ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de tremelimumab.
Un vial de 1,25 ml de concentrado contiene 25 mg de tremelimumab.
Un vial de 15 ml de concentrado contiene 300 mg de tremelimumab.

Tremelimumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G2 (IgG2a) contra el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) producido en células de mieloma murino mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla, exenta o prácticamente exenta de partículas visibles. La solución tiene un pH de aproximadamente 5,5 y una osmolalidad de aproximadamente 285 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tremelimumab AstraZeneca en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o mutaciones ALK positivas.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Tremelimumab AstraZeneca lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología

La dosis recomendada de Tremelimumab AstraZeneca se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis recomendada de Tremelimumab AstraZeneca

Indicación	Dosis de Tremelimumab AstraZeneca recomendada	Duración del tratamiento
CPNM metastásico	Durante la quimioterapia basada en platino: 75 mg[a] en combinación con durvalumab 1 500 mg[b] y quimioterapia basada en	Hasta un máximo de 5 dosis. Los pacientes pueden recibir menos de cinco dosis de Tremelimumab AstraZeneca en

Medicamento con autorización anulada

	platino[c] cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos (12 semanas). <u>Después de la quimioterapia basada en platino:</u> Durvalumab 1 500 mg[c] cada 4 semanas y terapia de mantenimiento con pemetrexed en función de la histología[c,d] cada 4 semanas. Se debe administrar una quinta dosis de Tremelimumab AstraZeneca 75 mg[e,f] en la semana 16 junto con la sexta dosis de durvalumab	combinación con durvalumab 1 500 mg y quimioterapia basada en platino si se produce progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

[a] Para Tremelimumab AstraZeneca, los pacientes con CPNM metastásico con un peso corporal de 34 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a 1 mg/kg de Tremelimumab AstraZeneca hasta que el peso aumente a más de 34 kg. Para durvalumab, los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a 20 mg/kg de durvalumab, hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

[b] Cuando Tremelimumab AstraZeneca se administre en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, consulte la información sobre la posología en la Ficha Técnica de durvalumab.

[c] Cuando Tremelimumab AstraZeneca se administre en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, consulte la información sobre la posología en la Ficha Técnica de nab-paclitaxel, gemcitabina, pemetrexed y carboplatino o cisplatino.

[d] Se considerará la administración de mantenimiento con pemetrexed en pacientes con tumores no escamosos que hayan recibido tratamiento con pemetrexed y carboplatino/cisplatino durante la fase de quimioterapia basada en platino.

[e] En caso de retraso(s) de la dosis, podrá administrarse una quinta dosis de Tremelimumab AstraZeneca después de la semana 16, junto con durvalumab.

[f] Si los pacientes reciben menos de 4 ciclos de quimioterapia basada en platino, los demás ciclos de Tremelimumab AstraZeneca (hasta un total de 5) se deben administrar durante la fase posterior a la quimioterapia con derivados del platino.

No se recomienda aumentar o reducir la dosis de Tremelimumab AstraZeneca en combinación con durvalumab. Puede ser necesario aplazar la dosis o suspender el tratamiento en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales; ver Tabla 2.

Las directrices para el tratamiento de las reacciones adversas inmunomediadas se describen en la Tabla 2 (ver sección 4.4). Consulte también la Ficha Técnica de durvalumab.

Tabla 2. Modificaciones del tratamiento y recomendaciones para el manejo relativas a Tremelimumab AstraZeneca en combinación con durvalumab

Reacciones adversas	**Gravedad[a]**	**Modificación del tratamiento**	**Tratamiento con corticosteroides salvo que se especifique lo contrario[b]**
Neumonitis inmunomediada/enfermedad pulmonar intersticial	Grado 2	Suspender temporalmente[c]	Empezar con 1 - 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente y después reducir gradualmente la dosis
	Grado 3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento	

Medicamento con autorización anulada

Reacciones adversas	Gravedad[a]	Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides salvo que se especifique lo contrario[b]
Hepatitis inmunomediada	ALT o AST > 3 a ≤ 5 veces el LSN o bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3 veces el LSN	Suspender temporalmente[c]	Empezar con 1 - 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente y después reducir gradualmente la dosis
	ALT o AST > 5 a ≤ 10 veces el LSN	Suspender temporalmente durvalumab y suspender definitivamente Tremelimumab AstraZeneca	
	ALT o AST > 3 veces el LSN y bilirrubina total > 2 veces el LSN concurrentes[d]	Suspender definitivamente el tratamiento	
	ALT o AST > 10 veces el LSN o bilirrubina total > 3 veces el LSN		
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2	Suspender temporalmente[c]	Empezar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente y después reducir gradualmente la dosis
	Grado 3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento	
Perforación intestinal	CUALQUIER grado	Suspender definitivamente el tratamiento	Consultar a un cirujano inmediatamente si se sospecha una perforación intestinal
Hipertiroidismo y tiroiditis inmunomediados	Grado 2 - 4	Suspender temporalmente hasta que se estabilice clínicamente	Tratamiento sintomático, ver sección 4.8
Hipotiroidismo inmunomediado	Grado 2 - 4	Sin cambios	Iniciar reposición de hormonas tiroideas cuando esté clínicamente indicado
Insuficiencia suprarrenal o hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediados	Grado 2 - 4	Suspender temporalmente hasta que se estabilice clínicamente	Empezar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente y después reducir gradualmente la dosis y administrar hormonoterapia

Medicamento con autorización anulada

Reacciones adversas	Gravedad[a]	Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides salvo que se especifique lo contrario[b]
			sustitutiva cuando esté clínicamente indicado
Diabetes mellitus de tipo 1 inmunomediada	Grado 2 - 4	Sin cambios	Empezar tratamiento con insulina cuando esté clínicamente indicado
Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1,5 a 3 veces (LSN o valor basal)	Suspender temporalmente[c]	Empezar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente y después reducir gradualmente la dosis
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 veces el valor basal o > 3 a 6 veces el LSN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 veces el LSN	Suspender definitivamente el tratamiento	
Erupción cutánea o dermatitis inmunomediada (incluido penfigoide)	Grado 2 durante más de 1 semana	Suspender temporalmente[c]	Empezar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente y después reducir gradualmente la dosis
	Grado 3		
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2 - 4	Suspender definitivamente el tratamiento	Empezar con 2-4 mg/kg/día de prednisona o equivalente y después reducir gradualmente la dosis[e]
Miositis/polimiositis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender temporalmente[c,f]	Empezar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente y después reducir gradualmente la dosis
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento	
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o 2	Interrumpir la perfusión o reducir su velocidad	Se puede considerar premedicación como profilaxis de reacciones a la perfusión posteriores
	Grado 3 o 4	Suspender definitivamente el tratamiento	Las reacciones relacionadas con la perfusión graves se tratarán según las normas del centro, las guías de práctica clínica apropiadas y/o

Medicamento con autorización anulada

Reacciones adversas	Gravedad[a]	Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides salvo que se especifique lo contrario[b]
			las directrices de las sociedades
Infección	Grado 3 o 4	Suspender temporalmente hasta que se estabilice clínicamente	
Miastenia grave inmunomediada	Grado 2 - 4	Suspender definitivamente el tratamiento	Empezar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente y después reducir gradualmente la dosis
Encefalitis inmunomediada	Grado 2 - 4	Suspender definitivamente el tratamiento	Empezar con 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente y después reducir gradualmente la dosis
Otras reacciones adversas inmunomediadas[g]	Grado 2 o 3	Suspender temporalmente[c]	Empezar con 1 - 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente y después reducir gradualmente la dosis
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento	
Reacciones adversas no inmunomediadas	Grados 2 y 3	Suspender temporalmente hasta un Grado ≤ 1 o el regreso a la situación basal	
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento[h]	

[a] Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad. VB: valor basal.

[b] Tras la mejoría a un Grado ≤ 1, se debe empezar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes. Se considerará el aumento de la dosis de corticosteroides y/o el uso de inmunosupresores sistémicos adicionales si hay empeoramiento o no hay mejoría.

[c] Cuando se suspenda temporalmente, Tremelimumab AstraZeneca y/o durvalumab se podrán reanudar en un periodo de 12 semanas si las reacciones adversas han mejorado a un Grado ≤ 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día. Tremelimumab AstraZeneca y durvalumab se deben suspender definitivamente en caso de reacciones adversas recurrentes de Grado 3, cuando proceda.

[d] Para pacientes con causa alternativa, siga las recomendaciones para AST o ALT elevadas sin aumentos de bilirrubina concurrentes.

[e] Si no hay mejoría en 2 a 3 días a pesar de los corticosteroides, iniciar inmediatamente tratamiento inmunosupresor adicional. Tras la resolución (Grado < 1), se debe empezar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes.

[f] Suspender definitivamente el tratamiento con Tremelimumab AstraZeneca y durvalumab si la reacción adversa no se resuelve a un Grado ≤ 1 en 30 días o si hay signos de insuficiencia respiratoria.

[g] Incluye trombocitopenia inmunitaria y pancreatitis.

