

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

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

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

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

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Tremelimumab AstraZeneca παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση του Tremelimumab AstraZeneca

Ένδειξη	Συνιστώμενη δόση του Tremelimumab AstraZeneca	Διάρκεια της θεραπείας
Μεταστατικός ΜΜΚΠ	Κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας με πλατίνα:	Έως 5 δόσεις το μέγιστο.

Ένδειξη	Συνιστώμενη δόση του Tremelimumab AstraZeneca	Διάρκεια της θεραπείας
	75 mg^α σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg^β και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα^γ κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες) για 4 κύκλους (12 εβδομάδες). <u>Μετά τη χημειοθεραπεία με πλατίνα:</u> Δουρβαλουμάμπη 1.500 mg^γ κάθε 4 εβδομάδες και, με βάση την ιστολογία, θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη^{γ,δ} κάθε 4 εβδομάδες. Μια πέμπτη δόση Tremelimumab AstraZeneca 75 mg^{ε,ς} πρέπει να χορηγηθεί την εβδομάδα 16 μαζί με τη δόση 6 της δουρβαλουμάμπης.	Οι ασθενείς μπορούν να λάβουν λιγότερες από πέντε δόσεις Tremelimumab AstraZeneca σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, εάν υπάρχει πρόοδος της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

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

^β Όταν το Tremelimumab AstraZeneca χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, να ανατρέχετε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία της δουρβαλουμάμπης.

^γ Όταν το Tremelimumab AstraZeneca χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, να ανατρέχετε στην ΠΧΠ για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία της nab-πακλιταξέλης, της γεμισιταβίνης, της πεμετρεξέδης και της καρβοπλατίνης ή της σισπλατίνης.

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

^ε Σε περίπτωση καθυστέρησης(εών) της δόσης, μπορεί να χορηγηθεί μια πέμπτη δόση Tremelimumab AstraZeneca μετά την Εβδομάδα 16, μαζί με τη δουρβαλουμάμπη.

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

Δεν συνιστάται αύξηση ή μείωση της δόσης για το Tremelimumab AstraZeneca σε συνδυασμό με τη δουρβαλουμάμπη. Η αναστολή ή η διακοπή χορήγησης της δόσης μπορεί να απαιτηθούν με βάση την ατομική ασφάλεια και ανεκτικότητα, βλ. Πίνακα 2.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στον Πίνακα 2 (βλ. παράγραφο 4.4). Να ανατρέξετε επίσης στην ΠΧΠ για τη δουρβαλουμάμπη.

Πίνακας 2. Τροποποιήσεις της θεραπείας και συστάσεις διαχείρισης για το Tremelimumab AstraZeneca σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρότητα ^α	Τροποποίηση της θεραπείας	Θεραπεία με κορτικοστεροειδή εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά ^β
Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα/διάμεση πνευμονοπάθεια	Βαθμού 2	Αναστολή της δόσης ^γ	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή	
Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα	ALT ή AST > 3 - ≤ 5 x ULN ή ολική χολερυθρίνη > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Αναστολή της δόσης ^γ	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	ALT ή AST > 5 - ≤ 10 x ULN	Παύση της δουρβαλουμάμπης και οριστική διακοπή του Tremelimumab AstraZeneca	
	Ταυτόχρονη ALT ή AST > 3 x ULN και ολική χολερυθρίνη > 2 x ULN ^δ	Οριστική διακοπή	
	ALT ή AST > 10 x ULN ή ολική χολερυθρίνη > 3 x ULN		
Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα ή διάρροια	Βαθμού 2	Αναστολή της δόσης ^γ	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή	
Διάτρηση του εντέρου	ΟΠΟΙΟΥΔΗΠΟΤΕ βαθμού	Οριστική διακοπή	Συμβουλευτείτε αμέσως έναν χειρουργό εάν υπάρχει υποψία διάτρησης του εντέρου
Ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα	Βαθμού 2 - 4	Αναστολή της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση	Συμπτωματική θεραπεία, βλ. παράγραφο 4.8
Ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός	Βαθμού 2 - 4	Χωρίς μεταβολές	Έναρξη θεραπείας υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών όπως ενδείκνυται κλινικά

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρότητα ^α	Τροποποίηση της θεραπείας	Θεραπεία με κορτικοστεροειδή εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά ^β
Ανοσομεσολαβούμενη ανεπάρκεια των επινεφριδίων ή υποφυσίτιδα/ υποϋποφυσισμός	Βαθμού 2 - 4	Αναστολή της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης όπως ενδείκνυται κλινικά
Ανοσομεσολαβούμενος τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης	Βαθμού 2 - 4	Χωρίς μεταβολές	Έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη όπως ενδείκνυται κλινικά
Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα	Βαθμού 2 με κρεατινίνη ορού > 1,5 - 3 x (ULN ή αρχική εκτίμηση)	Αναστολή της δόσης ^γ	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 3 με κρεατινίνη ορού > 3 x αρχική εκτίμηση ή > 3 - 6 x ULN, Βαθμού 4 με κρεατινίνη ορού > 6 x ULN	Οριστική διακοπή	
Ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς)	Βαθμού 2 για > 1 εβδομάδα	Αναστολή της δόσης ^γ	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 3		
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή	
Ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα	Βαθμού 2 - 4	Οριστική διακοπή	Έναρξη 2 έως 4 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση ^ε
Ανοσομεσολαβούμενη μυοσίτιδα/πολυμυοσίτιδα	Βαθμού 2 ή 3	Αναστολή της δόσης ^{γ,ς}	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή	
Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	Βαθμού 1 ή 2	Διακοπή ή επιβράδυνση του ρυθμού της έγχυσης	Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προκαταρκτικών φαρμακευτικών αγωγών για προφύλαξη από αντιδράσεις έγχυσης

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Σοβαρότητα ^α	Τροποποίηση της θεραπείας	Θεραπεία με κορτικοστεροειδή εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά ^β
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή	Διαχείριση των σοβαρών σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων σύμφωνα με το πρότυπο του ιδρύματος, τις κατάλληλες κατευθυντήριες οδηγίες της κλινικής πρακτικής και/ή τις κοινωνικές κατευθυντήριες οδηγίες
Λοίμωξη	Βαθμού 3 ή 4	Αναστολή της δόσης μέχρι την κλινική σταθεροποίηση	
Ανοσομεσολαβούμενη μυασθένεια gravis	Βαθμού 2 - 4	Οριστική διακοπή	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
Ανοσομεσολαβούμενη εγκεφαλίτιδα	Βαθμού 2 - 4	Οριστική διακοπή	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ^γ	Βαθμού 2 ή 3	Αναστολή της δόσης ^γ	Έναρξη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή	
Μη ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 2 και 3	Αναστολή της δόσης μέχρι ≤ Βαθμού 1 ή μεταβολή στην αρχική εκτίμηση	
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή ^η	

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

^β Μετά τη βελτίωση σε ≤ Βαθμού 1, πρέπει να γίνεται έναρξη βαθμιαίας μείωσης των κορτικοστεροειδών και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα. Να εξετάζετε το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης των κορτικοστεροειδών και/ή χρήσης πρόσθετων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών εάν υπάρχει επιδείνωση ή δεν υπάρχει βελτίωση.

