

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 20 mg tremelimumaba.

Jedna bočica s 1,25 ml koncentrata sadrži 25 mg tremelimumaba.

Jedna bočica s 15 ml koncentrata sadrži 300 mg tremelimumaba.

Tremelimumab je ljudsko imunoglobulinsko G2 (IgG2) monoklonsko protutijelo na antigen 4 povezan s citotoksičnim T-limfocitima (engl. *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*, CTLA-4) koje se proizvodi u stanicama mišjeg mijeloma tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina koja ne sadrži ili gotovo da ne sadrži vidljive čestice. Otopina ima pH od približno 5,5 i osmoznu koncentraciju od približno 285 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tremelimumab AstraZeneca u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini indiciran je za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) koji nije pozitivan na senzibilirajuće mutacije gena *EGFR* ni mutacije gena *ALK*.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Tremelimumab AstraZeneca mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju raka.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Tremelimumab AstraZeneca prikazana je u Tablici 1.

Tablica 1: Preporučena doza lijeka Tremelimumab AstraZeneca

Indikacija	Preporučena doza lijeka Tremelimumab AstraZeneca	Trajanje liječenja
Metastatski NSCLC	<u>Tijekom kemoterapije utemeljene na platini:</u> 75 mg^a u kombinaciji s durvalumabom u dozi od 1500 mg^b i kemoterapijom utemeljenom na platini^c svaka 3 tjedna (21 dan) tijekom 4 ciklusa (12 tjedana). <u>Nakon kemoterapije utemeljene na platini:</u> Durvalumab u dozi od 1500 mg^c svaka 4 tjedna i terapija održavanja pemetreksedom ovisno o histološkim značajkama bolesti^{c,d} svaka 4 tjedna. Petu dozu lijeka Tremelimumab AstraZeneca od 75 mg^{e,f} treba primijeniti u 16. tjednu, zajedno sa 6. dozom durvalumaba.	Do maksimalno 5 doza. Bolesnici mogu primiti i manje od 5 doza lijeka Tremelimumab AstraZeneca u kombinaciji s durvalumabom u dozi od 1500 mg i kemoterapijom utemeljenom na platini ako dođe do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

^a Kod primjene lijeka Tremelimumab AstraZeneca bolesnici s metastatskim NSCLC-om tjelesne težine ≤ 34 kg moraju primiti dozu određenu na temelju tjelesne težine koja odgovara 1 mg/kg lijeka Tremelimumab AstraZeneca sve dok tjelesna težina ne prijeđe 34 kg. Kod primjene durvalumaba bolesnici tjelesne težine ≤ 30 kg moraju primiti dozu određenu na temelju tjelesne težine koja odgovara 20 mg/kg durvalumaba sve dok tjelesna težina ne prijeđe 30 kg.

^b Kad se Tremelimumab AstraZeneca primjenjuje u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za durvalumab za informacije o doziranju.

^c Kad se Tremelimumab AstraZeneca primjenjuje u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za nab-paklitaksel, gemcitabin, pemetreksed i karboplatin ili cisplatin za informacije o doziranju tih lijekova.

^d Primjenu terapije održavanja pemetreksedom treba razmotriti kod bolesnika s neplanocelularnim tumorima koji su u sklopu kemoterapije utemeljene na platini primali pemetreksed i karboplatin/cisplatin.

^e U slučaju odgode(a) doze, peta doza lijeka Tremelimumab AstraZeneca može se primijeniti nakon 16. tjedna, zajedno s durvalumabom.

^f Ako bolesnici prime manje od 4 ciklusa kemoterapije utemeljene na platini, preostale cikluse lijeka Tremelimumab AstraZeneca (do ukupno 5 ciklusa) treba primijeniti nakon završetka liječenja kemoterapijom utemeljenom na platini.

Ne preporučuje se povećavati ni smanjivati dozu lijeka Tremelimumab AstraZeneca u kombinaciji s durvalumabom. Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka kod pojedinog bolesnika, možda će biti potrebno odgoditi ili prekinuti primjenu lijeka (vidjeti Tablicu 2).

U Tablici 2 opisane su smjernice za zbrinjavanje imunološki uzrokovanih nuspojava (vidjeti dio 4.4). Vidjeti i sažetak opisa svojstava lijeka za durvalumab.

Tablica 2: Preporuke za prilagodbe liječenja i zbrinjavanje nuspojava kod primjene lijeka Tremelimumab AstraZeneca u kombinaciji s durvalumabom

Nuspojave	Težina ^a	Prilagodba liječenja	Liječenje kortikosteroidima, osim ako nije drugačije navedeno ^b
Imunološki uzrokovan pneumonitis/intersticijska bolest pluća	2. stupanj	Odgoditi primjenu doze ^c	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	
Imunološki uzrokovan hepatitis	ALT ili AST > 3 i ≤ 5 x GGN ili ukupni bilirubin > 1,5 i ≤ 3 x GGN	Odgoditi primjenu doze ^c	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
	ALT ili AST > 5 i ≤ 10 x GGN	Odgoditi primjenu durvalumaba i trajno prekinuti liječenje lijekom Tremelimumab AstraZeneca	
	Istodobna vrijednost ALT-a ili AST-a > 3 x GGN i ukupnog bilirubina > 2 x GGN ^d	Trajno prekinuti liječenje	
	ALT ili AST > 10 x GGN ili ukupni bilirubin > 3 x GGN		
Imunološki uzrokovan kolitis ili proljev	2. stupanj	Odgoditi primjenu doze ^c	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	
Perforacija crijeva	BILO KOJI stupanj	Trajno prekinuti liječenje	U slučaju sumnje na perforaciju crijeva odmah se posavjetovati s kirurgom
Imunološki uzrokovana hipertireoza, tireoiditis	2. - 4. stupanj	Odgoditi primjenu doze dok bolesnik ne bude klinički stabilan	Simptomatsko liječenje, vidjeti dio 4.8
Imunološki uzrokovana hipotireoza	2. - 4. stupanj	Bez promjena	Uvesti nadomjesno liječenje hormonima štitnjače sukladno kliničkoj indikaciji