Medicamento con autorización anulada

[h] Con la excepción de las anomalías analíticas de Grado 4, en cuyo caso la decisión de suspender el tratamiento debe basarse en los signos y síntomas clínicos asociados y en el criterio clínico.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras etiologías.

Poblaciones especiales

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tremelimumab AstraZeneca en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2). Los datos de pacientes de 75 años o más son limitados.

Insuficiencia renal
No se recomienda ajustar la dosis de Tremelimumab AstraZeneca en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.
No hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia renal grave para hacer recomendaciones posológicas (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
Los datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave son limitados. Debido a que los procesos hepáticos intervienen muy poco en la depuración de tremelimumab, no se recomienda ajustar la dosis de Tremelimumab AstraZeneca en los pacientes con insuficiencia hepática, ya que no cabe esperar diferencias en la exposición (ver sección 5.2).

Forma de administración

Tremelimumab AstraZeneca es para uso intravenoso, se administra en perfusión intravenosa después de la dilución, durante 1 hora.

Cuando Tremelimumab AstraZeneca se administra en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, Tremelimumab AstraZeneca se administra en primer lugar, seguido de durvalumab y después la quimioterapia basada en platino el día del tratamiento.

Cuando se administra una quinta dosis de Tremelimumab AstraZeneca en combinación con durvalumab y terapia de mantenimiento con pemetrexed en la semana 16, Tremelimumab AstraZeneca se administra en primer lugar, seguido de durvalumab y luego la terapia de mantenimiento con pemetrexed el día del tratamiento.

Tremelimumab AstraZeneca, durvalumab y la quimioterapia basada en platino se administran en infusiones intravenosas distintas. Tremelimumab AstraZeneca y durvalumab se administran durante 1 hora cada uno. En cuanto a la quimioterapia basada en platino, consulte la información sobre la administración en su Ficha Técnica. En lo que respecta a la terapia de mantenimiento con pemetrexed, consulte la información sobre la administración en su Ficha Técnica. Se deben utilizar bolsas de perfusión y filtros distintos para cada perfusión.

Durante el ciclo 1, Tremelimumab AstraZeneca irá seguido de durvalumab aproximadamente 1 hora (2 horas como máximo) después del final de la perfusión de Tremelimumab AstraZeneca. La perfusión de la quimioterapia basada en platino debe comenzar aproximadamente 1 hora (2 horas como máximo) después del final de la perfusión de durvalumab. Si no hay problemas clínicamente significativos durante el ciclo 1, los ciclos posteriores de durvalumab se pueden administrar inmediatamente después de Tremelimumab AstraZeneca, a criterio del médico, y el período entre el final de la perfusión de durvalumab y el comienzo de la quimioterapia se puede reducir a 30 minutos.

Medicamento con autorización anulada

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Neumonitis inmunomediada

Se ha producido neumonitis inmunomediada o enfermedad pulmonar intersticial, definida como la necesidad de utilizar corticosteroides sistémicos y la ausencia de una etiología alternativa clara, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos y síntomas de neumonitis. La sospecha de neumonitis se debe confirmar con imágenes radiográficas, descartando otras etiologías infecciosas y relacionadas con la enfermedad, y se debe tratar como se recomienda en la sección 4.2.

Hepatitis inmunomediada

Se ha producido hepatitis inmunomediada, definida como la necesidad de utilizar corticosteroides sistémicos y la ausencia de una etiología alternativa clara, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia, y cuando esté indicado en función de la evaluación clínica. La hepatitis inmunomediada se debe tratar del modo recomendado en la sección 4.2.

Colitis inmunomediada

Se ha producido colitis o diarrea inmunomediada, definida como la necesidad de utilizar corticosteroides sistémicos y la ausencia de una etiología alternativa clara, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se notificó perforación intestinal y perforación del intestino grueso en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis/diarrea y perforación intestinal y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis inmunomediados

Se han producido hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis inmunomediados en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia, y puede aparecer hipotiroidismo después de hipertiroidismo (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar anomalías en las pruebas de la función tiroidea antes de empezar el tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y cuando esté indicado en función de la evaluación clínica. El hipotiroidismo, el hipertiroidismo y la tiroiditis inmunomediados se deben tratar del modo recomendado en la sección 4.2.

Medicamento con autorización anulada

Insuficiencia suprarrenal inmunomediada

Se ha producido insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de insuficiencia suprarrenal. En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, los pacientes se deben tratar como se recomienda en la sección 4.2.

Diabetes mellitus de tipo 1 inmunomediada

Se ha producido diabetes mellitus de tipo 1 inmunomediada, que puede manifestarse primero como cetoacidosis diabética que puede ser mortal si no se detecta temprano, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de diabetes mellitus de tipo 1. En caso de diabetes mellitus de tipo 1 sintomática, los pacientes se deben tratar como se recomienda en la sección 4.2.

Hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado

Se ha producido hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediados en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de hipofisitis o hipopituitarismo. En caso de hipofisitis o hipopituitarismo sintomáticos, los pacientes se deben tratar como se recomienda en la sección 4.2.

Nefritis inmunomediada

Se ha producido nefritis inmunomediada, definida como la necesidad de utilizar corticosteroides sistémicos y la ausencia de una etiología alternativa clara, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar anomalías en las pruebas de la función renal antes de empezar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento, y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2.

Erupción cutánea inmunomediada

Se ha producido erupción cutánea o dermatitis (incluido penfigoide) inmunomediada, definida como la necesidad de utilizar corticosteroides sistémicos y la ausencia de una etiología alternativa clara, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con inhibidores de PD-1. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de erupción cutánea o dermatitis y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2.

Miocarditis inmunomediada

Se ha producido miocarditis inmunomediada, que puede ser mortal, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis inmunomediada y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2.

Pancreatitis inmunomediada

Se ha producido pancreatitis inmunomediada en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis inmunomediada y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2.

Medicamento con autorización anulada

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de tremelimumab en combinación con durvalumab, se pueden producir otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Se han observado las siguientes reacciones adversas inmunomediadas en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab: miastenia grave, miositis, polimiositis, meningitis, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia inmune y cistitis no infecciosa. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión. Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión graves en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia (ver sección 4.8). Las reacciones relacionadas con la perfusión se deben tratar como se recomienda en la sección 4.2.

Precaución específica de la enfermedad

CPNM metastásico

Los datos disponibles en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino son limitados (ver sección 4.8 y sección 5.1). Se recomienda hacer una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo potencial de este tratamiento de forma individual.

Pacientes excluidos de los ensayos clínicos

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con enfermedad autoinmunitaria confirmada activa o previa; metástasis cerebrales activas o no tratadas; antecedentes de inmunodeficiencia; administración de inmunosupresión sistémica en los 14 días previos al comienzo del tratamiento con tremelimumab o durvalumab, excepto las dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos (≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente); enfermedad intercurrente no controlada; tuberculosis activa o infección por la hepatitis B o C o por el VIH o pacientes que recibieron una vacuna atenuada en los 30 días anteriores o posteriores al inicio de tremelimumab o durvalumab. En ausencia de datos, tremelimumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de una cuidadosa consideración del beneficio/riesgo potencial de forma individual.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de empezar el tratamiento con tremelimumab, excepto dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos (≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente), debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de tremelimumab. Sin embargo, se pueden utilizar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de empezar la administración de tremelimumab para tratar las reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.4).

No se han realizado estudios farmacocinéticos (PK) formales de interacción farmacológica con tremelimumab. Dado que las vías de eliminación principales de tremelimumab son el catabolismo de proteínas a través del sistema reticuloendotelial o la disposición mediada por el objetivo, no se esperan interacciones farmacológicas metabólicas. La farmacocinética de las interacciones farmacológicas entre tremelimumab en combinación con durvalumab y la quimioterapia basada en platino se evaluaron en el ensayo POSEIDON y no mostró interacciones farmacológicas clínicamente

Medicamento con autorización anulada

significativas entre tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabina, pemetrexed, carboplatino o cisplatino en el tratamiento concomitante.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con tremelimumab y durante al menos 3 meses después de la última dosis de tremelimumab.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de tremelimumab en mujeres embarazadas. Debido a su mecanismo de acción, tremelimumab puede afectar al mantenimiento del embarazo y causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de tremelimumab a macacas cangrejeras gestantes durante el periodo de organogénesis no se asoció con toxicidad materna ni con ningún efecto en el mantenimiento del embarazo o el desarrollo embriofetal (ver sección 5.3). Se sabe que la IgG2 humana atraviesa la barrera placentaria. No se recomienda el uso de tremelimumab durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis.