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

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

^ε Εάν δεν υπάρχει βελτίωση εντός 2 έως 3 ημερών παρά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, να γίνεται άμεση έναρξη πρόσθετης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Μετά την υποχώρηση ($<$ Βαθμού 1), πρέπει να γίνεται έναρξη βαθμιαίας μείωσης των κορτικοστεροειδών και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα.

^ς Οριστική διακοπή του Tremelimumab AstraZeneca και της δουρβαλουμάμπης εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν υποχωρήσει σε $\leq$ Βαθμό 1 εντός 30 ημερών ή εάν υπάρχουν σημεία αναπνευστικής ανεπάρκειας.

^ζ Περιλαμβάνει άνοση θρομβοπενία και παγκρεατίτιδα.

^η Με εξαίρεση τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα Βαθμού 4, για τα οποία η απόφαση διακοπής πρέπει να βασίζεται στα συνοδά κλινικά σημεία/συμπτώματα και την κλινική κρίση.

Για πιθανολογούμενες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να διενεργηθεί επαρκής διερεύνηση, ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες εναλλακτικές αιτιολογίες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tremelimumab AstraZeneca σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς ($\geq$ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας $\geq$ 75 ετών ή μεγαλύτερων είναι περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Tremelimumab AstraZeneca σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν είναι επαρκή για συστάσεις δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα δεδομένα από ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Λόγω της μικρής συμμετοχής των ηπατικών διεργασιών στην κάθαρση της τρεμελιμουμάμπης, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Tremelimumab AstraZeneca σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, καθώς δεν αναμένεται διαφορά στην έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Tremelimumab AstraZeneca προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση, χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραιώση σε διάστημα 1 ώρας.

Όταν το Tremelimumab AstraZeneca χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, το Tremelimumab AstraZeneca χορηγείται πρώτο, ακολουθούμενο από τη δουρβαλουμάμπη και στη συνέχεια χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα την ημέρα χορήγησης της δόσης.

Όταν το Tremelimumab AstraZeneca χορηγείται ως μια πέμπτη δόση σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη την εβδομάδα 16, το Tremelimumab AstraZeneca χορηγείται πρώτο, ακολουθούμενο από τη δουρβαλουμάμπη και στη συνέχεια θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη την ημέρα χορήγησης της δόσης.

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

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

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

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

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

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Η πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα πρέπει να επιβεβαιώνεται με ακτινολογική απεικόνιση και πρέπει να αποκλείονται λοιποί λοιμογόνοι παράγοντες και σχετιζόμενες με τη νόσο αιτιολογίες, και να αντιμετωπίζεται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές ηπατικές εξετάσεις πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία, και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική εκτίμηση. Η ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα ή διάρροια, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ.

παράγραφο 4.8). Διάτρηση του λεπτού εντέρου και διάτρηση του παχέος εντέρου αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας/διάρροιας και διάτρησης του εντέρου και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινοπάθειες

Ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδίτιδα ανέκυψαν σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία, και ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να έπεται του υπερθυρεοειδισμού (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές λειτουργικές δοκιμασίες θυρεοειδούς πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική εκτίμηση. Ο ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδίτιδα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Ανοσομεσολαβούμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Ανοσομεσολαβούμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Για τη συμπτωματική επινεφριδιακή ανεπάρκεια οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Ανοσομεσολαβούμενος τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης

Ανοσομεσολαβούμενος τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης, ο οποίος μπορεί να εμφανίζεται ως διαβητική κετοξέωση που μπορεί να είναι θανατηφόρα εάν δεν ανιχνευθεί νωρίς, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα τύπου 1 σακχαρώδους διαβήτη. Για τον συμπτωματικό τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Ανοσομεσολαβούμενη υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός

Ανοσομεσολαβούμενη υποφυσίτιδα ή υποϋποφυσισμός ανέκυψαν σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα υποφυσίτιδας ή υποϋποφυσισμού. Για τη συμπτωματική υποφυσίτιδα ή τον υποϋποφυσισμό οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα, η οποία ορίζεται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές λειτουργικές δοκιμασίες νεφρών πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα

Ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα ή δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του πεμφιγοειδούς), τα οποία ορίζονται από την απαιτούμενη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, ανέκυψαν σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με

δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί συμβάντα συνδρόμου Stevens-Johnson ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PD-1 αναστολείς. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα εξανθήματος ή δερματίτιδας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα, ανέκυψε σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ανοσομεσολαβούμενης μυοκαρδίτιδας και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Ανοσομεσολαβούμενη παγκρεατίτιδα

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

Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεδομένου του μηχανισμού δράσης της τρεμελιμουμάμπης σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη, ενδέχεται να ανακύψουν άλλες πιθανές ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ακόλουθες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη: μυασθένεια gravis, μυοσίτιδα, πολυμυοσίτιδα, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, ανωση θρομβοπενία και μη λοιμώδης κυστίτιδα. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα και να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως συνιστάται στην παράγραφο 4.2.

Προφύλαξη ειδική ως προς τη νόσο

Μεταστατικός ΜΜΚΠ

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

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες

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

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

Περιεκτικότητα σε νάτριο

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

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

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τρεμελιμουμάμπης σε έγκυο γυναίκα. Με βάση τον μηχανισμό δράσης της, η τρεμελιμουμάμπη έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τη διατήρηση της εγκυμοσύνης και μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, η χορήγηση τρεμελιμουμάμπης σε εγκύους κυνολόγους πιθήκους κατά την περίοδο της οργανογένεσης δεν συσχετίστηκε με μητρική τοξικότητα ή οποιεσδήποτε επιδράσεις στη διατήρηση της εγκυμοσύνης ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Η ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη IgG2 είναι γνωστό ότι διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα. Η τρεμελιμουμάμπη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την παρουσία της τρεμελιμουμάμπης στο ανθρώπινο γάλα, την απορρόφηση και τις επιδράσεις στο βρέφος που θηλάζει ή τις επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος. Η ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη IgG2 απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών από την τρεμελιμουμάμπη σε βρέφη που θηλάζουν, οι θηλάζουσες γυναίκες συνιστάται να μη θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της τρεμελιμουμάμπης που χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία βασίζεται σε δεδομένα σε 330 ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ. Οι πιο συχνές (> 20%) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναιμία (49,7%), ναυτία (41,5%), ουδετεροπενία (41,2%), κόπωση (36,1%), εξάνθημα (25,8%), θρομβοπενία (24,5%) και διάρροια (21,5%). Οι πιο συχνές (> 2%) Βαθμού ≥ 3 ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ουδετεροπενία (23,9%), αναιμία (20,6%), πνευμονία (9,4%), θρομβοπενία (8,2%), λευκοπενία (5,5%), κόπωση (5,2%), λιπάση αυξημένη (3,9%), αμυλάση αυξημένη (3,6%), εμπύρετη ουδετεροπενία (2,4%), κολίτιδα (2,1%) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (2,1%).