Nuspojave	Težina ^a	Prilagodba liječenja	Liječenje kortikosteroidima, osim ako nije drugačije navedeno ^b
Imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda ili hipofizitis/hipopituitarizam	2. - 4. stupanj	Odgoditi primjenu doze dok bolesnik ne bude klinički stabilan	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze, te započeti hormonsko nadomjesno liječenje sukladno kliničkoj indikaciji
Imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1	2. - 4. stupanj	Bez promjena	Uvesti liječenje inzulinom sukladno kliničkoj indikaciji
Imunološki uzrokovana nefritis	2. stupanj uz serumsku razinu kreatinina > 1,5 - 3 x (GGN ili početna vrijednost)	Odgoditi primjenu doze ^c	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
	3. stupanj uz serumsku razinu kreatinina > 3 x početna vrijednost ili > 3 - 6 x GGN; 4. stupanj uz serumsku razinu kreatinina > 6 x GGN	Trajno prekinuti liječenje	
Imunološki uzrokovana osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid)	2. stupanj tijekom > 1 tjedna	Odgoditi primjenu doze ^c	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
	3. stupanj		
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	
Imunološki uzrokovana miokarditis	2. - 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	Uvesti prednizon u dozi od 2 - 4 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze ^e
Imunološki uzrokovana miozitis/polimiozitis	2. ili 3. stupanj	Odgoditi primjenu doze ^{c,f}	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	

Nuspojave	Težina ^a	Prilagodba liječenja	Liječenje kortikosteroidima, osim ako nije drugačije navedeno ^b
Reakcije na infuziju	1. ili 2. stupanj	Privremeno prekinuti infuziju ili smanjiti brzinu njezine primjene	Može se razmotriti premedikacija za profilaksu reakcija na sljedeće infuzije
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	Zbrinuti teške reakcije na infuziju u skladu sa standardima pojedine ustanove, odgovarajućim smjernicama za kliničku praksu i/ili društvenim smjernicama
Infekcija	3. ili 4. stupanj	Odgoditi primjenu doze dok bolesnik ne bude klinički stabilan	
Imunološki uzrokovana mijastenija gravis	2. - 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
Imunološki uzrokovani encefalitis	2. - 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
Ostale imunološki uzrokovane nuspojave ^c	2. ili 3. stupanj	Odgoditi primjenu doze ^c	Uvesti prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje	
Nuspojave koje nisu imunološki uzrokovane	2. i 3. stupanj	Odgoditi primjenu doze dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili početne razine	
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje ^h	

^a Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave, verzija 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; GGN: gornja granica normale.

^b Nakon poboljšanja do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od najmanje mjesec dana. Ako dođe do pogoršanja ili izostane poboljšanje, treba razmotriti povećanje doze kortikosteroida i/ili primjenu dodatnih sistemskih imunosupresiva.

^c Tremelimumab AstraZeneca i/ili durvalumab se nakon privremenog prekida liječenja mogu nastaviti primjenjivati unutar 12 tjedana ako se nuspojave poboljšaju do ≤ 1. stupnja, a doza kortikosteroida smanji na

- ≤ 10 mg prednizona na dan ili ekvivalent. Kad je to primjenjivo, liječenje lijekom Tremelimumab AstraZeneca i durvalumabom treba trajno prekinuti u slučaju rekurentnih nuspojava 3. stupnja.
- ^d Kod bolesnika s nekim drugim uzrokom odstupanja potrebno je slijediti preporuke za povišene vrijednosti AST-a ili ALT-a bez istodobno povišenih vrijednosti bilirubina.
- ^e Ako unatoč primjeni kortikosteroida ne dođe do poboljšanja unutar 2 - 3 dana, treba odmah uvesti dodatnu imunosupresijsku terapiju. Nakon povlačenja nuspojave (poboljšanja do < 1. stupnja), treba početi postupno smanjivati dozu kortikosteroida i nastaviti je smanjivati tijekom najmanje mjesec dana.
- ^f Ako se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja unutar 30 dana ili ako su prisutni znakovi respiratorne insuficijencije, primjenu lijeka Tremelimumab AstraZeneca i durvalumaba treba trajno prekinuti.
- ^g Uključuje imunu trombocitopeniju i pankreatitis.
- ^h Uz izuzetak odstupanja u laboratorijskim nalazima 4. stupnja, kod kojih odluku o prekidu liječenja treba donijeti na temelju popratnih kliničkih znakova/simptoma i kliničke ocjene.

U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane nuspojave potrebno je provesti odgovarajuću ocjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključile druge moguće etiologije.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tremelimumab AstraZeneca kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2). Podaci o bolesnicima u dobi od 75 ili više godina su ograničeni.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka Tremelimumab AstraZeneca kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Nema dovoljno podataka o primjeni kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije da bi se mogle dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Podaci o primjeni kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije su ograničeni. Budući da jetreni procesi u neznatnoj mjeri sudjeluju u klirensu tremelimumaba, ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka Tremelimumab AstraZeneca kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije jer se ne očekuju razlike u izloženosti (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Tremelimumab AstraZeneca namijenjen je za intravensku primjenu, a primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intravenskom infuzijom u trajanju od 1 sata.

Kad se Tremelimumab AstraZeneca primjenjuje u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini, na dan liječenja najprije se primjenjuje Tremelimumab AstraZeneca, zatim durvalumab, a nakon njega kemoterapija utemeljena na platini.