Lactancia

No se dispone de información sobre la presencia de tremelimumab en la leche materna, sobre la absorción y los efectos en el lactante ni sobre los efectos en la producción de leche. La IgG2 humana se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas de tremelimumab en los lactantes, se recomienda a las mujeres en periodo de lactancia que no den el pecho durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos sobre los posibles efectos de tremelimumab en la fertilidad en seres humanos ni en animales. Sin embargo, se observó infiltración de células mononucleares en la próstata y el útero en estudios de toxicidad a dosis repetidas (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos para la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tremelimumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de tremelimumab administrado en combinación con durvalumab y quimioterapia se basa en los datos de 330 pacientes con CPNM metastásico. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20 %) fueron anemia (49,7 %), náuseas (41,5 %), neutropenia (41,2 %), fatiga (36,1 %), erupción cutánea (25,8 %), trombocitopenia (24,5 %) y diarrea (21,5 %). Las reacciones adversas de Grado ≥ 3 más frecuentes (> 2 %) fueron neutropenia (23,9 %), anemia (20,6 %), neumonía (9,4 %), trombocitopenia (8,2 %), leucopenia (5,5 %), fatiga (5,2 %), lipasa elevada (3,9 %), amilasa elevada (3,6 %), neutropenia febril (2,4 %), colitis (2,1 %) y aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa elevadas (2,1 %).

Medicamento con autorización anulada

El tratamiento con tremelimumab se suspendió debido a las reacciones adversas en el 4,5 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento fueron neumonía (1,2 %) y colitis (0,9 %).

El tratamiento con tremelimumab se interrumpió debido a las reacciones adversas en el 40,6 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que obligaron a interrumpir el tratamiento fueron neutropenia (13,6 %), thrombocytopenia (5,8 %), leucopenia (4,5 %), diarrea (3,0 %), neumonía (2,7 %), aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa elevadas (2,4 %), fatiga (2,4 %), lipasa elevada (2,4 %), colitis (2,1 %), hepatitis (2,1 %) y erupción cutánea (2,1 %).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3, a menos que se indique lo contrario, recoge la incidencia de reacciones adversas en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino en el ensayo POSEIDON, en el que 330 pacientes recibieron tremelimumab. Los pacientes estuvieron expuestos a tremelimumab durante una mediana de 20 semanas.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano y sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia correspondientes para cada reacción adversa son: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino

	Tremelimumab con durvalumab y quimioterapia basada en platino		
Reacción Adversa	**Cualquier grado (%)**		**Grado 3-4 (%)**
Infecciones e infestaciones			
Infecciones del tracto respiratorio superior[a]	Muy frecuentes	15,5	0,6
Neumonía[b]	Muy frecuentes	14,8	7,3
Gripe	Frecuentes	3,3	0
Candidiasis oral	Frecuentes	2,4	0,3
Infecciones dentales y de tejidos blandos de la boca[c]	Poco frecuentes	0,6	0,3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia[d]	Muy frecuentes	49,7	20,6
Neutropenia[d,e]	Muy frecuentes	41,2	23,9
Trombocitopenia[d,f]	Muy frecuentes	24,5	8,2
Leucopenia[d,g]	Muy frecuentes	19,4	5,5
Neutropenia febril[d]	Frecuentes	3,0	2,1
Pancitopenia[d]	Frecuentes	1,8	0,6
Trombocitopenia inmune	Poco frecuentes	0,3	0
Trastornos endocrinos			
Hipotiroidismo[h]	Muy frecuentes	13,3	0
Hipertiroidismo[i]	Frecuentes	6,7	0
Insuficiencia suprarrenal	Frecuentes	2,1	0,6
Hipopituitarismo/Hipofisitis	Frecuentes	1,5	0,3
Tiroiditis[j]	Frecuentes	1,2	0
Diabetes insípida	Poco frecuentes	0,3	0,3

Medicamento con autorización anulada

Diabetes mellitus de tipo 1	Poco frecuentes	0,3	0,3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Apetito disminuido[d]	Muy frecuentes	28,2	1,5
Trastornos del sistema nervioso			
Encefalitis[k]	Poco frecuentes	0,6	0,6
Miastenia grave[l]	Frecuencia no conocida		
Síndrome de Guillain-Barré[l]	Frecuencia no conocida		
Meningitis[l]	Frecuencia no conocida		
Trastornos cardiacos			
Miocarditis[m]	Poco frecuentes	0,3	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos/Tos productiva	Muy frecuentes	12,1	0
Neumonitis[n]	Frecuentes	4,2	1,2
Disfonía	Frecuentes	2,4	0
Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuentes	0,6	0
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas[d]	Muy frecuentes	41,5	1,8
Diarrea	Muy frecuentes	21,5	1,5
Estreñimiento[d]	Muy frecuentes	19,1	0
Vómitos[d]	Muy frecuentes	18,2	1,2
Estomatitis[d,o]	Frecuentes	9,7	0
Amilasa elevada[l]	Frecuentes	8,5	3,6
Dolor abdominal[p]	Frecuentes	7,3	0
Lipasa elevada[l]	Frecuentes	6,4	3,9
Colitis[q]	Frecuentes	5,5	2,1
Pancreatitis[r]	Frecuentes	2,1	0,3
Perforación intestinal[l]	Frecuencia no conocida		
Perforación del intestino grueso[l]	Frecuencia no conocida		
Trastornos hepatobiliares			
Aspartato aminotransferasa/Alanina aminotransferasa elevadas[s]	Muy frecuentes	17,6	2,1
Hepatitis[t]	Frecuentes	3,9	0,9
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia[d]	Muy frecuentes	10,0	0
Erupción[u]	Muy frecuentes	26,1	1,5
Prurito	Muy frecuentes	10,9	0
Dermatitis	Poco frecuentes	0,6	0
Sudores nocturnos	Poco frecuentes	0,6	0
Penfigoide	Poco frecuentes	0,3	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia	Frecuentes	4,2	0
Miositis	Poco frecuentes	0,3	0,3
Polimiositis	Poco frecuentes	0,3	0,3
Artralgia	Muy frecuentes	12,4	0,3
Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	Frecuentes	6,4	0,3
Disuria	Frecuentes	1,5	0

Medicamento con autorización anulada

Nefritis	Poco frecuentes	0,6	0
Cistitis no infecciosa	Poco frecuentes	0,3	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga[d]	Muy frecuentes	36,1	5,2
Pirexia	Muy frecuentes	16,1	0
Edema periférico[v]	Frecuentes	8,5	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la perfusión[w]	Frecuentes	3,9	0,3

[a] Incluye laringitis, nasofaringitis, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis e infección del tracto respiratorio superior.
[b] Incluye neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía y neumonía bacteriana.
[c] Incluye absceso e infección dentales.
[d] La reacción adversa solo se aplica a las reacciones adversas a la quimioterapia en el ensayo POSEIDON.
[e] Incluye neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido.
[f] Incluye recuento de plaquetas disminuido y trombocitopenia.
[g] Incluye leucopenia y recuento de leucocitos disminuido.
[h] Incluye tirotropina en sangre elevada e hipotiroidismo.
[i] Incluye tirotropina en sangre disminuida e hipertiroidismo.
[j] Incluye tiroiditis autoinmune y tiroiditis.
[k] Incluye encefalitis y encefalitis autoinmune.
[l] No se observó la reacción adversa en el ensayo POSEIDON, pero se notificó en pacientes tratados con durvalumab o con tremelimumab + durvalumab en ensayos clínicos fuera del conjunto de datos de POSEIDON.
[m] Incluye miocarditis autoinmune.
[n] Incluye neumonitis inmunomediada y neumonitis.
[o] Incluye inflamación de mucosa y estomatitis.
[p] Incluye dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen y dolor en flanco.
[q] Incluye colitis, enteritis y enterocolitis.
[r] Incluye pancreatitis autoinmune y pancreatitis.
[s] Incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, enzimas hepáticas elevadas y transaminasas elevadas.
[t] Incluye hepatitis autoinmune, hepatitis, hepatitis aguda, hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada.
[u] Incluye eccema, eritema, erupción, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción pustular.
[v] Incluye edema e hinchazón periféricos.
[w] Incluye reacción relacionada con la perfusión y urticaria.

Descripción de algunas reacciones adversas

Tremelimumab se asocia a reacciones adversas inmunomediadas. La mayoría de ellas, incluidas las reacciones graves, se resolvieron tras el inicio del tratamiento médico adecuado o la retirada de tremelimumab. Los datos de las siguientes reacciones adversas inmunomediadas se basan en 2 280 pacientes que recibieron tremelimumab 75 mg cada 4 semanas o 1 mg/kg cada 4 semanas en combinación con durvalumab 1 500 mg cada 4 semanas, 20 mg/kg cada 4 semanas o 10 mg/kg cada 2 semanas. Se presentan los detalles de las reacciones adversas significativas de tremelimumab cuando se administró en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino si se observaron diferencias clínicamente relevantes en comparación con tremelimumab en combinación con durvalumab. Las directrices de tratamiento de estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

Neumonitis inmunomediada

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab, se produjo neumonitis inmunomediada en 86 (3,8 %) pacientes, que fue de Grado 3 en 30 (1,3 %)

Medicamento con autorización anulada

pacientes, de Grado 4 en 1 (< 0,1 %) paciente y de Grado 5 (mortal) en 7 (0,3 %) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 57 días (intervalo: 8-912 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 79 de los 86 recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Siete pacientes también recibieron otros inmunosupresores. Se suspendió el tratamiento en 39 pacientes. Hubo resolución en 51 pacientes.

