-DeMets che approssima un approccio di tipo O'Brien Fleming. La PFS è stata valutata mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1.

[b] Gli HR sono stati ottenuti utilizzando un modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato per PD-L1, istologia e stadio della malattia.

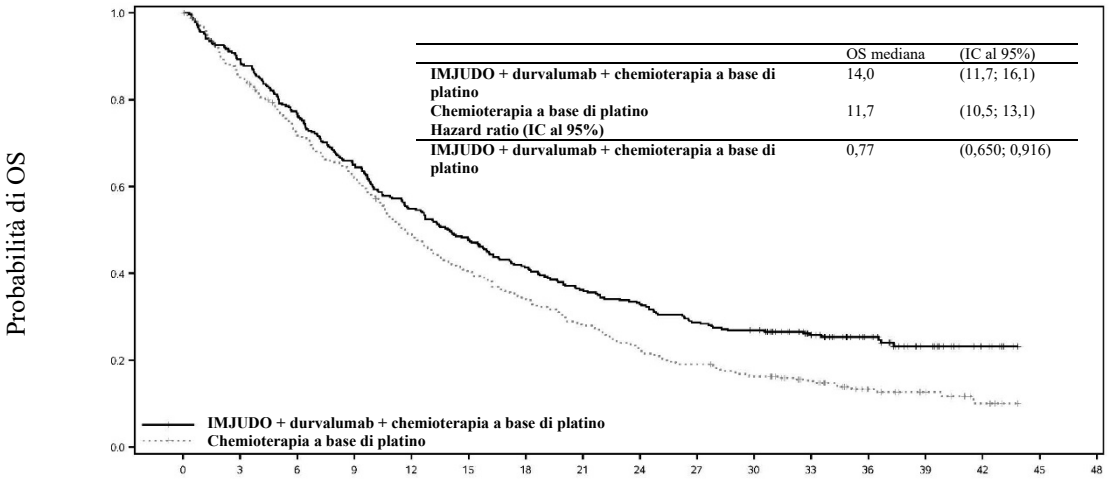
[c] p-value bilaterale basato su un test log-rank stratificato per PD-L1, istologia e stadio della malattia.

[d] Risposta obiettiva confermata.

[e] Analisi post-hoc.

NR=non raggiunto; IC=intervallo di confidenza

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della OS

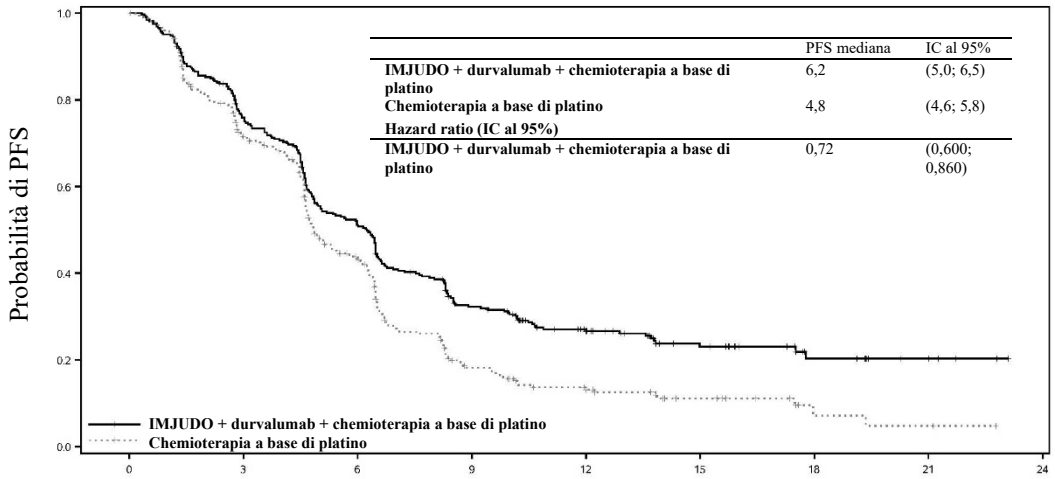


Tempo dalla randomizzazione (mesi)

Numero di pazienti a rischio

Mese	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO + durvalumab + chemioterapia a base di platino	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chemioterapia a base di platino	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Figura 3. Curva di Kaplan-Meier della PFS