Kad se 5. doza lijeka Tremelimumab AstraZeneca primjenjuje u kombinaciji s durvalumabom i terapijom održavanja pemetreksedom u 16. tjednu, na dan liječenja najprije se primjenjuje Tremelimumab AstraZeneca, zatim durvalumab, a nakon njega terapija održavanja pemetreksedom.

Tremelimumab AstraZeneca, durvalumab i kemoterapija utemeljena na platini primjenjuju se u zasebnim intravenskim infuzijama. I Tremelimumab AstraZeneca i durvalumab primjenjuju se tijekom razdoblja od 1 sata. Za informacije o primjeni kemoterapije utemeljene na platini vidjeti pripadajući sažetak opisa svojstava lijeka. Za informacije o primjeni terapije održavanja pemetreksedom vidjeti pripadajući sažetak opisa svojstava lijeka. Za svaku infuziju treba koristiti zasebne infuzijske vrećice i filtre.

Tijekom 1. ciklusa najprije treba primijeniti Tremelimumab AstraZeneca, a zatim durvalumab približno 1 sat (najviše 2 sata) nakon završetka infuzije lijeka Tremelimumab AstraZeneca. Infuziju kemoterapije utemeljene na platini treba započeti približno 1 sat (najviše 2 sata) nakon završetka infuzije durvalumaba. Ako tijekom 1. ciklusa nema klinički značajnih problema, u sljedećim se ciklusima prema odluci liječnika durvalumab može primijeniti odmah nakon lijeka Tremelimumab AstraZeneca, a vrijeme od završetka infuzije durvalumaba do početka primjene kemoterapije skratiti na 30 minuta.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Imunološki uzrokovan pneumonitis

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom javili su se imunološki uzrokovan pneumonitis ili intersticijska bolest pluća, koji su se definirali kao stanja koja su zahtijevala primjenu sistemskih kortikosteroida i za koje nije utvrđena jasna alternativna etiologija (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa. U slučaju sumnje na pneumonitis potrebno je potvrditi dijagnozu radiološkim oslikavanjem i isključiti druge infektivne i s bolešću povezane etiologije te liječiti bolesnika u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovan hepatitis

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom javio se imunološki uzrokovan hepatitis, koji se definirao kao stanje koje je zahtijevalo primjenu sistemskih kortikosteroida i za koje nije utvrđena jasna alternativna etiologija (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih odstupanja u nalazima jetrenih pretraga prije i periodički tijekom liječenja tremelimumabom u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom te kad je to potrebno prema kliničkoj ocjeni. Imunološki uzrokovan hepatitis treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovan kolitis

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom javili su se imunološki uzrokovan kolitis ili proljev, koji su se definirali kao stanja koja su zahtijevala primjenu sistemskih kortikosteroida i za koje nije utvrđena jasna alternativna etiologija (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom prijavljene su perforacija crijeva i perforacija debelog crijeva. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa/proljeva i perforacije crijeva te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

Imunološki uzrokovana hipotireoza, hipertireoza i tireoiditis

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom javili su se imunološki uzrokovani hipotireoza, hipertireoza i tireoiditis, pri čemu hipotireoza može nastupiti

nakon hipertireoze (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih odstupanja u nalazima testova funkcije štitnjače prije i periodički tijekom liječenja te kad je to potrebno prema kliničkoj ocjeni. Imunološki uzrokovanu hipotireozu, hipertireozu i tireoiditis treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom javila se imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma insuficijencije nadbubrežnih žlijezda. U slučaju simptomatske insuficijencije nadbubrežnih žlijezda bolesnike treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom javila se imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1, koja se u početku može manifestirati kao dijabetička ketoacidoza i koja može biti smrtonosna ako se ne otkrije na vrijeme (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma šećerne bolesti tipa 1. U slučaju simptomatske šećerne bolesti tipa 1 bolesnike treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovan hipofizitis/hipopituitarizam

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom javili su se imunološki uzrokovani hipofizitis ili hipopituitarizam (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma hipofzitisa ili hipopituitarizma. U slučaju simptomatskog hipofzitisa ili hipopituitarizma bolesnike treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovan nefritis

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom javio se imunološki uzrokovan nefritis, koji se definirao kao stanje koje je zahtijevalo primjenu sistemskih kortikosteroida i za koje nije utvrđena jasna alternativna etiologija (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih odstupanja u nalazima testova bubrežne funkcije prije i periodički tijekom liječenja te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovan osip

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom javili su se imunološki uzrokovan osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid), koji su se definirali kao stanja koja su zahtijevala primjenu sistemskih kortikosteroida i za koje nije utvrđena jasna alternativna etiologija (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika liječenih inhibitorima PD-1 prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma ili toksične epidermalne nekrolize. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma osipa ili dermatitisa te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovan miokarditis

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom javio se imunološki uzrokovan miokarditis, koji može biti smrtonosan (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunološki uzrokovanog miokarditisa te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovan pankreatitis

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom javio se imunološki uzrokovan pankreatitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunološki uzrokovanog pankreatitisa te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Ostale imunološki uzrokovane nuspojave

S obzirom na mehanizam djelovanja tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom, mogu se javiti i druge imunološki uzrokovane nuspojave. Kod bolesnika liječenih tremelimumabom u kombinaciji s durvalumabom opažene su sljedeće imunološki uzrokovane nuspojave: mijastenija gravis, miozitis, polimiozitis, meningitis, encefalitis, Guillain-Barréov sindrom, imuna trombocitopenija i neinfektivni cistitis. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Reakcije na infuziju

Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma reakcija na infuziju. Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom prijavljene su teške reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.8). Reakcije na infuziju treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Mjera opreza specifična za bolest

Metastatski NSCLC

Dostupni su ograničeni podaci o starijim bolesnicima (≥ 75 godina) liječenima tremelimumabom u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Preporučuje se pažljivo razmotriti omjer mogućih koristi i rizika tog režima liječenja kod svakog bolesnika pojedinačno.