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

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

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 3, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά, απαριθμεί τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς υπό θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα στη μελέτη POSEIDON, στην οποία 330 ασθενείς έλαβαν τρεμελιμουμάμπη. Οι ασθενείς εκτέθηκαν σε τρεμελιμουμάμπη για διάμεση περίοδο 20 εβδομάδων.

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

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς υπό θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα

Τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα			
Όρος	Οποιοσδήποτε βαθμός (%)		Βαθμός 3-4 (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ^α	Πολύ συχνές	15,5	0,6
Πνευμονία ^β	Πολύ συχνές	14,8	7,3
Γρίπη	Συχνές	3,3	0
Καντιντίαση του στόματος	Συχνές	2,4	0,3
Λοιμώξεις των οδόντων και μαλακών μορίων του στόματος ^γ	Όχι συχνές	0,6	0,3
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Αναιμία ^δ	Πολύ συχνές	49,7	20,6
Ουδετεροπενία ^{δ,ε}	Πολύ συχνές	41,2	23,9
Θρομβοπενία ^{δ,ς}	Πολύ συχνές	24,5	8,2
Λευκοπενία ^{δ,ς}	Πολύ συχνές	19,4	5,5
Εμπύρετη ουδετεροπενία ^δ	Συχνές	3,0	2,1
Πανκυτταροπενία ^δ	Συχνές	1,8	0,6
Άνοση θρομβοπενία	Όχι συχνές	0,3	0
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			
Υποθυρεοειδισμός ^η	Πολύ συχνές	13,3	0
Υπερθυρεοειδισμός ^θ	Συχνές	6,7	0
Ανεπάρκεια των επινεφριδίων	Συχνές	2,1	0,6
Υποϋποφυσισμός/Υποφυσίτιδα	Συχνές	1,5	0,3
Θυρεοειδίτιδα ^ι	Συχνές	1,2	0
Άποιος διαβήτης	Όχι συχνές	0,3	0,3
Τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης	Όχι συχνές	0,3	0,3
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Μειωμένη όρεξη ^δ	Πολύ συχνές	28,2	1,5
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Εγκεφαλίτιδα ^{ια}	Όχι συχνές	0,6	0,6
Μυασθένεια gravis ^{ιβ}	Μη γνωστές		
Σύνδρομο Guillain-Barré ^{ιβ}	Μη γνωστές		
Μηνιγγίτιδα ^{ιβ}	Μη γνωστές		
Καρδιακές διαταραχές			
Μυοκαρδίτιδα ^{ιγ}	Όχι συχνές	0,3	0
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Βήχας/Παραγωγικός Βήχας	Πολύ συχνές	12,1	0
Πνευμονίτιδα ^{ιδ}	Συχνές	4,2	1,2
Δυσφωνία	Συχνές	2,4	0
Διάμεση πνευμονοπάθεια	Όχι συχνές	0,6	0

Τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα			
Όρος	Οποιοσδήποτε βαθμός (%)		Βαθμός 3-4 (%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Ναυτία ^δ	Πολύ συχνές	41,5	1,8
Διάρροια	Πολύ συχνές	21,5	1,5
Δυσκοιλιότητα ^δ	Πολύ συχνές	19,1	0
Έμετος ^δ	Πολύ συχνές	18,2	1,2
Στοματίτιδα ^{δ,ιε}	Συχνές	9,7	0
Αμυλάση αυξημένη ^{ιβ}	Συχνές	8,5	3,6
Κοιλιακό άλγος ^{ις}	Συχνές	7,3	0
Λιπάση αυξημένη ^{ιβ}	Συχνές	6,4	3,9
Κολίτιδα ^{ις}	Συχνές	5,5	2,1
Παγκρεατίτιδα ^{ιη}	Συχνές	2,1	0,3
Διάτρηση του εντέρου ^{ιβ}	Μη γνωστές		
Διάτρηση του παχέος εντέρου ^{ιβ}	Μη γνωστές		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη/Αμινοτρανσ φεράση της αλανίνης αυξημένη ^{ιθ}	Πολύ συχνές	17,6	2,1
Ηπατίτιδα ^κ	Συχνές	3,9	0,9
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Αλωπεκία ^δ	Πολύ συχνές	10,0	0
Εξάνθημα ^{κα}	Πολύ συχνές	26,1	1,5
Κνησμός	Πολύ συχνές	10,9	0
Δερματίτιδα	Όχι συχνές	0,6	0
Νυκτερινοί ιδρώτες	Όχι συχνές	0,6	0
Πεμφιγοειδές	Όχι συχνές	0,3	0,3
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Μυαλγία	Συχνές	4,2	0
Μυοσίτιδα	Όχι συχνές	0,3	0,3
Πολυμυοσίτιδα	Όχι συχνές	0,3	0,3
Αρθραλγία	Πολύ συχνές	12,4	0,3
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Συχνές	6,4	0,3
Δυσουρία	Συχνές	1,5	0
Νεφρίτιδα	Όχι συχνές	0,6	0
Μη λοιμώδης κυστίτιδα	Όχι συχνές	0,3	0
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Κόπωση ^α	Πολύ συχνές	36,1	5,2
Πυρεξία	Πολύ συχνές	16,1	0
Περιφερικό οίδημα ^{κβ}	Συχνές	8,5	0
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			
Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^{κγ}	Συχνές	3,9	0,3

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

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

^γ Περιλαμβάνει οδοντικό απόστημα και οδοντική λοίμωξη.