Hepatitis inmunomediada

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab, se produjo hepatitis inmunomediada en 80 (3,5 %) pacientes, que fue de Grado 3 en 48 (2,1 %) pacientes, de Grado 4 en 8 (0,4 %) pacientes y de Grado 5 (mortal) en 2 (< 0,1 %) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 36 días (intervalo: 1 - 533 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 68 de los 80 recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Ocho pacientes también recibieron otros inmunosupresores. Se suspendió el tratamiento en 27 pacientes. Hubo resolución en 47 pacientes.

Colitis inmunomediada

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab, se produjo colitis o diarrea inmunomediada en 167 (7,3 %) pacientes, que fue de Grado 3 en 76 (3,3 %) pacientes y de Grado 4 en 3 (0,1 %) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 57 días (intervalo: 3 - 906 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 151 de los 167 recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Veintidós pacientes recibieron también otros inmunosupresores. Se suspendió el tratamiento en 54 pacientes. Hubo resolución en 141 pacientes.

Se notificó con poca frecuencia perforación intestinal y perforación del intestino grueso en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo inmunomediado
En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab, se produjo hipotiroidismo inmunomediado en 209 (9,2 %) pacientes, que fue de Grado 3 en 6 (0,3 %) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 85 días (intervalo: 1 - 624 días). Trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 8 de los 13 recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Se suspendió el tratamiento en 3 pacientes. Hubo resolución en 52 pacientes. El hipotiroidismo inmunomediado se precedió de hipertiroidismo inmunomediado en 25 pacientes o tiroiditis inmunomediada en 2 pacientes.

Hipertiroidismo inmunomediado
En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab, se produjo hipertiroidismo inmunomediado en 62 (2,7 %) pacientes, que fue de Grado 3 en 5 (0,2 %) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 33 días (intervalo: 4 - 176 días). Dieciocho pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 11 de los 18 recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Cincuenta y tres pacientes necesitaron otro tratamiento (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, antagonista del calcio o betabloqueante); un paciente suspendió el tratamiento debido al hipertiroidismo. Hubo resolución en 47 pacientes.

Tiroiditis inmunomediada
En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab, se produjo tiroiditis inmunomediada en 15 (0,7 %) pacientes, que fue de Grado 3 en 1 (< 0,1 %) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 57 días (intervalo: 22 - 141 días). Cinco pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 2 de los 5 recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis

Medicamento con autorización anulada

altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Trece pacientes necesitaron otro tratamiento, hormonoterapia sustitutiva, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, antagonista del calcio o betabloqueante. Ningún paciente suspendió el tratamiento debido a la tiroiditis inmunomediada. Hubo resolución en 5 pacientes.

Insuficiencia suprarrenal inmunomediada
En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab, se produjo insuficiencia suprarrenal inmunomediada en 33 (1,4 %) pacientes, que fue de Grado 3 en 16 (0,7 %) pacientes y de Grado 4 en 1 (< 0,1 %) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 105 días (intervalo: 20 - 428 días). Treinta y dos pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 10 de los 32 recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Se suspendió el tratamiento en un paciente. Hubo resolución en 11 pacientes.

Diabetes mellitus de tipo 1 inmunomediada
En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab, se produjo diabetes mellitus de tipo 1 inmunomediada en 6 (0,3 %) pacientes, que fue de Grado 3 en 1 (< 0,1 %) paciente y de Grado 4 en 2 (< 0,1 %) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 58 días (intervalo: 7 - 220 días). Todos los pacientes necesitaron insulina. Se suspendió el tratamiento en un paciente. Hubo resolución en un paciente.

Hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado
En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab, se produjo hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado en 16 (0,7 %) pacientes, que fue de Grado 3 en 8 (0,4 %) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de los acontecimientos fue de 123 días (intervalo: 63 - 388 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 8 de los 16 recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Cuatro pacientes también necesitaron tratamiento endocrino. Se suspendió el tratamiento en 2 pacientes. Hubo resolución en 7 pacientes.

Nefritis inmunomediada

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab, se produjo nefritis inmunomediada en 9 (0,4 %) pacientes, que fue de Grado 3 en 1 (< 0,1 %) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 79 días (intervalo: 39 - 183 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 7 recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Se suspendió el tratamiento en 3 pacientes. Hubo resolución en 5 pacientes.

Erupción inmunomediada

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab, se produjo erupción o dermatitis inmunomediada (incluido penfigoide) en 112 (4,9 %) pacientes, que fue de Grado 3 en 17 (0,7 %) pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 35 días (intervalo: 1 - 778 días). Todos los pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides sistémicos y 57 de los 112 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Se suspendió el tratamiento en 10 pacientes. Hubo resolución en 65 pacientes.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En la base de datos de seguridad combinada de tremelimumab en combinación con durvalumab, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en 45 (2,0 %) pacientes, que fueron de Grado 3 en 2 (< 0,1 %) pacientes. No hubo acontecimientos de Grado 4 o 5.

Medicamento con autorización anulada

Anomalías analíticas

En los pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, los porcentajes de pacientes que presentaron un cambio entre la situación basal y una anomalía analítica de Grado 3 o 4 fueron los siguientes: 6,2 % para el aumento de la alanina aminotransferasa, 5,2 % para el aumento de la aspartato aminotransferasa, 4,0 % para el aumento de la creatinina en sangre, 9,4 % para el aumento de la amilasa y 13,6 % para el aumento de la lipasa. La proporción de pacientes que presentaron una variación de la TSH con respecto al momento basal que fue ≤ LSN y > LSN correspondió al 24,8 % y los que presentaron una variación de la TSH con respecto al momento basal que fue ≥ LIN y < LIN fue 32,9 %.

Inmunogenicidad

Al igual que con las demás proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de tremelimumab se basa en los datos agrupados de 1 337 pacientes tratados con tremelimumab 75 mg o 1 mg/kg y evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos contra el fármaco (ACFs). Ciento cuarenta y tres pacientes (10,7 %) dieron positivo para ACFs aparecidos durante el tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra tremelimumab en el 8,9 % (119/1 337) de los pacientes. La presencia de ACFs no afectó a la farmacocinética de tremelimumab y no hubo efectos aparentes en la seguridad.

En el ensayo POSEIDON, de los 278 pacientes tratados con 75 mg de tremelimumab en combinación con 1 500 mg de durvalumab cada 3 semanas y quimioterapia basada en platino que eran evaluables en cuanto a la presencia de ACFs, 38 (13,7 %) dieron positivo para ACFs aparecidos durante el tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra tremelimumab en el 11,2 % (31/278) de los pacientes. La presencia de ACFs no tuvo un efecto aparente en la farmacocinética ni en la seguridad.

Pacientes de edad avanzada

En el ensayo POSEIDON, en pacientes tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino, se notificaron algunas diferencias en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los pacientes más jóvenes. Los datos de seguridad de pacientes de 75 años o más se limitan a un total de 74 pacientes. Hubo una mayor frecuencia de reacciones adversas graves e interrupción de cualquier tratamiento del ensayo debido a reacciones adversas en los 35 pacientes de 75 años o más tratados con tremelimumab en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino (45,7 % y 28,6 %, respectivamente) en relación con los 39 pacientes de 75 años o más que recibieron solo quimioterapia basada en platino (35,9 % y 20,5 %, respectivamente).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No hay información sobre la sobredosis con tremelimumab. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si aparecen signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar inmediatamente un tratamiento sintomático adecuado.

Medicamento con autorización anulada

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco. Código ATC: L01FX20

Mecanismo de acción

El antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) se expresa principalmente en la superficie de los linfocitos T. La interacción de CTLA-4 con sus ligandos CD80 y CD86 limita la activación de los linfocitos T efectores a través de una serie de mecanismos potenciales, pero principalmente limitando la transmisión de señales coestimuladoras a través de CD28.

Tremelimumab es un anticuerpo IgG2 selectivo, completamente humano, que bloquea la interacción de CTLA-4 con CD80 y CD86, potenciando así la activación y proliferación de los linfocitos T, lo que aumenta la diversidad de los linfocitos T y potencia la actividad antitumoral.

La combinación de tremelimumab, un inhibidor de CTLA-4 y durvalumab, un inhibidor de PD-L1 aumenta las respuestas antitumorales en cáncer de pulmón no microcítico. En modelos de tumores singénicos murinos, el bloqueo dual de PD-L1 y CTLA-4 aumentó la actividad antitumoral.

Eficacia clínica y seguridad

CPNM – Ensayo POSEIDON

POSEIDON fue un ensayo diseñado para evaluar la eficacia de durvalumab, con o sin Tremelimumab AstraZeneca, en combinación con quimioterapia basada en platino. POSEIDON fue un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico en 1 013 pacientes con CPNM metastásico sin mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) sensibilizante o aberraciones tumorales genómicas de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK). Pudieron participar pacientes con CPNM metastásico confirmado mediante histología o citología. Los pacientes no habían recibido quimioterapia previa ni ningún otro tratamiento sistémico para el CPNM metastásico. Antes de la aleatorización, se confirmó el estado de PD-L1 del tumor mediante el test Ventana PD-L1 (SP263). Los pacientes tenían un estado funcional de 0 o 1 según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en el momento de la inclusión.