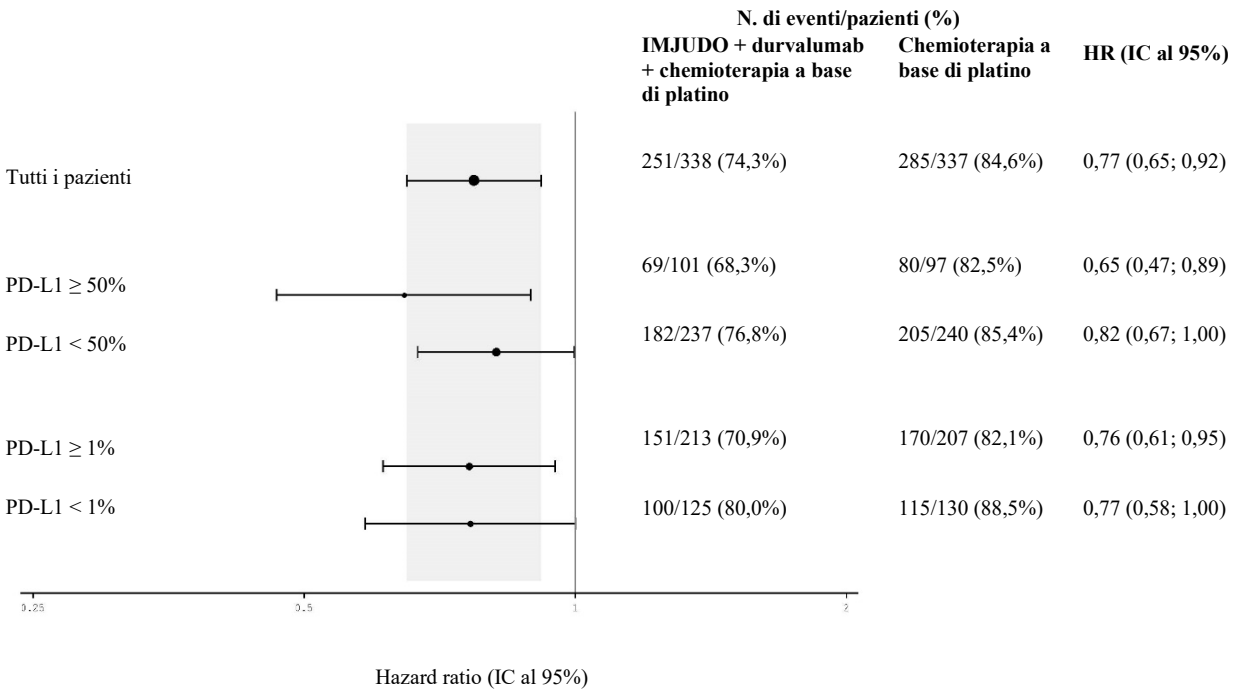
Tempo dalla randomizzazione (mesi)

Numero di pazienti a rischio

Mese	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMJUDO + durvalumab + chemioterapia a base di platino	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chemioterapia a base di platino	337	219	121	43	23	12	3	2	0

La Figura 4 riassume i risultati di efficacia dell'OS in base all'espressione di PD-L1 del tumore nelle analisi di sottogruppo prespecificate.

Figura 4. Forest plot della OS in base all'espressione di PD-L1 per IMJUDO + durvalumab + chemioterapia a base di platino vs chemioterapia a base di platino



Popolazione anziana
Un totale di 75 pazienti di età ≥ 75 anni è stato arruolato nei bracci IMJUDO in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino (n=35) e sola chemioterapia a base di platino (n=40) dello studio POSEIDON. All'interno di questo sottogruppo dello studio, è stato osservato un HR esploratorio di 1,05 (IC al 95%: 0,64; 1,71) per l'OS per IMJUDO in associazione a durvalumab e chemioterapia a base di platino rispetto alla sola chemioterapia a base di platino. Data la natura esploratoria di questa analisi di sottogruppo non possono essere tratte conclusioni definitive, ma si suggerisce cautela quando si considera questo regime per i pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di IMJUDO in associazione a durvalumab nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Lo studio D419EC00001 era uno studio multicentrico, in aperto di determinazione e di espansione della dose per valutare la sicurezza, l'efficacia preliminare e la farmacocinetica di IMJUDO in associazione a durvalumab seguita da durvalumab in monoterapia in pazienti pediatrici con tumori solidi maligni avanzati, (ad eccezione dei tumori primitivi del sistema nervoso centrale) che hanno avuto progressione della malattia e per i quali non esiste uno standard di trattamento terapeutico. Lo studio ha arruolato 50 pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 17 anni con categorie di tumore primitivo: neuroblastoma, tumore solido e sarcoma. I pazienti hanno ricevuto IMJUDO 1 mg/kg in associazione a durvalumab 20 mg/kg o durvalumab 30 mg/kg ogni 4 settimane per 4 cicli, seguiti da durvalumab in monoterapia ogni 4 settimane. Nella fase di determinazione della dose, la terapia di associazione di IMJUDO e durvalumab è stata preceduta da un singolo ciclo di durvalumab; tuttavia in questa fase 8 pazienti hanno interrotto il trattamento prima di ricevere IMJUDO. Pertanto, dei 50 pazienti arruolati nello studio, 42 hanno ricevuto IMJUDO in associazione a durvalumab e 8 hanno ricevuto solo durvalumab. Nella fase di espansione della dose, è stato riportato un ORR del 5,0% (1/20 pazienti) nel set di analisi valutabile per la risposta. Non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza rispetto ai profili di sicurezza noti di IMJUDO e durvalumab negli adulti. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di tremelimumab è stata valutata per tremelimumab sia in monoterapia sia in associazione a durvalumab e in associazione a chemioterapia a base di platino.