- δ Η ανεπιθύμητη ενέργεια ισχύει μόνο στις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου της χημειοθεραπείας στη μελέτη Poseidon.
- ε Περιλαμβάνει ουδετεροπενία και αριθμό ουδετερόφιλων μειωμένο.
- ς Περιλαμβάνει αριθμό αιμοπεταλίων μειωμένο και θρομβοπενία.
- ζ Περιλαμβάνει λευκοπενία και αριθμό λευκοκυττάρων μειωμένο.
- η Περιλαμβάνει θυρεοειδοτρόπο ορμόνη αίματος αυξημένη και υποθυρεοειδισμό.
- θ Περιλαμβάνει θυρεοειδοτρόπο ορμόνη αίματος μειωμένη και υπερθυρεοειδισμό.
- ι Περιλαμβάνει αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και θυρεοειδίτιδα.
- ια Περιλαμβάνει εγκεφαλίτιδα και εγκεφαλίτιδα αυτοάνοση.
- ιβ Η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε στη μελέτη POSEIDON, αλλά αναφέρθηκε σε ασθενείς υπό θεραπεία με δουρβαλουμάμπη ή τρεμελιμουμάμπη + δουρβαλουμάμπη σε κλινικές δοκιμές εκτός του συνόλου δεδομένων της POSEIDON
- ιγ Περιλαμβάνει αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα.
- ιδ Περιλαμβάνει ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα και πνευμονίτιδα.
- ιε Περιλαμβάνει φλεγμονή βλεννογόνου και στοματίτιδα.
- ις Περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και άλγος στα πλευρά.
- ιζ Περιλαμβάνει κολίτιδα, εντερίτιδα και εντεροκολίτιδα.
- ιη Περιλαμβάνει αυτοάνοση παγκρεατίτιδα και παγκρεατίτιδα.
- ιθ Περιλαμβάνει αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα και τρανσαμινάσες αυξημένες.
- κ Περιλαμβάνει αυτοάνοση ηπατίτιδα, ηπατίτιδα, ηπατίτιδα οξεία, ηπατοτοξικότητα και ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα.
- κα Περιλαμβάνει έκζεμα, ερύθημα, εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησμών και εξάνθημα φυλκταινώδες.
- κβ Περιλαμβάνει οίδημα περιφερικό και περιφερική διόγκωση.
- κγ Περιλαμβάνει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση κατευόδωση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η τρεμελιμουμάμπη έχει συνδεθεί με ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, υποχώρησαν μετά την έναρξη της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή την απόσυρση της τρεμελιμουμάμπης. Τα δεδομένα από τις ακόλουθες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε 2.280 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τρεμελιμουμάμπη 75 mg κάθε 4 εβδομάδες ή 1 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες, 20 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες ή 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες. Οι λεπτομέρειες για τις σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες για την τρεμελιμουμάμπη, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, παρουσιάζονται εάν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές σε σύγκριση με την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με τη δουρβαλουμάμπη. Οι οδηγίες διαχείρισης για αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα

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

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη, ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα ανέκυψε σε 80 (3,5%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 48 (2,1%) ασθενείς, Βαθμού 4 σε 8 (0,4%) ασθενείς και Βαθμού 5 (θανατηφόρα) σε 2 (< 0,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 36 ημέρες (εύρος: 1 - 533 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 68 από τους 80

ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Οκτώ ασθενείς έλαβαν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά. Η θεραπεία διακόπηκε σε 27 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 47 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα

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

Διάτρηση του εντέρου και διάτρηση του παχέος εντέρου αναφέρθηκαν όχι συχνά σε ασθενείς που έλαβαν τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη.

Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινοπάθειες

Ανοσομεσολαβούμενος υποθυρεοειδισμός

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

Ανοσομεσολαβούμενος υπερθυρεοειδισμός

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

Ανοσομεσολαβούμενη θυρεοειδίτιδα

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

Ανοσομεσολαβούμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη, ανοσομεσολαβούμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια ανέκυψε σε 33 (1,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 16 (0,7%) ασθενείς και Βαθμού 4 σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Ο

διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 105 ημέρες (εύρος: 20 - 428 ημέρες). Τριάντα δύο ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 10 από τους 32 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε έναν ασθενή. Υποχώρηση επήλθε σε 11 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενος τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης

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

Ανοσομεσολαβούμενη υποφυσίτιδα/υποϋποφυσισμός

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

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα

Στη συνδυασμένη βάση δεδομένων ασφαλείας ασθενών για την τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη, ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα ανέκυψε σε 9 (0,4%) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 79 ημέρες (εύρος: 39 - 183 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή και 7 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα). Η θεραπεία διακόπηκε σε 3 ασθενείς. Υποχώρηση επήλθε σε 5 ασθενείς.

Ανοσομεσολαβούμενο εξάνθημα

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

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

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

Εργαστηριακά ευρήματα μη φυσιολογικά

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν απόκλιση των εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την αρχική εκτίμηση ήταν ως εξής: 6,2% για την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, 5,2% για την ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, 4,0% για την κρεατινίνη αίματος αυξημένη, 9,4% για την αμυλάση αυξημένη και 13,6% για την λιπάση αυξημένη. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν μετατόπιση της TSH σε σχέση

με την αρχική εκτίμηση που ήταν $\leq$ ULN έως $>$ ULN ήταν 24,8% και μετατόπιση της TSH σε σχέση με την αρχική εκτίμηση που ήταν $\geq$ LLN έως $<$ LLN ήταν 32,9%.

Ανοσογονικότητα

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας. Η ανοσογονικότητα της τρεμελιμουμάμπης βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 1.337 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τρεμελιμουμάμπη 75 mg ή 1 mg/kg και ήταν αξιολογήσιμοι για την παρουσία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADAs). Εκατόν σαράντα τρεις ασθενείς (10,7%) που εξετάστηκαν ήταν θετικοί στην ανίχνευση ADAs στη θεραπεία. Εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τρεμελιμουμάμπης ανιχνεύθηκαν στο 8,9% (119/1.337) των ασθενών. Η παρουσία των ADAs δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της τρεμελιμουμάμπης και δεν υπήρξε εμφανής επίδραση στην ασφάλεια.

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

Ηλικιωμένοι

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου, κωδικός ATC: L01FX20

Μηχανισμός δράσης

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

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

Ο συνδυασμός της τρεμελιμουμάμπης, ενός αναστολέα του CTLA-4, και της δουρβαλουμάμπης, ενός αναστολέα του PD-L1, έχει ως αποτέλεσμα βελτιωμένες αντικαρκινικές αποκρίσεις στον μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Σε μοντέλα συγγενούς όγκου ποντικού, ο διπλός αποκλεισμός των PD-L1 και CTLA-4 οδήγησε σε ενισχυμένη αντικαρκινική δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

MMKP – μελέτη POSEIDON

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

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

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

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

- Σκέλος 1: Tremelimumab AstraZeneca 75 mg με δουρβαλουμάμπη 1.500 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενα από δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Μια πέμπτη δόση Tremelimumab AstraZeneca 75 mg χορηγήθηκε την Εβδομάδα 16 μαζί με τη δόση 6 της δουρβαλουμάμπης.
- Σκέλος 2: Δουρβαλουμάμπη 1.500 mg και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενα από δουρβαλουμάμπη 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία.
- Σκέλος 3: Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους. Οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν 2 επιπλέον κύκλους (συνολικά 6 κύκλους μετά την τυχαιοποίηση), όπως ενδείκνυται κλινικά, κατά την κρίση του ερευνητή.

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

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

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

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

Τα διπλά πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS) για τη δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (Σκέλος 2) έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα μόνο (Σκέλος 3). Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η PFS και η OS για το Tremelimumab AstraZeneca + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (Σκέλος 1) και τη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μόνο (Σκέλος 3). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR). Η PFS, το ORR και η DoR εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας Τυφλοποιημένη Ανεξάρτητη Κεντρική Επιτροπή Αξιολόγησης (BICR) σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST) v1.1.