Bolesnici koji nisu bili uključeni u klinička ispitivanja

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici koji su imali: aktivnu ili prethodno dokumentiranu autoimunu bolest, aktivne i/ili neliječene moždane metastaze, imunodeficienciju u anamnezi, stanja koja su zahtijevala sistemsku imunosupresiju unutar 14 dana prije početka liječenja tremelimumabom ili durvalumabom, uz izuzetak fiziološke doze sistemskih kortikosteroida (≤ 10 mg prednizona na dan ili ekvivalent), nekontroliranu interkurentnu bolest, aktivnu tuberkulozu ili hepatitis B ili C ili HIV infekciju, kao ni bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 30 dana prije ili nakon početka liječenja tremelimumabom ili durvalumabom. Zbog nedostatka podataka, tremelimumab u tim populacijama treba primjenjivati uz oprez nakon pažljivog razmatranja omjera mogućih koristi i rizika kod svakog pojedinog bolesnika.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uz izuzetak fizioloških doza sistemskih kortikosteroida (≤ 10 mg prednizona na dan ili ekvivalent), ne preporučuje se primjena sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva prije početka liječenja tremelimumabom, jer ti lijekovi mogu utjecati na farmakodinamičku aktivnost i djelotvornost tremelimumaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se koristiti nakon uvođenja tremelimumaba za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja interakcija između tremelimumaba i drugih lijekova. Budući da se tremelimumab prvenstveno eliminira proteinskim katabolizmom putem retikuloendotelnog sustava ili dispozicijom vezivanjem za ciljno mjesto, ne očekuju se metaboličke interakcije s drugim lijekovima. Farmakokinetičke interakcije između tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapije utemeljene na platini ocjenjivale su se u ispitivanju POSEIDON, u kojem nisu utvrđene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između tremelimumaba, durvalumaba, nab-paklitaksela, gemcitabina, pemetrekseda, karboplatina ili cisplatina kod njihove istodobne primjene.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja tremelimumabom i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze tog lijeka.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni tremelimumaba kod trudnica. S obzirom na mehanizam djelovanja, tremelimumab može utjecati na očuvanje trudnoće i naškoditi plodu kad se primjenjuje trudnici. U ispitivanjima utjecaja na reprodukciju životinja primjena tremelimumaba skotnim ženama makaki majmuna tijekom razdoblja organogeneze nije bila povezana s toksičnošću za majku niti je imala ikakvih učinaka na očuvanje skotnosti ili razvoj zametka i ploda (vidjeti dio 5.3). Poznato je da ljudski IgG2 prolazi kroz posteljicu barijeru. Primjena tremelimumaba ne preporučuje se kod trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze.

Dojenje

Nema informacija o prisutnosti tremelimumaba u majčinu mlijeku, njegovoj apsorpciji i učincima na dojenče, kao ni o učincima na proizvodnju mlijeka. Ljudski IgG2 izlučuje se u majčino mlijeko. Zbog mogućeg razvoja nuspojava tremelimumaba kod dojenčadi, dojiljama se preporučuje da ne doje tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema podataka o mogućim učincima tremelimumaba na plodnost ljudi ili životinja. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza opažena je infiltracija mononuklearnih stanica u prostati i maternici (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj tih nalaza za plodnost nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tremelimumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost tremelimumaba primijenjenog u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom temelji se na podacima prikupljenima kod 330 bolesnika s metastatskim NSCLC-om. Najčešće (> 20%) nuspojave bile su anemija (49,7%), mučnina (41,5%), neutropenija (41,2%), umor (36,1%), osip (25,8%), trombocitopenija (24,5%) i proljev (21,5%). Najčešće (> 2%) nuspojave ≥ 3 . stupnja bile su neutropenija (23,9%), anemija (20,6%), pneumonija (9,4%), trombocitopenija (8,2%), leukopenija (5,5%), umor (5,2%), povišene vrijednosti lipaze (3,9%), povišene vrijednosti amilaze (3,6%), febrilna neutropenija (2,4%), kolitis (2,1%) i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (2,1%).

Liječenje tremelimumabom prekinuto je zbog nuspojava kod 4,5% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su pneumonija (1,2%) i kolitis (0,9%).

Liječenje tremelimumabom privremeno je prekinuto zbog nuspojava kod 40,6% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida liječenja bile su neutropenija (13,6%), trombocitopenija (5,8%), leukopenija (4,5%), proljev (3,0%), pneumonija (2,7%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (2,4%), umor (2,4%), povišene vrijednosti lipaze (2,4%), kolitis (2,1%), hepatitis (2,1%) i osip (2,1%).

Tablični prikaz nuspojava

Ako nije drugačije naznačeno, u Tablici 3 navodi se incidencija nuspojava kod bolesnika liječenih tremelimumabom u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini u ispitivanju POSEIDON, u kojem je 330 bolesnika primalo tremelimumab. Bolesnici su bili izloženi tremelimumabu tijekom medijana od 20 tjedana.