La PK di tremelimumab è stata studiata in pazienti con intervalli posologici compresi tra 75 mg e 750 mg o 10 mg/kg, somministrati per via endovenosa una volta ogni 4 o 12 settimane in monoterapia, o alla dose singola di 300 mg. L'esposizione PK aumentava proporzionalmente alla dose (PK lineare) a dosi ≥ 75 mg. Lo stato stazionario è stato raggiunto in circa 12 settimane. In base alle analisi PK di popolazione che includevano pazienti (n = 1 605) trattati con tremelimumab in monoterapia o in associazione ad altri medicinali nell'intervallo posologico ≥ 75 mg (o 1 mg/kg) ogni 3 o 4 settimane, la clearance (CL) e il volume di distribuzione (Vd) di tremelimumab stimati sono stati rispettivamente 0,309 L/die e 6,33 L. L'emivita terminale è stata di circa 14,2 giorni. Le vie di eliminazione primaria di tremelimumab sono il catabolismo proteico attraverso sistema reticolo-endoteliale o l'eliminazione mediata dal target.

Popolazioni speciali

Età (18-87 anni), peso corporeo (34-149 kg), sesso, positività agli anticorpi anti-farmaco (ADA), livelli di albumina, livelli di LDH, livelli di creatinina, tipo di tumore, razza o stato ECOG/OMS non hanno avuto effetti clinicamente significativi sulla PK di tremelimumab.

Compromissione renale

Una compromissione renale lieve (clearance della creatinina (CrCL) da 60 a 89 mL/min) e moderata (clearance della creatinina (CrCL) 30 e 59 mL/min) non hanno avuto effetti clinicamente significativi sulla PK di tremelimumab. L'effetto della compromissione renale severa (CrCL da 15 a 29 mL/min) sulla PK di tremelimumab non è noto; non è possibile determinare la potenziale necessità di un aggiustamento della dose. Tuttavia, poiché gli anticorpi monoclonali IgG non sono eliminati principalmente per via renale, un cambiamento nella funzionalità renale non dovrebbe influenzare l'esposizione a tremelimumab..

Compromissione epatica

Una compromissione epatica lieve (bilirubina ≤ ULN e AST > ULN o bilirubina > 1,0-1,5 × ULN e qualsiasi valore di AST) e moderata (bilirubina > 1,5-3 x ULN e qualsiasi valore di AST) non hanno avuto effetti clinicamente significativi sulla PK di tremelimumab. L'effetto di una compromissione epatica severa (bilirubina > 3,0 x ULN e qualsiasi AST) sulla PK di tremelimumab non è nota; non è possibile determinare la potenziale necessità di un aggiustamento della dose. Tuttavia, poiché gli anticorpi monoclonali IgG non sono eliminati principalmente attraverso le vie epatiche, non si prevede che una modifica della funzionalità epatica influenzi l'esposizione a tremelimumab.

Popolazione pediatrica

La PK di tremelimumab in associazione a durvalumab è stata valutata in uno studio su 50 pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 17 anni nello studio D419EC00001. I pazienti hanno ricevuto tremelimumab 1 mg/kg in associazione a durvalumab 20 mg/kg o in associazione a durvalumab 30 mg/kg ogni 4 settimane per 4 cicli, seguiti da durvalumab in monoterapia ogni 4 settimane. Sulla base dell'analisi della PK di popolazione, l'esposizione sistemica a tremelimumab nei pazienti pediatrici ≥ 35 kg in trattamento con tremelimumab 1 mg/kg ogni 4 settimane è stata simile all'esposizione negli adulti in trattamento con 1 mg/kg ogni 4 settimane, mentre nei pazienti pediatrici < 35 kg l'esposizione è stata inferiore rispetto agli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia negli animali

Nello studio cronico di 6 mesi sulle scimmie *cynomolgus*, il trattamento con tremelimumab è stato associato a un'incidenza correlata a diarrea ed eruzione cutanea persistenti, croste e piaghe aperte, che

sono state dose-limitanti. Questi segni clinici erano inoltre associati a una diminuzione dell'appetito e del peso corporeo e gonfiore nei linfonodi periferici. I risultati istopatologici correlati ai segni clinici osservati includevano infiammazione cronica reversibile nell'intestino cieco e nel colon, infiltrazione di cellule mononucleate nella pelle e iperplasia nei tessuti linfoidi.