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

Η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS με Tremelimumab AstraZeneca + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (Σκέλος 1) έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα μόνο (Σκέλος 3). Το Tremelimumab AstraZeneca + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS έναντι της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα μόνο. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 4. Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη POSEIDON

	Σκέλος 1: Tremelimumab AstraZeneca+ δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (n=338)	Σκέλος 3: χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (n=337)
OS ^α		
Αριθμός των θανάτων (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Διάρκηση OS (μήνες) (95% CI)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
HR (95% CI) ^β	0,77 (0,650, 0,916)	
p-τιμή ^γ	0,00304	
PFS ^α		
Αριθμός των συμβάντων (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Διάρκηση PFS (μήνες) (95% CI)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
HR (95% CI) ^β	0,72 (0,600, 0,860)	
p-value ^ε	0,00034	
ORR n (%) ^{δ,ε}	130 (38,8)	81 (24,4)
Πλήρης Ανταπόκριση n (%)	2 (0,6)	0
Μερική Ανταπόκριση n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Διάρκηση DoR (μήνες) (95% CI) ^{δ,ε}	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

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

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

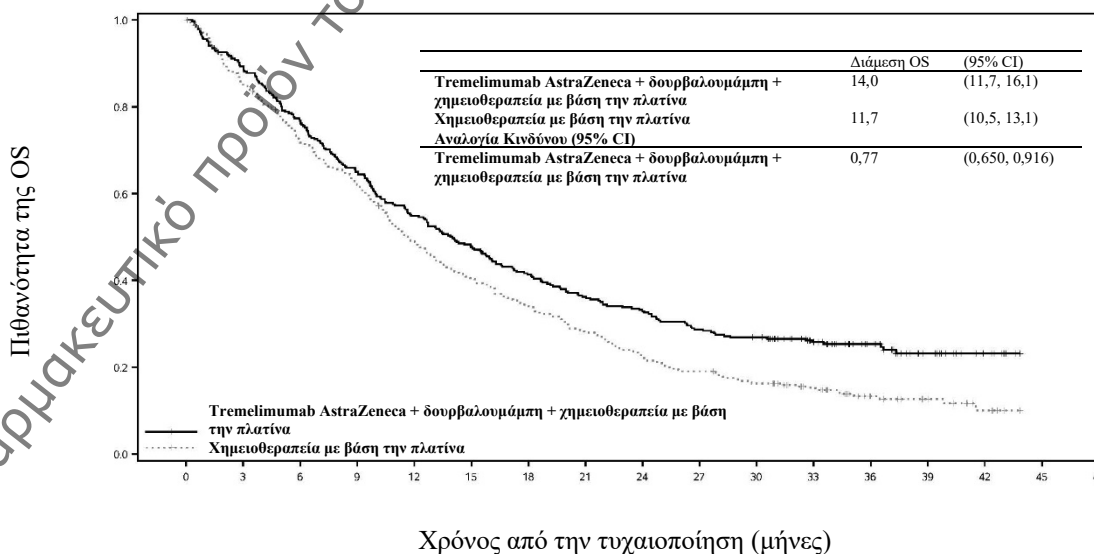
^γ αμφίπλευρη p-τιμή με βάση δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης στρωματοποιημένη κατά PD-L1, ιστολογία και στάδιο της νόσου.

^δ Επιβεβαιωμένη Αντικειμενική Ανταπόκριση.

^ε Εκ των υστέρων ανάλυση.

NR=Δεν Επιτεύχθηκε, CI=Διάστημα Εμπιστοσύνης

Εικόνα 1. Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης (OS)



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο
Μήνας

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

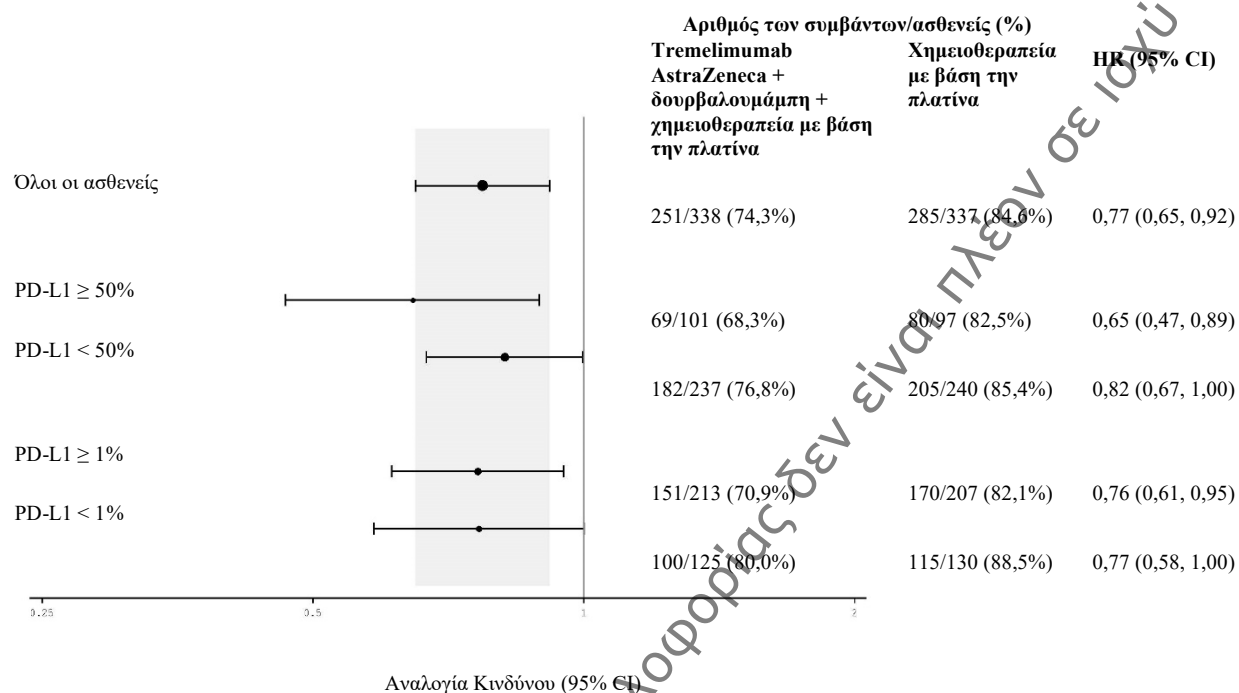
Εικόνα 2. Καμπύλη Kaplan-Meier της Ελεύθερης Εξέλιξης της Νόσου Επιβίωσης PFS



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο									
Μήνας	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Η Εικόνα 3 συνοψίζει τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της OS με βάση την έκφραση του PD-L1 του όγκου σε αναλύσεις προκαθορισμένης υποομάδας.