Nuspojave se navode prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake kategorije organskih sustava nuspojave se navode u padajućem nizu prema učestalosti. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definira se kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave kod bolesnika liječenih tremelimumabom u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini

Tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini			
Pojam	Svi stupnjevi (%)		3. - 4. stupanj (%)
Infekcije i infestacije			
infekcije gornjih dišnih putova ^a	vrlo često	15,5	0,6
pneumonija ^b	vrlo često	14,8	7,3
gripa	često	3,3	0
oralna kandidijaza	često	2,4	0,3
infekcije zuba i mekog tkiva u usnoj šupljini ^c	manje često	0,6	0,3
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
anemija ^d	vrlo često	49,7	20,6
neutropenija ^{d,e}	vrlo često	41,2	23,9
trombocitopenija ^{d,f}	vrlo često	24,5	8,2
leukopenija ^{d,g}	vrlo često	19,4	5,5
febrilna neutropenija ^d	često	3,0	2,1
pancitopenija ^d	često	1,8	0,6
imuna trombocitopenija	manje često	0,3	0
Endokrini poremećaji			
hipotireoza ^h	vrlo često	13,3	0
hipertireoza ⁱ	često	6,7	0
insuficijencija nadbubrežnih žlijezda	često	2,1	0,6
hipopituitarizam/hipofizitis	često	1,5	0,3
tireoiditis ^j	često	1,2	0
insipidni dijabetes	manje često	0,3	0,3
šećerna bolest tipa 1	manje često	0,3	0,3

Pojam	Svi stupnjevi (%)		3. - 4. stupanj (%)
Poremećaji metabolizma i prehrane			
smanjen tek ^d	vrlo često	28,2	1,5
Poremećaji živčanog sustava			
encefalitis ^k	manje često	0,6	0,6
mijastenija gravis ^l	nepoznato		
Guillain-Barréov sindrom ^l	nepoznato		
meningitis ^l	nepoznato		
Srčani poremećaji			
miokarditis ^m	manje često	0,3	0
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
kašalj/produktivni kašalj	vrlo često	12,1	0
pneumonitis ⁿ	često	4,2	1,2
disfonija	često	2,4	0
intersticijska bolest pluća	manje često	0,6	0
Poremećaji probavnog sustava			
mučnina ^d	vrlo često	41,5	1,8
proljev	vrlo često	21,5	1,5
konstipacija ^d	vrlo često	19,1	0
povraćanje ^d	vrlo često	18,2	1,2
stomatitis ^{d,o}	često	9,7	0
povišene vrijednosti amilaze ^l	često	8,5	3,6
bol u abdomenu ^p	često	7,3	0
povišene vrijednosti lipaze ^l	često	6,4	3,9
kolitis ^q	često	5,5	2,1
pankreatitis ^r	često	2,1	0,3
perforacija crijeva ^l	nepoznato		
perforacija debelog crijeva ^l	nepoznato		
Poremećaji jetre i žuči			
povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze/ povišene vrijednosti alanin aminotransferaze ^s	vrlo često	17,6	2,1
hepatitis ^t	često	3,9	0,9
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
alopecija ^d	vrlo često	10,0	0
osip ^u	vrlo često	26,1	1,5
pruritus	vrlo često	10,9	0
dermatitis	manje često	0,6	0
noćno znojenje	manje često	0,6	0
pemfigoid	manje često	0,3	0,3
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
mialgija	često	4,2	0
miozitis	manje često	0,3	0,3
polimiozitis	manje često	0,3	0,3
artralgija	vrlo često	12,4	0,3

Pojam	Svi stupnjevi (%)		3. - 4. stupanj (%)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
povišene vrijednosti kreatinina u krvi	često	6,4	0,3
dizurija	često	1,5	0
nefritis	manje često	0,6	0
neinfektivni cistitis	manje često	0,3	0
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
umor ^d	vrlo često	36,1	5,2
pireksija	vrlo često	16,1	0
periferni edem ^v	često	8,5	0
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			
reakcija na infuziju ^w	često	3,9	0,3

^a Uključuje laringitis, nazofaringitis, faringitis, rinitis, sinusitis, tonzilitis, traheobronhitis i infekciju gornjih dišnih putova.

^b Uključuje pneumoniju uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii*, pneumoniju i bakterijsku pneumoniju.

^c Uključuje zubni absces i zubnu infekciju.

^d Odnosi se samo na nuspojave kemoterapije u ispitivanju POSEIDON.

^e Uključuje neutropeniju i smanjen broj neutrofila.

^f Uključuje smanjen broj trombocita i trombocitopeniju.

^g Uključuje leukopeniju i smanjen broj bijelih krvnih stanica.

^h Uključuje povišene vrijednosti tireostimulirajućeg hormona u krvi i hipotireozu.

ⁱ Uključuje snižene vrijednosti tireostimulirajućeg hormona u krvi i hipertireozu.

^j Uključuje autoimuni tireoiditis i tireoiditis.

^k Uključuje encefalitis i autoimuni encefalitis.

^l Nuspojava nije opažena u ispitivanju POSEIDON, već je prijavljena kod bolesnika koji su primali durvalumab ili tremelimumab + durvalumab u kliničkim ispitivanjima izvan ispitivanja POSEIDON.

^m Uključuje autoimuni miokarditis.

ⁿ Uključuje imunološki uzrokovan pneumonitis i pneumonitis.

^o Uključuje upalu sluznice i stomatitis.

^p Uključuje bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena i bol u slabinama.

^q Uključuje kolitis, enteritis i enterokolitis.

^r Uključuje autoimuni pankreatitis i pankreatitis.

^s Uključuje povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima i povišene vrijednosti transaminaza.

^t Uključuje autoimuni hepatitis, hepatitis, akutni hepatitis, hepatotoksičnost i imunološki uzrokovan hepatitis.

^u Uključuje ekcem, eritem, osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip i pustularni osip.

^v Uključuje periferni edem i periferno oticanje.

^w Uključuje reakciju na infuziju i urtikariju.