Un aumento dose-dipendente dell'incidenza e della severità dell'infiltrazione di cellule mononucleate con o senza infiammazione delle cellule mononucleate è stato osservato nella ghiandola salivare, nel pancreas (acinare), nella tiroide, nelle ghiandole paratiroidee, nella ghiandola surrenale, nel cuore, nell'esofago, nella lingua, nella zona periportale del fegato, nei muscoli scheletrici, nella prostata, nell'utero, nell'ipofisi, nell'occhio (congiuntiva, i muscoli extra-oculari) e nel plesso coroideo del cervello. Nessuna dose senza effetto avverso osservabile (*no observed adverse effect level*, NOAEL) è stata riscontrata in questo studio sugli animali trattati con la dose più bassa di 5 mg/kg/settimana, tuttavia la dose intermedia di 15 mg/kg alla settimana è stata considerata la dose più alta non gravemente tossica (*highest non-severely toxic dose*, HNSTD). Questa dose ha fornito un margine di sicurezza sulla base dell'esposizione di 1,77-5,33 rispetto all'esposizione clinicamente rilevante basata sul regime posologico clinico di una dose singola di 300 mg o di 75 mg ogni tre settimane.

Cancerogenesi e mutagenesi

Il potenziale cancerogeno e genotossico di tremelimumab non è stato valutato.

Tossicologia della riproduzione

In studi di tossicità a dosi ripetute è stata osservata l'infiltrazione di cellule mononucleate nella prostata e nell'utero. Poiché non sono stati condotti studi sulla fertilità sugli animali con tremelimumab, la rilevanza per la fertilità di questi risultati non è nota. In studi sulla riproduzione, la somministrazione di tremelimumab a scimmie *cynomolgus* gravide durante il periodo di organogenesi non è stata associata a tossicità materna o effetti su perdite di gravidanza, peso corporeo fetale, o anomalie esterne, viscerali, scheletriche o sul peso di organi fetali selezionati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Trealosio diidrato
Disodio edetato diidrato
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

4 anni ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per un periodo fino a 28 giorni a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C e per un periodo massimo di 48 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) dal momento della preparazione.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione preparata deve essere usata immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione del prodotto in uso prima del suo utilizzo sono di responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C o le 12 ore a temperatura ambiente (fino a 25 C°), a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e comprovate.

L'assenza di crescita microbica nella soluzione per infusione preparata è stata dimostrata per un periodo fino a 28 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e per un massimo di 48 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) dal momento della preparazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sono disponibili due confezioni di IMJUDO:

- 1,25 mL (per un totale di 25 mg di tremelimumab) concentrato in un flaconcino di vetro di tipo 1 con tappo in materiale elastomerico e sigillo in alluminio rimovibile viola. Confezione da 1 flaconcino monodose.

- 15 mL (per un totale di 300 mg di tremelimumab) concentrato in un flaconcino di vetro di tipo 1 con tappo in materiale elastomerico e sigillo in alluminio rimovibile blu scuro. Confezione da 1 flaconcino monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione della soluzione

IMJUDO è fornito come flaconcino monodose e non contiene conservanti, è necessario applicare una tecnica asettica.

- Eseguire un'ispezione visiva del medicinale per individuare eventuale particolato e alterazione della colorazione. IMJUDO è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla. Eliminare il flaconcino se la soluzione è torbida, in caso di alterazioni del colore o in presenza di particelle visibili. Non agitare il flaconcino.

- Prelevare il volume richiesto dal/dai flaconcino/i di IMJUDO e trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente. La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 0,1 mg/mL e 10 mg/mL. Non congelare o agitare la soluzione.

- È necessario prestare attenzione per assicurare la sterilità della soluzione preparata.

- Non perforare nuovamente il flaconcino dopo il prelievo del medicinale.

- Eliminare qualsiasi porzione inutilizzata rimanente nel flaconcino.

Somministrazione

- Somministrare la soluzione per infusione per via endovenosa nell'arco di 60 minuti attraverso una linea endovenosa contenente un filtro sterile in linea da 0,2 o 0,22 micron a basso assorbimento proteico.

- Non co-somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea d'infusione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1713/001 flaconcino da 25 mg
EU/1/22/1713/002 flaconcino da 300 mg

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 febbraio 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04 agosto 2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali https://www.ema.europa.eu.