Εικόνα 3. Δενδρόγραμμα της Συνολικής Επιβίωσης OS ανά επίπεδο έκφρασης του PD-L1 για το Tremelimumab AstraZeneca + δουρβαλουμάμπη + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα



Πληθυσμός ηλικιωμένων

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Tremelimumab AstraZeneca σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία των κακοήθων νεοπλασμάτων (εκτός από όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος, νεοπλάσματα του αιμοποιητικού και του λεμφοειδούς ιστού). Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Η φαρμακοκινητική της τρεμελιμουμάμπης μελετήθηκε σε ασθενείς με δόσεις που κυμαίνονταν από 75 mg έως 750 mg (ή 10 mg/kg) που χορηγήθηκαν ενδοφλέβια μια φορά κάθε 4 ή 12 εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Η PK έκθεση αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση (γραμμική PK) σε δόσεις ≥ 75 mg. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε σε περίπου 12 εβδομάδες. Με βάση τη PK ανάλυση πληθυσμού που περιλάμβανε 1.605 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με τρεμελιμουμάμπη ή σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη με ή χωρίς χημειοθεραπεία στο εύρος δόσης ≥ 75 mg (ή 1 mg/kg) κάθε 3 ή 4 εβδομάδες, ο γεωμετρικός μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{ss})

ήταν 6,33 l. Η κάθαρση (CL) της τρεμελιμουμάμπης μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία με αποτέλεσμα μια γεωμετρική μέση κάθαρση σε σταθεροποιημένη κατάσταση (CL_{ss}) 0,309 l/ημέρα, η μείωση στην CL_{ss} δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική. Ο γεωμετρικός μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 14,2 ημέρες. Οι πρωταρχικές οδοί αποβολής της τρεμελιμουμάμπης είναι ο καταβολισμός πρωτεϊνών μέσω δικτυοενδοθηλιακού συστήματος ή διαμεσολαβούμενης από τον στόχο εναπόθεσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία, γένος, φυλή

Η ηλικία (22-97 ετών), το σωματικό βάρος (34-149 kg), το φύλο, η θετική κατάσταση αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA), τα επίπεδα αλβουμίνης, τα επίπεδα LDH, τα επίπεδα κρεατινίνης, ο τύπος του όγκου, η φυλή ή η κατάσταση κατά ECOG/ΠΟΥ δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη PK της τρεμελιμουμάμπης.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη $\leq$ ULN και AST $>$ ULN ή χολερυθρίνη $>$ 1,0 έως 1,5 $\times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη PK της τρεμελιμουμάμπης. Η επίδραση της μέτριας (χολερυθρίνη $>$ 1,5 έως 3 $\times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ή της σοβαρής (χολερυθρίνη $>$ 3 $\times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ηπατικής δυσλειτουργίας στη PK της τρεμελιμουμάμπης δεν είναι γνωστή, η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης δεν μπορεί να προσδιοριστεί. Ωστόσο, καθώς η κάθαρση των IgG μονοκλωνικών αντισωμάτων δεν γίνεται πρωτίστως μέσω ηπατικών οδών, η μεταβολή στην ηπατική λειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στην τρεμελιμουμάμπη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογία σε ζώα

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

Μια δόσο-εξαρτώμενη αύξηση στην επίπτωση και τη σοβαρότητα της διήθησης μονοπύρηνων κυττάρων με ή χωρίς φλεγμονή μονοπύρηνων κυττάρων παρατηρήθηκε στον σιελογόνο αδένα, το πάγκρεας (ακτινωτά κύτταρα), τον θυρεοειδή, τον παραθυρεοειδή, τα επινεφρίδια, την καρδιά, τον οισοφάγο, τη γλώσσα, την περιπυλαία περιοχή του ήπατος, τους σκελετικούς μύες, τον προστάτη, τη μήτρα, την υπόφυση, τον οφθαλμό (επιπεφυκότας, εξωοφθαλμικοί μύες) και το χοριοειδές πλέγμα του εγκεφάλου. Δεν βρέθηκε NOAEL σε αυτή τη μελέτη με ζώα που έλαβαν θεραπεία με τη χαμηλότερη δόση των 5 mg/kg/εβδομάδα που έχριζαν υποστηρικτικής φροντίδας. Αυτή η δόση παρείχε ένα

περιθώριο ασφαλείας με βάση την έκθεση 3 της κλινικής σχετικής έκθεσης (λαμβάνοντας υπόψη τη διαφορά ειδών στην ισχύ).

Καρκινογένεση και μεταλλαξιогένεση

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

Αναπαραγωγική τοξικολογία

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη

Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική

Τρεχαλόζη διυδρική

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας διυδρικό

Πολυσορβικό 80

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

4 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα

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

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

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

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1,25 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο των 2 ml από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα εισχώρησης και μια μωβ αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου που περιέχει 25 mg τρεμελιμουμάμπη. Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου.

15 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο των 20 ml από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα εισχώρησης και μια σκούρα μπλε αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου που περιέχει 300 mg τρεμελιμουμάμπη. Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία του διαλύματος

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

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

Χορήγηση

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

Απόρριψη

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1712/001 25 mg φιαλίδιο
EU/1/22/1712/002 300 mg φιαλίδιο

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Η

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΤΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικής δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Σουηδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο ΚΑΚ θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Tremelimumab AstraZeneca σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ θα συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Το επιπρόσθετο μέτρο ελαχιστοποίησης κινδύνου αποσκοπεί στην αύξηση της ενημέρωσης και στην παροχή πληροφοριών σχετικά με τα συμπτώματα των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το Tremelimumab AstraZeneca, όλοι οι ιατροί που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το Tremelimumab AstraZeneca έχουν πρόσβαση/τους παρέχονται τα ακόλουθα για να τα παρέχουν στους ασθενείς τους:

- Κάρτα ασθενούς

Τα βασικά μηνύματα της Κάρτας Ασθενούς περιλαμβάνουν:

- Μια προειδοποίηση ότι ενδέχεται να εμφανιστούν ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (με απλούς όρους) και ότι μπορεί να είναι σοβαρές
- Μια περιγραφή των συμπτωμάτων των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
- Μια υπενθύμιση για επικοινωνία με έναν επαγγελματία υγείας αμέσως με σκοπό τη συζήτηση σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα
- Χώρος για τα στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου
- Μια υπενθύμιση για τη μεταφορά της κάρτας ανά πάσα στιγμή.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τρεμελιμουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg τρεμελιμουμάμπης.
Ένα φιαλίδιο με 1,25 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg τρεμελιμουμάμπης.
Ένα φιαλίδιο με 15 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 300 mg τρεμελιμουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, τρεχαλόζη διυδρική, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό
δινάτριο άλας διυδρικό, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

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

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1712/001 25 mg φιαλίδιο
EU/1/22/1712/002 300 mg φιαλίδιο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
τρεμελιμουμάμπη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ'ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

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

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

AstraZeneca

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τρεμελιμουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tremelimumab AstraZeneca και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Tremelimumab AstraZeneca
3. Πώς σας χορηγείται το Tremelimumab AstraZeneca
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tremelimumab AstraZeneca
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tremelimumab AstraZeneca και ποια είναι η χρήση του

Το Tremelimumab AstraZeneca είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο. Περιέχει τη δραστική ουσία τρεμελιμουμάμπη, η οποία είναι ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται *μονοκλωνικό αντίσωμα*. Αυτό το φάρμακο έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει μια συγκεκριμένη ουσία στόχο στον οργανισμό. Το Tremelimumab AstraZeneca δρα βοηθώντας το ανοσοποιητικό σύστημα σας να καταπολεμήσει τον καρκίνο σας.