Opis odabranih nuspojava

Tremelimumab se povezuje s imunološki uzrokovanim nuspojavama. Većina njih, uključujući teške reakcije, povukla se nakon uvođenja odgovarajuće terapije ili prekida primjene tremelimumaba. Podaci o sljedećim imunološki uzrokovanim nuspojavama temelje se na podacima prikupljenima kod 2280 bolesnika koji su primali tremelimumab u dozi od 75 mg svaka 4 tjedna ili 1 mg/kg svaka 4 tjedna u kombinaciji s durvalumabom u dozi od 1500 mg svaka 4 tjedna, 20 mg/kg svaka 4 tjedna ili 10 mg/kg svaka 2 tjedna. Pojednostosti o značajnim nuspojavama tremelimumaba primijenjenog u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini navedene su ako su opažene klinički važne razlike u odnosu na tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom. Smjernice za zbrinjavanje tih nuspojava opisane su u dijelu 4.4.

Imunološki uzrokovan pneumonitis

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom, imunološki uzrokovan pneumonitis javio se kod 86 (3,8%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 30 (1,3%) bolesnika, događaj 4. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika i događaje 5. stupnja (smrtonosne) kod 7 (0,3%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 57 dana (raspon:

8 - 912 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 79 od 86 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Sedam bolesnika usto je primalo i druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 39 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 51 bolesnika.

Imunološki uzrokovan hepatitis

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom, imunološki uzrokovan hepatitis javio se kod 80 (3,5%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 48 (2,1%) bolesnika, događaje 4. stupnja kod 8 (0,4%) bolesnika i događaje 5. stupnja (smrtonosne) kod 2 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 36 dana (raspon: 1 - 533 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 68 od 80 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Osam bolesnika usto je primalo i druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 27 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 47 bolesnika.

Imunološki uzrokovan kolitis

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom, imunološki uzrokovan kolitis ili proljev javili su se kod 167 (7,3%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 76 (3,3%) bolesnika i događaje 4. stupnja kod 3 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 57 dana (raspon: 3 - 906 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 151 od 167 bolesnika primao je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Dvadeset i dva (22) bolesnika usto su primala i druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 54 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 141 bolesnika.

Kod bolesnika koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom manje su često prijavljene perforacija crijeva i perforacija debelog crijeva.

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

Imunološki uzrokovana hipotireoza

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom, imunološki uzrokovana hipotireoza javila se kod 209 (9,2%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 6 (0,3%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 85 dana (raspon: 1 - 624 dana). Trinaest (13) bolesnika bilo je liječeno sistemskim kortikosteroidima, a 8 od tih 13 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Liječenje je prekinuto kod 3 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 52 bolesnika. Imunološki uzrokovanoj hipotireozu prethodili su imunološki uzrokovana hipertireoza kod 25 bolesnika odnosno imunološki uzrokovan tireoiditis kod 2 bolesnika.

Imunološki uzrokovana hipertireoza

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom, imunološki uzrokovana hipertireoza javila se kod 62 (2,7%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 5 (0,2%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 33 dana (raspon: 4 - 176 dana). Osamnaest (18) bolesnika bilo je liječeno sistemskim kortikosteroidima, a 11 od tih 18 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Pedeset i tri (53) bolesnika morala su primati drugu terapiju (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijevih kanala ili beta-blokator). Jedan je bolesnik prekinuo liječenje zbog hipertireoze. Nuspojava se povukla kod 47 bolesnika.

Imunološki uzrokovan tireoiditis

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom, imunološki uzrokovan tireoiditis javio se kod 15 (0,7%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 57 dana (raspon: 22 - 141 dan). Pet bolesnika bilo je liječeno sistemskim kortikosteroidima, a 2 od tih 5 bolesnika primala su visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Trinaest (13) bolesnika moralo je

primati drugu terapiju, uključujući hormonsku nadomjesnu terapiju, tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijevih kanala ili beta-blokator. Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog imunološki uzrokovanog tireoiditisa. Nuspojava se povukla kod 5 bolesnika.

Imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom, imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda javila se kod 33 (1,4%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 16 (0,7%) bolesnika i događaj 4. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 105 dana (raspon: 20 - 428 dana). Trideset i dva (32) bolesnika bila su liječena sistemskim kortikosteroidima, a 10 od ta 32 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Liječenje je prekinuto kod 1 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 11 bolesnika.

Imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom, imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1 javila se kod 6 (0,3%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika i događaje 4. stupnja kod 2 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 58 dana (raspon: 7 - 220 dana). Svim je bolesnicima bio potreban inzulin. Liječenje je prekinuto kod 1 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 1 bolesnika.

Imunološki uzrokovana hipofizitis/hipopituitarizam

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom, imunološki uzrokovana hipofizitis/hipopituitarizam javio se kod 16 (0,7%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 8 (0,4%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa događaja iznosio je 123 dana (raspon: 63 - 388 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 8 od 16 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Četiri bolesnika morala su primati i endokrinu terapiju. Liječenje je prekinuto kod 2 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 7 bolesnika.

Imunološki uzrokovana nefritis

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom, imunološki uzrokovana nefritis javio se kod 9 (0,4%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 79 dana (raspon: 39 - 183 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 7 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Liječenje je prekinuto kod 3 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 5 bolesnika.

Imunološki uzrokovana osip

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom, imunološki uzrokovana osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid) javili su se kod 112 (4,9%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 17 (0,7%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 35 dana (raspon: 1 - 778 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 57 od 112 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Liječenje je prekinuto kod 10 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 65 bolesnika.

Reakcije na infuziju

Prema bazi objedinjenih podataka o sigurnosti tremelimumaba u kombinaciji s durvalumabom, reakcije na infuziju javile su se kod 45 (2,0%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 2 (< 0,1%) bolesnika. Nije bilo događaja 4. ni 5. stupnja.

Odstupanja u laboratorijskim nalazima

Među bolesnicima liječenima tremelimumabom u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini udio bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja odstupanja u laboratorijskim nalazima do 3. ili 4. stupnja u odnosu na početnu vrijednost bio je sljedeći: 6,2% za povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 5,2% za povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, 4,0% za povišene vrijednosti kreatinina u krvi, 9,4% za povišene vrijednosti amilaze i 13,6% za povišene vrijednosti lipaze. Udio bolesnika kod kojih je početna vrijednost TSH $\leq$ GGN porasla na razinu $>$ GGN iznosio je 24,8%, dok je udio onih kod kojih je početna vrijednost TSH $\geq$ DGN pala na razinu $<$ DGN iznosio 32,9%.

Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, ovaj lijek može imati imunogene učinke. Imunogenost tremelimumaba temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima kod 1337 bolesnika liječenih tremelimumabom u dozi od 75 mg ili 1 mg/kg kod kojih se mogla provesti ocjena prisutnosti protutijela na lijek. Sto četrdeset i tri (143) bolesnika (10,7%) bila su pozitivna na protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja. Neutralizirajuća protutijela na tremelimumab pronađena su kod 8,9% (119/1337) bolesnika. Prisutnost protutijela na lijek nije utjecala na farmakokinetiku tremelimumaba i nije imala primjetnog učinka na sigurnost.

Od 278 bolesnika koji su u ispitivanju POSEIDON primali tremelimumab u dozi od 75 mg u kombinaciji s durvalumabom u dozi od 1500 mg svaka 3 tjedna i kemoterapijom utemeljenom na platini i kod kojih se mogla provesti ocjena prisutnosti protutijela na lijek, 38 (13,7%) bolesnika bilo je pozitivno na protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja. Neutralizirajuća protutijela na tremelimumab pronađena su kod 11,2% (31/278) bolesnika. Prisutnost protutijela na lijek nije imala primjetnog učinka na farmakokinetiku ni sigurnost.

Starije osobe

Među bolesnicima koji su u ispitivanju POSEIDON primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini prijavljene su određene razlike u sigurnosti između starijih ($\geq$ 65 godina) i mlađih bolesnika. Podaci o sigurnosti kod bolesnika u dobi od 75 ili više godina ograničeni su na ukupno 74 bolesnika. Učestalost ozbiljnih nuspojava i prekida primjene bilo kojeg od ispitivanih lijekova zbog nuspojava bila je veća kod 35 bolesnika u dobi od 75 ili više godina koji su primali tremelimumab u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini (45,7% odnosno 28,6%) nego kod 39 bolesnika u dobi od 75 ili više godina koji su primali samo kemoterapiju utemeljenu na platini (35,9% odnosno 20,5%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju tremelimumabom. U slučaju predoziranja potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Druga monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka. ATK oznaka: L01FX20

Mehanizam djelovanja

Antigen 4 povezan s citotoksičnim T-limfocitima (CTLA-4) pretežno se eksprimira na površini T-limfocita. Interakcija između CTLA-4 i njegovih liganda, CD80 i CD86, ograničava aktivaciju izvršnih T-stanica putem nekoliko potencijalnih mehanizama, no prvenstveno ograničavanjem kostimulacijske signalizacije putem CD28.

Tremelimumab je selektivno, potpuno ljudsko IgG2 protutijelo koje blokira interakciju između CTLA-4 i liganda CD80 i CD86 te tako pospješuje aktivaciju i proliferaciju T-stanica, što dovodi do veće raznolikosti T-stanica i pojačane protutumorske aktivnosti.

Primjena inhibitora CTLA-4 tremelimumaba u kombinaciji s inhibitorom PD-L1 durvalumabom poboljšava protutumorski odgovor kod metastatskog raka pluća nemalih stanica. U singeničnim mišjim modelima tumora dvojna blokada PD-L1 i CTLA-4 dovela je do pojačane protutumorske aktivnosti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

NSCLC – ispitivanje POSEIDON

POSEIDON je bilo ispitivanje dizajnirano da bi se ocijenila djelotvornost durvalumaba primijenjenog s lijekom Tremelimumab AstraZeneca ili bez njega u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini. POSEIDON je bilo randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje provedeno kod 1013 bolesnika s metastatskim NSCLC-om čiji tumori nisu imali senzibilizirajuće mutacije receptora epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) ni genomske promjene u kinazi anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK). U ispitivanje su se mogli uključiti bolesnici s histološki ili citološki dokumentiranim metastatskim NSCLC-om. Bolesnici prethodno nisu primali kemoterapiju ni bilo koju drugu sistemsku terapiju za metastatski NSCLC. Prije randomizacije bolesnicima je testom Ventana PD-L1 (SP263) potvrđen status tumorske ekspresije PD-L1. Bolesnici su pri uključivanju u ispitivanje imali funkcionalni status 0 ili 1 prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO)/organizacije ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*).

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali aktivnu ili prethodno dokumentiranu autoimunu bolest, aktivne i/ili neliječene moždane metastaze, imunodeficijenciju u anamnezi, stanja koja su zahtijevala sistemsku imunosupresiju unutar 14 dana prije početka liječenja lijekom Tremelimumab AstraZeneca ili durvalumabom, uz izuzetak fiziološke doze sistemskih kortikosteroida, aktivnu tuberkulozu ili hepatitis B ili C ili HIV infekciju, kao ni bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 30 dana prije ili nakon početka liječenja lijekom Tremelimumab AstraZeneca i/ili durvalumabom (vidjeti dio 4.4).

Randomizacija je bila stratificirana prema ekspresiji PD-L1 u tumorskim stanicama (engl. *tumour cells*, TC) ($TC \geq 50\%$ naspram $TC < 50\%$), stadiju bolesti (stadij IVA naspram stadija IVB prema 8. izdanju kriterija Američkog povjerenstva za rak) i histološkom tipu (neplanocelularni naspram planocelularnog).