Se excluyó del ensayo a los pacientes con confirmación de enfermedad autoinmune activa o previa; metástasis cerebrales activas o no tratadas; antecedentes de inmunodeficiencia; administración de inmunosupresión sistémica en los 14 días previos al comienzo del tratamiento con Tremelimumab AstraZeneca o durvalumab, excepto las dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos; tuberculosis activa o infección por la hepatitis B o C o por el VIH, o pacientes que recibieron una vacuna atenuada en los 30 días anteriores o posteriores al inicio de Tremelimumab AstraZeneca o durvalumab (ver sección 4.4).

La aleatorización se estratificó en función de la expresión de PD-L1 en las células tumorales (CT ≥ 50 % frente a CT < 50 %), el estadio de la enfermedad (estadio IVA frente a estadio IVB, según la 8ª edición del American Joint Committee on Cancer) y la histología (no escamoso frente a escamoso).

Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 1:1:1 a recibir:

- Grupo 1: Tremelimumab AstraZeneca 75 mg con durvalumab 1 500 mg y quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de durvalumab 1 500 mg cada 4 semanas en monoterapia. Se administró una quinta dosis de Tremelimumab AstraZeneca 75 mg en la semana 16 junto con la sexta dosis de durvalumab.

Medicamento con autorización anulada

- Grupo 2: Durvalumab 1 500 mg y quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de durvalumab 1 500 mg cada 4 semanas en monoterapia.
- Grupo 3: Quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 4 ciclos. Los pacientes podían recibir 2 ciclos adicionales (un total de 6 ciclos después de la aleatorización), cuando estuviera clínicamente indicado, a criterio del investigador.

Los pacientes recibieron una de las siguientes pautas de quimioterapia con un derivado del platino:

- CPNM no escamoso
  - Pemetrexed 500 mg/m^2 con carboplatino AUC 5-6 o cisplatino 75 mg/m^2 cada 3 semanas. Salvo que estuviera contraindicado según el investigador, se podía administrar mantenimiento con pemetrexed.
- CPNM escamoso
  - Gemcitabina 1 000 o 1 250 mg/m^2 los Días 1 y 8 con cisplatino 75 mg/m^2 o carboplatino AUC 5-6 el Día 1 cada 3 semanas.
- CPNM no escamoso o escamoso
  - Nab-paclitaxel 100 mg/m^2 los Días 1, 8 y 15 con carboplatino AUC 5-6 el Día 1 cada 3 semanas.

Se administró un máximo de 5 dosis de Tremelimumab AstraZeneca a menos que se produjera la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durvalumab y el tratamiento de mantenimiento con pemetrexed basado en la histología (cuando aplica) se mantuvo hasta que se produjo la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Se realizaron evaluaciones del tumor en las Semanas 6 y 12 desde la fecha de la aleatorización y posteriormente cada 8 semanas hasta la progresión objetiva de la enfermedad confirmada. Se hicieron evaluaciones de la supervivencia cada 2 meses tras la suspensión del tratamiento.

Las dos variables primarias del ensayo fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) con durvalumab + quimioterapia basada en platino (Grupo 2) frente a la quimioterapia basada en platino sola (Grupo 3). Las variables secundarias principales del ensayo fueron la SLP y la SG con Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + quimioterapia basada en platino (Grupo 1) y con quimioterapia basada en platino sola (Grupo 3). Las variables secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR). La SLP, la TRO y la DR se evaluaron mediante una revisión central independiente enmascarada (BICR) conforme a los criterios RECIST v1.1.

Las características demográficas y basales de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los grupos del ensayo. Los datos demográficos basales de la población global del ensayo fueron los siguientes: hombres (76,0 %), edad ≥ 65 años (47,1 %), edad ≥ 75 años (11,3 %), mediana de edad de 64 años (intervalo: de 27 a 87 años), blancos (55,9 %), asiáticos (34,6 %), negros o afroamericanos (2,0 %), otros (7,6 %), no hispanos o latinos (84,2 %), fumadores o exfumadores (78,0 %), EF OMS/ECOG 0 (33,4 %), EF OMS/ECOG 1 (66,5 %). Las características de la enfermedad eran las siguientes: estadio IVA (50,0 %), estadio IVB (49,6 %), subgrupos de histología escamosa (36,9 %), no escamosa (62,9 %), metástasis cerebrales (10,5 %), expresión de PD-L1 en CT ≥ 50 % (28,8 %), expresión de PD-L1 en CT < 50 % (71,1 %).

El ensayo mostró una mejoría estadísticamente significativa de la SG con Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + quimioterapia basada en platino (Grupo 1) frente a la quimioterapia basada en platino sola (Grupo 3). Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + quimioterapia basada en platino mostraron una mejoría estadísticamente significativa de la SLP en comparación con la quimioterapia basada en platino sola. Los resultados se resumen a continuación.

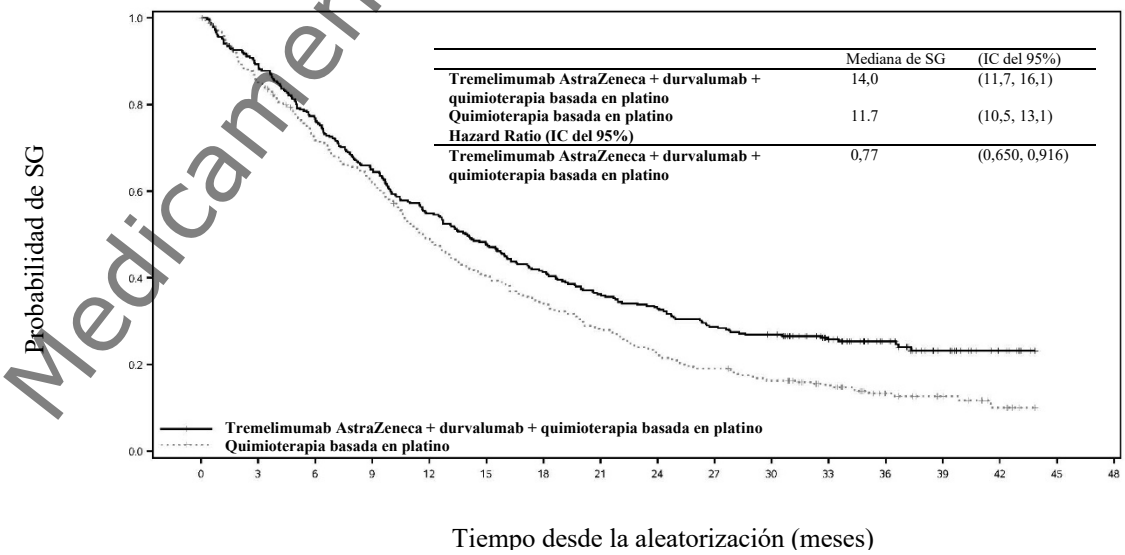
Medicamento con autorización anulada

Tabla 4. Resultados de eficacia del ensayo POSEIDON

	Grupo 1: Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + quimioterapia basada en platino (n = 338)	**Grupo 3: Quimioterapia basada en platino (n = 337)**
SG[a]		
Número de muertes (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Mediana de SG (meses) (IC del 95 %)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
HR (IC del 95 %) [b]	0,77 (0,650, 0,916)	
Valor de *p*[c]	0,00304	
SLP[a]		
Número de acontecimientos (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Mediana de SLP (meses) (IC del 95 %)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
HR (IC del 95 %) [b]	0,72 (0,600, 0,860)	
Valor de *p*[c]	0,00031	
TRO n (%)[d,e]	130 (38,8)	81 (24,4)
Respuesta Completa, n (%)	2 (0,6)	0
Respuesta Parcial, n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Mediana de la DR (meses) (IC del 95 %) [d,e]	9,5 (7,2, NA)	5,1 (4,4, 6,0)

[a] Análisis de los datos de SLP en el corte de datos del 24 julio 2019 (mediana de seguimiento de 10,15 meses). Análisis de los datos de SG en el corte de datos del 12 marzo 2021 (mediana de seguimiento de 34,86 meses). Los límites para declarar la eficacia (Grupo 1 frente al Grupo 3: SLP 0,00735, SG 0,00797; bilateral) se determinaron mediante una función de gasto alfa de Lan-DeMets que se aproxima a un enfoque de O'Brien Fleming. La SLP se evaluó mediante una BICR conforme a los criterios RECIST v1.1. La SLP se evaluó mediante una BICR conforme a los criterios RECIST v1.1.
[b] La HR se calcula mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado en función de PD-L1, histología y estadio de la enfermedad.
[c] Valor de *p* bilateral basado en una prueba del orden logarítmico estratificada en función de PD-L1, histología y estadio de la enfermedad.
[d] Respuesta objetiva confirmada.
[e] Análisis *a posteriori*.
NA = No Alcanzado, IC = Intervalo de Confianza.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la SG



Tiempo desde la aleatorización (meses)