Το Tremelimumab AstraZeneca χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου του πνεύμονα (προχωρημένος μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα) σε ενήλικες. Θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα (δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία).

Καθώς το Tremelimumab AstraZeneca θα χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης για αυτά τα άλλα φάρμακα. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς δρα το Tremelimumab AstraZeneca ή γιατί σας συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Tremelimumab AstraZeneca

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Tremelimumab AstraZeneca

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τρεμελιμουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε αμφιβολίες.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Tremelimumab AstraZeneca εάν:

- έχετε μια αυτοάνοση νόσο (μια πάθηση όπου το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος επιτίθεται στα δικά του κύτταρα),
- είχατε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου,
- έχετε προβλήματα με τους πνεύμονες ή προβλήματα με την αναπνοή,
- έχετε προβλήματα στο ήπαρ.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Tremelimumab AstraZeneca εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς.

Όταν σας χορηγηθεί το Tremelimumab AstraZeneca, μπορεί να έχετε ορισμένες **σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει άλλα φάρμακα που εμποδίζουν την εμφάνιση πιο σοβαρών επιπλοκών και βοηθούν στη μείωση των συμπτωμάτων σας. Ο γιατρός σας μπορεί να καθυστερήσει την επόμενη δόση του Tremelimumab AstraZeneca ή να διακόψει τη θεραπεία σας με το Tremelimumab AstraZeneca. **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως** εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- νέος ή επιδεινούμενος βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, πόνος στο στήθος (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής των **πνευμόνων**)
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή έμετος, αίσθημα λιγότερης πείνας, πόνος στη δεξιά πλευρά του στομάχου σας, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, υπνηλία, σκούρα ούρα ή αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα από το κανονικό μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του **ήπατος**)
- διάρροια ή περισσότερες κενώσεις από το συνηθισμένο, κόπρανα που είναι μαύρα, στο χρώμα της πίσσας ή κολλώδη με αίμα ή βλέννα, έντονος πόνος ή ευαισθησία στο στομάχι (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του **εντέρου** ή μιας τρύπας στο έντερο)
- γρήγορος καρδιακός ρυθμός, υπερβολική κόπωση, αύξηση βάρους ή απώλεια βάρους, ζάλη ή λιποθυμία, τριχόπτωση, αίσθημα κρύου, δυσκοιλιότητα, πονοκέφαλοι που δεν υποχωρούν ή ασυνήθιστοι πονοκέφαλοι (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής των **αδένων**, ιδιαίτερα του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων, της υπόφυσης ή του παγκρέατος)
- αίσθημα μεγαλύτερης πείνας ή δίψας από το συνηθισμένο, ούρηση πιο συχνά από το συνηθισμένο, υψηλό σάκχαρο στο αίμα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια διαφορετική οσμή από τα ούρα ή τον ιδρώτα σας (μπορεί να είναι σημεία **διαβήτη**)
- μείωση της ποσότητας ούρων που παράγετε (μπορεί να είναι σημείο φλεγμονής των **νεφρών**)
- εξάνθημα, φαγούρα, φλύκταινες στο δέρμα ή έλκη στο στόμα ή σε άλλες υγρές επιφάνειες (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του **δέρματος**)
- πόνος στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή, ακανόνιστος καρδιακός παλμός (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του **καρδιακού μυ**)
- μυϊκός πόνος ή αδυναμία ή ταχεία κόπωση των μυών (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής ή άλλων προβλημάτων στους **μυς**)
- ρίγη ή τρεμούλο, φαγούρα ή εξάνθημα, έξαψη, δύσπνοια ή συριγμός, ζάλη ή πυρετός (μπορεί να είναι σημεία **αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση**)
- επιληπτικές κρίσεις, αυχενική δυσκαμψία, πονοκέφαλος, πυρετός, ρίγη, έμετος, ευαισθησία των ματιών στο φως, σύγχυση και υπνηλία (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του **εγκεφάλου** ή της μεμβράνης γύρω από τον εγκέφαλο και τον **νωτιαίο μυελό**)
- πόνος, αδυναμία και παράλυση στις παλάμες, τα πόδια ή τα χέρια (μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής των **νεύρων**, σύνδρομο Guillain-Barré)
- αιμορραγία (από τη μύτη ή τα ούρα) και/ή μώλωπες (μπορεί να είναι σημεία **χαμηλών αιμοπεταλίων στο αίμα**)

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που αναφέρονται παραπάνω.

Παιδιά και έφηβοι

Το Tremelimumab AstraZeneca δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Tremelimumab AstraZeneca

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φυτικά φάρμακα και φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή.

Κύηση και γονιμότητα

Αυτό το φάρμακο **δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης**. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη, ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Tremelimumab AstraZeneca και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση σας.

Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό εάν το Tremelimumab AstraZeneca περνά στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Μπορεί να σας δοθεί η συμβουλή να μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tremelimumab AstraZeneca δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, εάν έχετε ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν την ικανότητά σας να συγκεντρώνεστε και να αντιδράτε, πρέπει να είστε προσεκτικοί όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Tremelimumab AstraZeneca έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο

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

3. Πώς σας χορηγείται το Tremelimumab AstraZeneca

Το Tremelimumab AstraZeneca θα σας χορηγηθεί σε νοσοκομείο ή σε κλινική υπό την επίβλεψη ενός έμπειρου γιατρού.

Χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία.

Η συνιστώμενη δόση:

- Εάν ζυγίζετε 34 kg ή περισσότερο η δόση είναι 75 mg κάθε 3 εβδομάδες
- Εάν ζυγίζετε λιγότερο από 34 kg, η δόση θα είναι 1 mg ανά kg σωματικού βάρους σας κάθε 3 εβδομάδες

Ο γιατρός σας θα σας δώσει το Tremelimumab AstraZeneca με ενστάλαξη στη φλέβα σας (έγχυση) για περίπου 1 ώρα.

Συνήθως θα παίρνετε συνολικά 5 δόσεις Tremelimumab AstraZeneca. Οι πρώτες 4 δόσεις χορηγούνται την εβδομάδα 1, 4, 7 και 10. Η πέμπτη δόση συνήθως χορηγείται 6 εβδομάδες αργότερα, την εβδομάδα 16. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες ακριβώς θεραπείες χρειάζεστε.