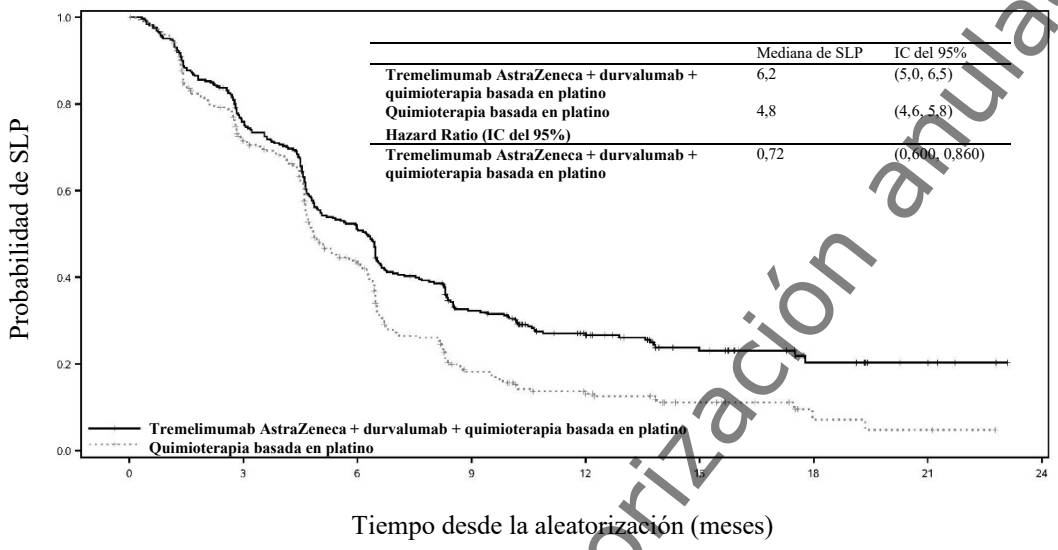
Número de pacientes en riesgo

Mes

Medicamento con autorización anulada

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + quimioterapia basada en platino	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Quimioterapia basada en platino	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la SLP



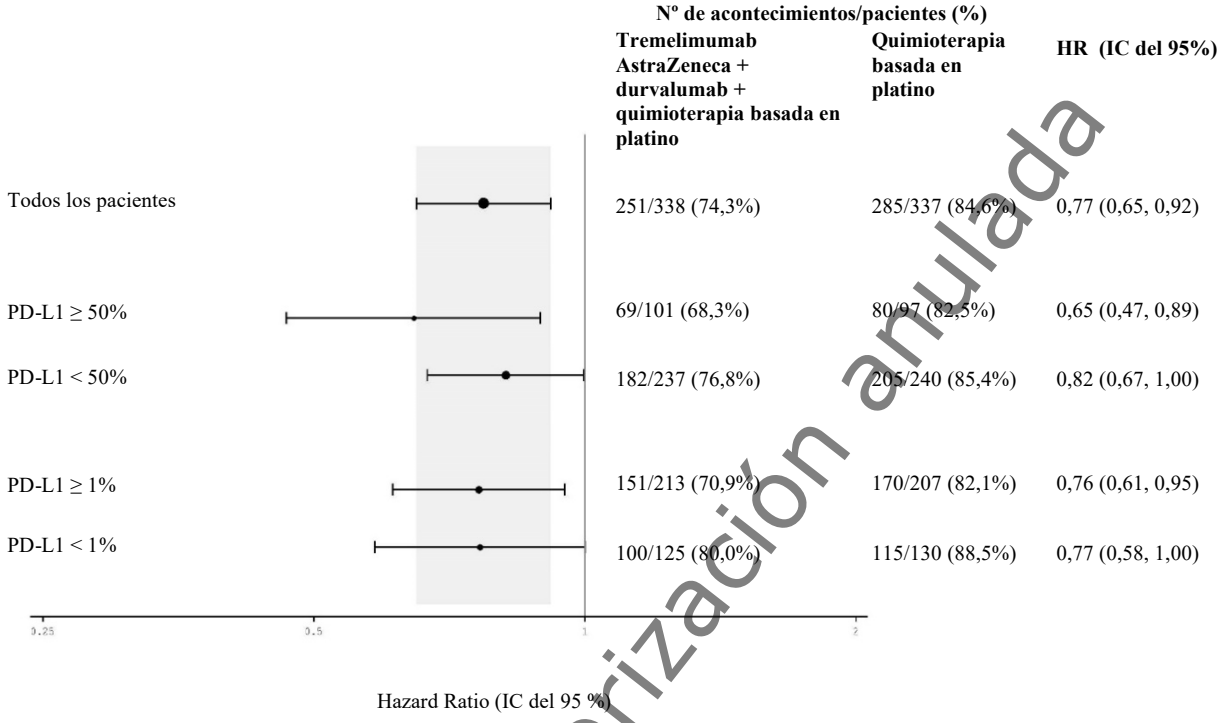
Número de pacientes en riesgo

Mes	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + quimioterapia basada en platino	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Quimioterapia basada en platino	337	219	121	43	23	12	3	2	0

En la Figura 3 se resumen los resultados de eficacia relativos a la SG en función de la expresión de PD-L1 en el tumor en análisis de subgrupos predefinidos.

Medicamento con autorización anulada

Figura 3. Forest plot de la SG en función de la expresión de PD-L1 observada con Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + quimioterapia basada en platino frente a la quimioterapia basada en platino



Pacientes de edad avanzada

En el ensayo POSEIDON se incluyeron un total de 75 pacientes de ≥ 75 años en los grupos de Tremelimumab AstraZeneca en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino (n=35) y de quimioterapia basada en platino sola (n=40). Dentro de este subgrupo del ensayo, se observó un HR exploratorio de 1,05 (IC del 95 %: 0,64, 1,71) para la SG de Tremelimumab AstraZeneca en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino frente a quimioterapia basada en platino. Debido a la naturaleza exploratoria de este análisis de subgrupos, no se pueden extraer conclusiones definitivas, pero se sugiere precaución al considerar este tratamiento en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Tremelimumab AstraZeneca en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de las neoplasias malignas (excepto tumores del sistema nervioso central, neoplasias hematopoyéticas y linfoides). Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (PK) de tremelimumab se evaluó en monoterapia y en combinación con durvalumab y quimioterapia basada en platino.

La farmacocinética de tremelimumab se estudió en pacientes tratados con dosis comprendidas entre 75 mg y 750 mg (o 10 mg/kg) administrados por vía intravenosa una vez cada 4 o cada 12 semanas en monoterapia. La exposición PK aumentó de forma proporcional a la dosis (PK lineal) en dosis ≥ 75 mg. El estado estacionario se alcanzó aproximadamente a las 12 semanas. Según un análisis de PK poblacional en el que se incluyeron 1 605 pacientes que recibieron tremelimumab en monoterapia o en combinación con durvalumab con o sin quimioterapia en el intervalo de dosis ≥ 75 mg (o 1 mg/kg) cada 3 o 4 semanas, la media geométrica del volumen de distribución en el estado

Medicamento con autorización anulada

estacionario (V_{ss}) fue de 6,33 l. El aclaramiento (CL) de tremelimumab disminuyó con el tiempo en combinación con durvalumab y quimioterapia, lo que dio lugar a una media geométrica del aclaramiento en el estado estacionario (CL_{ss}) de 0,309 l/día; la disminución del CL_{ss} no se consideró clínicamente relevante. La media geométrica de la semivida terminal fue de aproximadamente 14,2 días. Las vías de eliminación principales de tremelimumab son el catabolismo proteico a través del sistema reticuloendotelial o la disposición mediada por la diana.

Poblaciones especiales

Edad, sexo, raza

La edad (22 - 97 años), el peso corporal (34 - 149 kg), el sexo, la presencia de anticuerpos contra el fármaco (ACFs), los niveles de albúmina, los niveles de LDH, los niveles de creatinina, el tipo de tumor, la raza o el estado del ECOG/OMS no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo en la PK de tremelimumab.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCL] de 60 a 89 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina [CrCL] de 30 a 59 ml/min) no tuvieron efectos clínicamente significativos en la PK de tremelimumab. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (CrCL de 15 a 29 ml/min) en la PK de tremelimumab; no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis. Sin embargo, dado que los anticuerpos monoclonales IgG no se eliminan principalmente a través de vías renales, no se espera que un cambio en la función renal influya en la exposición a tremelimumab.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve (bilirrubina ≤ LSN y AST > LSN o bilirrubina > 1,0 a 1,5 × LSN y cualquier AST) no tuvo efectos clínicamente significativos en la PK de tremelimumab. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática moderada (bilirrubina > 1,5 a 3 veces el LSN y cualquier AST) o de la insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3,0 veces el LSN y cualquier AST) en la PK de tremelimumab; no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis. Sin embargo, dado que los anticuerpos monoclonales IgG no se eliminan principalmente a través de vías hepáticas, no se espera que un cambio en la función hepática influya en la exposición a tremelimumab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología en animales

En el estudio de administración a largo plazo de 6 meses en macacos cangrejeros, el tratamiento con tremelimumab se asoció a una incidencia relacionada con la dosis de diarrea persistente y erupción cutánea, costras y llagas abiertas, que fueron limitantes de la dosis. Estos signos clínicos también se asociaron a disminución del apetito y del peso corporal y a inflamación de los ganglios linfáticos periféricos. Los hallazgos histopatológicos relacionados con los signos clínicos observados fueron inflamación crónica reversible en el ciego y el colon, infiltración de células mononucleares en la piel e hiperplasia en tejidos linfoides.

Se observó un aumento dependiente de la dosis en la incidencia y gravedad de la infiltración de células mononucleares con o sin inflamación de células mononucleares en la glándula salival, el páncreas (acinar), la tiroides, la paratiroides, las glándulas suprarrenales, el corazón, el esófago, la lengua, el área periportal del hígado, el músculo esquelético, la próstata, el útero, la hipófisis, el ojo (conjuntiva, músculos extraoculares) y plexo coroideo del cerebro. No se encontró nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) en este estudio con animales tratados con la dosis más baja de 5 mg/kg/semana que requirieron tratamiento sintomático. Esta dosis proporcionó un margen de seguridad basado en la exposición de 3 a la exposición clínicamente relevante (teniendo en cuenta la diferencia de especies en la actividad).

Medicamento con autorización anulada

Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico y genotóxico de tremelimumab.

Toxicidad para la reproducción

Se observó infiltración de células mononucleares en la próstata y el útero en estudios de toxicidad a dosis repetidas. Dado que no se han realizado estudios de fertilidad en animales con tremelimumab, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos para la fertilidad. En estudios de reproducción, la administración de tremelimumab a hembras de macacos cangrejeros preñadas durante el periodo de organogénesis no se asoció con toxicidad materna ni con abortos, efectos en el peso fetal o anomalías externas, viscerales, óseas o en el peso de determinados órganos fetales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Hidrocloruro de histidina monohidrato
Trehalosa dihidrato
Edetato de disodio dihidrato
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años

Solución diluida

Se ha demostrado estabilidad química y física durante el uso hasta 28 días entre 2 °C y 8 °C y hasta 48 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C) desde el momento de la preparación.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión preparada se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no se deberían superar las 24 horas entre 2 °C y 8 °C o las 12 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C), a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Se ha demostrado la ausencia de crecimiento microbiano en la solución para perfusión preparada durante un máximo de 28 días entre 2 °C y 8 °C y durante un máximo de 48 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C) desde el momento de la preparación.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Medicamento con autorización anulada

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1,25 ml de concentrado en un vial de vidrio de Tipo 1 de 2 ml con tapón de elastómero y precinto de aluminio desprendible de color violeta que contiene 25 mg de tremelimumab. Tamaño del envase de 1 vial.

15 ml de concentrado en un vial de vidrio de Tipo 1 de 20 ml con tapón de elastómero y precinto de aluminio desprendible de color azul oscuro que contiene 300 mg de tremelimumab. Tamaño del envase de 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de la solución

Tremelimumab AstraZeneca se suministra en viales monodosis y no contiene conservantes; se debe utilizar una técnica aséptica.

- Inspeccionar visualmente el medicamento en busca de partículas y cambios de color. Tremelimumab AstraZeneca es una solución entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si la solución está turbia, presenta cambios de color o si se observan partículas visibles. No agitar el vial.

- Extraer el volumen necesario del vial o viales de Tremelimumab AstraZeneca y transferirlo a una bolsa intravenosa que contenga solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %). Mezclar la solución diluida invirtiendo la bolsa con suavidad. La concentración final de la solución diluida debe ser de entre 0,1 mg/ml y 10 mg/ml. No congelar ni agitar la solución.

- Se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas.

- No volver a introducir el medicamento en el vial después de haberlo extraído.

- Desechar la parte no utilizada que quede en el vial.

Administración

- Administrar la solución para perfusión por vía intravenosa durante 60 minutos a través de una vía intravenosa con un filtro en línea estéril de 0,2 o 0,22 micras con baja unión a proteínas.

- No administrar conjuntamente otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Medicamento con autorización anulada

Suecia

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1712/001 vial de 25 mg
EU/1/22/1712/002 vial de 300 mg

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medicamento con autorización anulada

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Tremelimumab AstraZeneca en cada Estado Miembro, el TAC acordará con la Autoridad Nacional Competente el contenido y el formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.
La medida adicional de minimización de riesgos tiene como objetivo aumentar la concienciación y proporcionar información sobre los síntomas de las reacciones adversas inmunomediadas.

El TAC se asegurará de que en cada Estado miembro en el que se comercialice Tremelimumab AstraZeneca, todos los médicos que se espera que utilicen Tremelimumab AstraZeneca tengan acceso a lo siguiente para proporcionar a sus pacientes:

- Tarjeta para el paciente

Los mensajes clave de la Tarjeta para el Paciente incluyen:

- Una advertencia de que pueden ocurrir reacciones adversas inmunomediadas (en términos generales) y que pueden ser graves
- Una descripción de los síntomas de las reacciones adversas inmunomediadas
- Un recordatorio para comunicarse con un profesional de la salud de inmediato para analizar los signos y síntomas
- Espacio para datos de contacto del prescriptor
- Un recordatorio para llevar la tarjeta en todo momento.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
tremelimumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml de concentrado contiene 20 mg de tremelimumab.
Un vial de 1,25 ml de concentrado contiene 25 mg de tremelimumab.
Un vial de 15 ml de concentrado contiene 300 mg de tremelimumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, hidrocloruro de histidina monohidrato, trehalosa dihidrato, edetato de disodio dihidrato, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

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

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Medicamento con autorización anulada

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1712/001 vial de 25 mg
EU/1/22/1712/002 vial de 300 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA (S) DE ADMINISTRACIÓN

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrado estéril
tremelimumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

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

6. OTROS

AstraZeneca

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el paciente

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
tremelimumab

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tremelimumab AstraZeneca y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremelimumab AstraZeneca
3. Cómo usar Tremelimumab AstraZeneca
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tremelimumab AstraZeneca
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tremelimumab AstraZeneca y para qué se utiliza

Tremelimumab AstraZeneca es un medicamento contra el cáncer. Contiene el principio activo tremelimumab, que es un tipo de medicamento denominado *anticuerpo monoclonal*. Este medicamento se ha diseñado para reconocer una sustancia diana específica en el organismo. Tremelimumab AstraZeneca ayuda a su sistema inmunitario a combatir el cáncer.

Tremelimumab AstraZeneca se utiliza para tratar un tipo de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón no microcítico avanzado) en adultos. Se utilizará en combinación con otros medicamentos contra el cáncer (durvalumab y quimioterapia).

Como Tremelimumab AstraZeneca se administrará en combinación con otros medicamentos contra el cáncer, es importante que lea también el prospecto de estos otros medicamentos. Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Tremelimumab AstraZeneca o por qué le han recetado este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremelimumab AstraZeneca

No debería recibir Tremelimumab AstraZeneca
- si es alérgico a tremelimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Consulte a su médico si tiene dudas.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar Tremelimumab AstraZeneca si:

- tiene una enfermedad autoinmune (una enfermedad en la que el sistema inmunitario del cuerpo ataca a sus propias células);
- ha recibido un trasplante de órgano;
- tiene problemas pulmonares o respiratorios;

Medicamento con autorización anulada

- tiene problemas hepáticos.

Consulte a su médico antes de que le administren Tremelimumab AstraZeneca si se encuentra en alguna de estas situaciones.

Cuando le administren Tremelimumab AstraZeneca, puede presentar algunos **efectos adversos graves**.

Su médico le podrá administrar otros medicamentos para prevenir complicaciones más graves y ayudar a reducir los síntomas. Su médico puede retrasar la siguiente dosis de Tremelimumab AstraZeneca o interrumpir su tratamiento con Tremelimumab AstraZeneca. **Informe a su médico inmediatamente** si tiene alguno de los siguientes efectos adversos:

- tos nueva o que haya empeorado; dificultad para respirar; dolor en el pecho (pueden ser signos de inflamación **pulmonar**)
- náuseas o vómitos; pérdida de apetito; dolor en el lado derecho del estómago; coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos; somnolencia; orina oscura o sangrado o moratones que aparecen con más facilidad de lo normal (pueden ser signos de inflamación del **hígado**)
- diarrea o más deposiciones de lo habitual; heces negras, parecidas al alquitrán o pegajosas con sangre o moco; dolor fuerte o sensibilidad en el estómago (pueden ser signos de inflamación **intestinal** o de un orificio en el intestino)
- frecuencia cardíaca rápida; cansancio extremo; aumento o pérdida de peso; mareos o desmayos; caída del cabello; sensación de frío; estreñimiento; dolores de cabeza que no desaparecen o dolores de cabeza poco comunes (pueden ser signos de inflamación de **glándulas**, especialmente de la tiroides, las suprarrenales, la hipófisis o el páncreas)
- sensación de más hambre o sed de lo habitual; micciones (acto de orinar) más frecuentes de lo habitual; niveles altos de azúcar en sangre; respiración rápida y profunda; confusión; olor dulce del aliento; sabor dulce o metálico en la boca u olor diferente de la orina o el sudor (pueden ser signos de **diabetes**)
- disminución de la cantidad de orina que expulsa (puede ser un signo de inflamación del **riñón**)
- erupción cutánea; picor; ampollas en la piel o úlceras en la boca o en otras superficies húmedas (pueden ser signos de inflamación de la **piel**)
- dolor de pecho; falta de aliento; latidos irregulares (pueden ser signos de inflamación del **músculo del corazón**)
- dolor o debilidad muscular o cansancio rápido de los músculos (pueden ser signos de inflamación u otros problemas de los **músculos**)
- escalofríos o temblores, picor o erupción, rubor, dificultad para respirar o sibilancias, mareo o fiebre (pueden ser signos de **reacciones relacionadas con la perfusión)**
- convulsiones; rigidez de cuello; dolor de cabeza; fiebre, escalofríos; vómitos; sensibilidad ocular a la luz; confusión y somnolencia (pueden ser signos de inflamación del **cerebro** o de la membrana que recubre el cerebro y la **médula espinal)**
- dolor; debilidad y parálisis en las manos, los pies o los brazos (pueden ser signos de inflamación de los **nervios**, síndrome de Guillain-Barré)
- sangrado (de la nariz o las encías) y/o hematomas (pueden ser signos de **disminución de las plaquetas en la sangre)**

Informe a su médico inmediatamente si tiene alguno de los síntomas de la lista anterior.