Όταν το Tremelimumab AstraZeneca χορηγείται σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία, θα σας χορηγηθεί Tremelimumab AstraZeneca πρώτα, μετά δουρβαλουμάμπη και μετά χημειοθεραπεία.

Εάν χάσετε μια επίσκεψη για τη λήψη του Tremelimumab AstraZeneca

Είναι πολύ σημαντικό να μην παραλείψετε κάποια δόση αυτού του φαρμάκου. Εάν χάσετε μια επίσκεψη, **καλέστε αμέσως τον γιατρό σας** για να επαναπρογραμματίσετε τη συνεδρία σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη θεραπεία σας, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όταν πάρετε το Tremelimumab AstraZeneca, μπορεί να έχετε ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. **Βλέπε παράγραφο 2** για μια λεπτομερή καταγραφή αυτών.

Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας, εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινική μελέτη με ασθενείς που λάμβαναν Tremelimumab AstraZeneca σε συνδυασμό με δουρβαλουμάμπη και χημειοθεραπεία:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- λοίμωξη του πνεύμονα (πνευμονία)
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων
- υπολειπургικός θυρεοειδής αδένας που μπορεί να προκαλέσει κούραση ή αύξηση σωματικού βάρους
- μειωμένη όρεξη
- βήχας
- ναυτία
- διάρροια
- έμετος
- δυσκοιλιότητα
- μη φυσιολογικές ηπατικές δοκιμασίες (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη)
- απώλεια μαλλιών
- δερματικό εξάνθημα
- φαγούρα
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- αίσθημα κούρασης ή αδυναμίας
- πυρετός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- ασθένεια που μοιάζει με γρίπη
- μυκητιασική λοίμωξη στο στόμα
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων με σημεία πυρετού
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων (πανκυτταροπενία)
- υπερδραστικός θυρεοειδής αδένας που μπορεί να προκαλέσει γρήγορο καρδιακό ρυθμό ή απώλεια βάρους
- μειωμένα επίπεδα ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια που μπορεί να προκαλέσουν κούραση
- υπολειπургία της υπόφυσης, φλεγμονή της υπόφυσης
- φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένα (θυρεοειδίτιδα)
- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- βραχνή φωνή (δυσφωνία)
- φλεγμονή του στόματος ή των χειλιών
- μη φυσιολογικές δοκιμασίες του παγκρέατος
- πόνος στο στομάχι
- φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα)

- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- φλεγμονή του ήπατος που μπορεί να προκαλέσει ναυτία ή αίσθημα λιγότερης πείνας (ηπατίτιδα)
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- μη φυσιολογικές δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη αίματος αυξημένη)
- επώδυνη ούρηση (δυσουρία)
- οίδημα των ποδιών (περιφερικό οίδημα)
- αντίδραση στην έγχυση του φαρμάκου που μπορεί να προκαλέσει πυρετό ή έξαψη

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- λοιμώξεις οδόντων και μαλακών μοριών στο στόμα
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων με σημεία εκτεταμένης αιμορραγίας και μώλωπες (άνοση θρομβοπενία)
- άποιος διαβήτης
- σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
- φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα)
- φλεγμονή της καρδιάς (μυοκαρδίτιδα)
- ουλές του πνευμονικού ιστού
- φουσκάλες του δέρματος
- νυκτερινοί ιδρώτες
- φλεγμονή του δέρματος
- φλεγμονή του μυός (μυοσίτιδα)
- φλεγμονή των μυών και των αγγείων
- φλεγμονή των νεφρών (νεφρίτιδα) που μπορεί να μειώσει την ποσότητα των ούρων σας
- Φλεγμονή της ουροδόχου κύστης (κυστίτιδα). Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν συχνή και/ή επώδυνη ούρηση, επιτακτική ούρηση, αιματουρία, άλγος ή πίεση στην κάτω κοιλιακή χώρα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- μια κατάσταση κατά την οποία οι μύες γίνονται αδύναμοι και υπάρχει ταχεία κόπωση των μυών (myasthenia gravis)
- φλεγμονή των νεύρων (σύνδρομο Guillain Barre)
- φλεγμονή της μεμβράνης γύρω από τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (μηνιγγίτιδα)
- τρύπα στο έντερο (διάτρηση του εντέρου)

Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tremelimumab AstraZeneca

Το Tremelimumab AstraZeneca θα σας χορηγηθεί σε νοσοκομείο ή κλινική και ο επαγγελματίας υγείας θα είναι υπεύθυνος για τη φύλαξή του.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην το χρησιμοποιείτε εάν το φάρμακο είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει ορατά σωματίδια.

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν του διαλύματος έγχυσης για επόμενη χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tremelimumab AstraZeneca

Η δραστική ουσία είναι η τρεμελιμουμάμπη.

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

Κάθε φιαλίδιο περιέχει είτε 300 mg τρεμελιμουμάμπης σε 15 ml πυκνού διαλύματος ή 25 mg τρεμελιμουμάμπης σε 1,25 ml πυκνού διαλύματος.

Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, τρεχαλόζη διυδρική, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας διυδρικό (βλ. παράγραφο 2 «Το Tremelimumab AstraZeneca έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο»), πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Tremelimumab AstraZeneca και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tremelimumab AstraZeneca πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα) είναι ένα στείρο, ελεύθερο συντηρητικών, διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, ελεύθερο από ορατά σωματίδια.

Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν είτε 1 γυάλινο φιαλίδιο των 1,25 ml πυκνού διαλύματος είτε 1 γυάλινο φιαλίδιο των 15 ml πυκνού διαλύματος. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Σουηδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προετοιμασία και χορήγηση της έγχυσης

- Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, ελεύθερο από ορατά σωματίδια. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή παρατηρούνται ορατά σωματίδια.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο πυκνού διαλύματος από το(α) φιαλίδιο(α) και μεταφέρετε τον εντός ενός σάκου ενδοφλέβιας χορήγησης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα, ή γλυκόζη 50 mg/ml (5%) ενέσιμο διάλυμα, για να προετοιμάσετε ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση που κυμαίνεται μεταξύ 0,1 έως 10 mg/ml. Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή.
- Χρησιμοποιήστε το φαρμακευτικό προϊόν αμέσως αφού αραιωθεί. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο συνολικός χρόνος από τη διάτρηση του φιαλιδίου έως την έναρξη της χορήγησης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C ή τις 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C). Σε περίπτωση ψύξης, οι ενδοφλέβιοι σάκοι πρέπει να αφήνονται να φθάσουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Χορηγήστε το διάλυμα έγχυσης ενδοφλέβια σε διάστημα 1 ώρας χρησιμοποιώντας ένα εν-σειρά (in-line) στείρο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο 0,2 ή 0,22 µm.
- Μη συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Το Tremelimumab AstraZeneca είναι εφάπαξ δόση. Απορρίψτε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν που έχει παραμείνει στο φιαλίδιο.

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