Niños y adolescentes
Tremelimumab AstraZeneca no se debe utilizar en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Tremelimumab AstraZeneca
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Se incluyen aquí los medicamentos a base de plantas y los medicamentos adquiridos sin receta.

Medicamento con autorización anulada

Embarazo y fertilidad
Este medicamento **no se recomienda durante el embarazo**. Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras esté en tratamiento con Tremelimumab AstraZeneca y durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis.

Lactancia
Informe a su médico si está en periodo de lactancia. Se desconoce si Tremelimumab AstraZeneca pasa a la leche materna.
Se le puede aconsejar que no dé el pecho durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis.

Conducción y uso de máquinas
No es probable que Tremelimumab AstraZeneca afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, si tiene efectos adversos que afecten a su capacidad para concentrarse y reaccionar, debe tener cuidado al conducir o utilizar máquinas.

Tremelimumab AstraZeneca tiene un bajo contenido de sodio
Tremelimumab AstraZeneca contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, "esencialmente exento de sodio".

3. Cómo usar Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca se le administrará en un hospital o clínica bajo la supervisión de un médico con experiencia.
Se administra en combinación con durvalumab y quimioterapia.

Dosis recomendada:
- Si pesa 34 kg o más, la dosis es de 75 mg cada 3 semanas.
- Si pesa menos de 34 kg, la dosis será de 1 mg por kg de peso corporal cada 3 semanas.

Su médico le administrará Tremelimumab AstraZeneca en un goteo en una vena (perfusión) durante aproximadamente 1 hora.

Normalmente recibirá un total de 5 dosis de Tremelimumab AstraZeneca. Las 4 primeras dosis se administran en las semanas 1, 4, 7 y 10. La quinta dosis se suele administrar 6 semanas después, en la semana 16. Su médico decidirá exactamente cuántos tratamientos necesita.

Si se le administra Tremelimumab AstraZeneca en combinación con durvalumab y quimioterapia, se le administrará primero Tremelimumab AstraZeneca, después durvalumab y después la quimioterapia.

Si falta a una cita para recibir Tremelimumab AstraZeneca
Es muy importante que no se salte ninguna dosis de este medicamento. Si falta a una cita, **llame a su médico de inmediato** para concertar una nueva cita.

Si tiene cualquier otra duda sobre su tratamiento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando reciba Tremelimumab AstraZeneca, puede tener algunos efectos adversos graves. Puede consultar una lista detallada **en la sección 2**.

Medicamento con autorización anulada

Consulte a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos que se han notificado en un ensayo clínico con pacientes tratados con Tremelimumab AstraZeneca en combinación con durvalumab y quimioterapia:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones de las vías respiratorias altas
- infección pulmonar (neumonía)
- número bajo de glóbulos rojos sanguíneos
- número bajo de glóbulos blancos sanguíneos
- número bajo de plaquetas
- glándula tiroidea hipoactiva, lo que puede causar cansancio o aumento de peso
- apetito disminuido
- tos
- náuseas
- diarrea
- vómitos
- estreñimiento
- anomalías en las pruebas hepáticas (aspartato aminotransferasa elevada; alanina aminotransferasa elevada)
- pérdida de pelo
- erupción cutánea
- picor
- dolor articular (artralgia)
- sensación de cansancio o debilidad
- fiebre

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- enfermedad parecida a la gripe
- infección por hongos en la boca
- número bajo de glóbulos blancos sanguíneos con signos de fiebre
- número bajo de glóbulos rojos sanguíneos, glóbulos blancos sanguíneos y plaquetas (pancitopenia)
- glándula tiroidea hiperactiva que puede provocar un ritmo cardíaco acelerado o pérdida de peso
- disminución de los niveles de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales, lo que puede provocar cansancio
- hipófisis hipoactiva; inflamación de la hipófisis
- inflamación de la glándula tiroidea (tiroiditis)
- inflamación de los pulmones (neumonitis)
- voz ronca (disfonía)
- inflamación de la boca o labios
- anomalías en las pruebas de la función del páncreas
- dolor de estómago
- inflamación del intestino (colitis)
- inflamación del páncreas (pancreatitis)
- inflamación del hígado que puede causar náuseas o pérdida del apetito (hepatitis)
- dolor muscular (mialgia)
- anomalías en las pruebas de la función renal (creatinina en sangre elevada)
- dolor al orinar (disuria)
- hinchazón de piernas (edema periférico)
- reacción a la perfusión del medicamento que puede causar fiebre o enrojecimiento

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- infecciones de los dientes y los tejidos blandos de la boca

Medicamento con autorización anulada

- número bajo de plaquetas con signos de hemorragia excesiva y hematomas (trombocitopenia inmune)
- diabetes insípida
- diabetes mellitus de tipo 1
- inflamación del cerebro (encefalitis)
- inflamación del corazón (miocarditis)
- cicatrización del tejido pulmonar
- formación de ampollas en la piel
- sudores nocturnos
- inflamación de la piel
- inflamación de los músculos (miositis)
- inflamación de los músculos y vasos
- inflamación de los riñones (nefritis) que puede disminuir la cantidad de orina
- inflamación de la vejiga (cistitis). Los signos y síntomas pueden incluir micción (acto de orinar) frecuente y/o dolorosa, necesidad urgente de orinar, sangre en la orina, dolor o presión en la parte inferior del abdomen.

Otros efectos adversos que se han notificado con una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- una enfermedad en la que los músculos se debilitan y se produce una fatiga muscular rápida (miastenia grave)
- inflamación de los nervios (síndrome de Guillain-Barré)
- inflamación de la membrana que recubre la médula espinal y el cerebro (meningitis)
- orificio en el intestino (perforación intestinal)

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los efectos adversos mencionados anteriormente.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca se le administrará en un hospital o una clínica y el profesional sanitario será el responsable de su conservación.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento si está turbio, ha cambiado de color o contiene partículas visibles.

No conserve la parte no utilizada de la solución para perfusión para su reutilización. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Medicamento con autorización anulada

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tremelimumab AstraZeneca
El principio activo es tremelimumab.

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de tremelimumab.

Cada vial contiene 300 mg de tremelimumab en 15 ml de concentrado o 25 mg de tremelimumab en 1,25 ml de concentrado.

Los demás componentes son: histidina, hidrocloruro de histidina monohidrato, trehalosa dihidrato, edetato de disodio dihidrato (ver sección 2 "Tremelimumab AstraZeneca tiene un bajo contenido de sodio"), polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase
Tremelimumab AstraZeneca concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) es una solución estéril, sin conservantes, entre transparente y ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla, libre de partículas visibles.

Se presenta en envases que contienen 1 vial de vidrio de 1,25 ml de concentrado o 1 vial de vidrio de 15 ml de concentrado.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Medicamento con autorización anulada

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

---

Medicamento con autorización anulada

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Preparación y administración de la perfusión

- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color antes de su administración. El concentrado es una solución entre transparente y opalescente, de incolora a ligeramente amarilla, libre de partículas visibles. Desechar el vial si la solución está turbia, presenta cambios de color o si se observan partículas visibles.
- No agitar el vial.
- Extraer el volumen necesario de concentrado del vial o viales y transferirlo a una bolsa intravenosa que contenga solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %) para preparar una solución diluida con una concentración final comprendida entre 0,1 y 10 mg/ml. Mezclar la solución diluida invirtiendo la bolsa con suavidad.
- Utilizar el medicamento inmediatamente después de su dilución. La solución diluida no se debe congelar. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo total desde la punción del vial hasta el comienzo de la administración no debe ser superior a 24 horas entre 2 ºC y 8 ºC o 12 horas a temperatura ambiente (hasta 25 ºC). Si se refrigeran, las bolsas intravenosas deben alcanzar la temperatura ambiente antes de usarse. Administrar la solución para perfusión por vía intravenosa durante 1 hora utilizando un filtro en línea estéril de 0,2 o 0,22 micras con baja unión a proteínas.
- No administrar conjuntamente otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- Tremelimumab AstraZeneca es una dosis única. Deseche la parte no utilizada que quede en el vial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Medicamento con autorización anulada