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 za primanje jedne od sljedećih terapija:

- Skupina 1: Tremelimumab AstraZeneca 75 mg u kombinaciji s durvalumabom 1500 mg i kemoterapijom utemeljenom na platini svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa, a zatim durvalumab

1500 mg svaka 4 tjedna u monoterapiji. Peta doza lijeka Tremelimumab AstraZeneca 75 mg primjenjivala se u 16. tjednu, zajedno sa 6. dozom durvalumaba.

- Skupina 2: Durvalumab 1500 mg i kemoterapija utemeljena na platini svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa, a zatim durvalumab 1500 mg svaka 4 tjedna u monoterapiji.
- Skupina 3: Kemoterapija utemeljena na platini svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa. Bolesnici su mogli primiti 2 dodatna ciklusa (ukupno 6 ciklusa nakon randomizacije) ako je to bilo klinički indicirano prema ocjeni ispitivača.

Bolesnici su primali jedan od sljedećih kemoterapijskih protokola utemeljenih na platini:

- Neplanocelularni NSCLC
 - Pemetreksed 500 mg/m² plus karboplatin AUC 5-6 mg/ml/min ili cisplatin 75 mg/m² svaka 3 tjedna. Osim u slučajevima kad je to bilo kontraindicirano prema ocjeni ispitivača, mogla se primjenjivati terapija održavanja pemetreksedom.
- Planocelularni NSCLC
 - Gemcitabin 1000 ili 1250 mg/m² 1. i 8. dana plus cisplatin 75 mg/m² ili karboplatin AUC 5-6 mg/ml/min 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa.
- Neplanocelularni ili planocelularni NSCLC
 - Nab-paklitaksel 100 mg/m² 1., 8. i 15. dana plus karboplatin AUC 5-6 mg/ml/min 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa.

Tremelimumab AstraZeneca primjenjivao se u najviše 5 doza, osim u slučaju progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Durvalumab i terapija održavanja pemetreksedom ovisno o histološkim značajkama bolesti (kad je to bilo primjenjivo) nastavili su se primjenjivati do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Ocjene tumora provodile su se u 6. i 12. tjednu nakon randomizacije, a zatim svakih 8 tjedana do potvrđene objektivne progresije bolesti. Preživljenje se ocjenjivalo svaka 2 mjeseca nakon prekida liječenja.

Dvije primarne mjere ishoda u ovom ispitivanju bile su preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) uz durvalumab + kemoterapiju utemeljenu na platini (skupina 2) u odnosu na samo kemoterapiju utemeljenu na platini (skupina 3). Ključne sekundarne mjere ishoda u ovom ispitivanju bile su PFS i OS uz Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + kemoterapiju utemeljenu na platini (skupina 1) u odnosu na samo kemoterapiju utemeljenu na platini (skupina 3). Sekundarne mjere ishoda uključivale su stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora. PFS, ORR i trajanje odgovora ocjenjivalo je zaslijepljeno neovisno središnje ocjenjivačko povjerenstvo (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) prema verziji 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST).

Demografske značajke i početne značajke bolesti bile su dobro ujednačene među ispitivanim skupinama. Početne demografske značajke cjelokupne ispitivane populacije bile su sljedeće: muškarci (76,0%), dob ≥ 65 godina (47,1%), dob ≥ 75 godina (11,3%), medijan dobi 64 godine (raspon: 27 - 87 godina), bijelci (55,9%), Azijci (34,6%), crnci ili Afroamerikanci (2,0%), ostali (7,6%), bolesnici koji nisu bili hispanoameričkog ni latinoameričkog podrijetla (84,2%), aktivni ili bivši pušači (78,0%), funkcionalni SZO/ECOG status 0 (33,4%), funkcionalni SZO/ECOG status 1 (66,5%). Značajke bolesti bile su sljedeće: stadij IVA (50,0%), stadij IVB (49,6%), histološki planocelularna bolest (36,9%), histološki neplanocelularna bolest (62,9%), moždane metastaze (10,5%), ekspresija PD-L1 na ≥ 50% tumorskih stanica (28,8%), ekspresija PD-L1 na < 50% tumorskih stanica (71,1%).

U ispitivanju je utvrđeno statistički značajno poboljšanje OS-a uz Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + kemoterapiju utemeljenu na platini (skupina 1) u odnosu na samo kemoterapiju utemeljenu na platini (skupina 3). Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + kemoterapija utemeljena na platini statistički su značajno poboljšali PFS u odnosu na samo kemoterapiju utemeljenu na platini. Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u nastavku.

Tablica 4. Rezultati za djelotvornost u ispitivanju POSEIDON

	Skupina 1: Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + kemoterapija utemeljena na platini (n=338)	Skupina 3: Kemoterapija utemeljena na platini (n=337)
OS^a		
Broj smrtnih slučajeva (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medijan OS-a (mjeseci) (95% CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95% CI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-vrijednost ^c	0,00304	
PFS^a		
Broj događaja (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95% CI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-vrijednost ^c	0,00031	
ORR, n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Potpun odgovor, n (%)	2 (0,6)	0
Djelomičan odgovor, n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95% CI)^{d,e}	9,5 (7,2; ND)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analiza PFS-a provedena na završni datum prikupljanja podataka 24. srpnja 2019. godine (medijan praćenja od 10,15 mjeseci). Analiza OS-a provedena na završni datum prikupljanja podataka 12. ožujka 2021. godine (medijan praćenja od 34,86 mjeseci). Granične vrijednosti za utvrđivanje djelotvornosti (skupina 1 u odnosu na skupinu 3: PFS: 0,00735; OS: 0,00797; 2-strani test) određene su na temelju Lan-DeMetsove funkcije raspodjele alfa pogreške, koja približno odgovara O'Brien-Flemingovu pristupu. PFS je ocjenjivao BICR na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija.

^b Vrijednosti HR dobivene su primjenom Coxova modela proporcionalnih hazarda stratificiranog prema ekspresiji PD-L1, histološkim značajkama i stadiju bolesti.

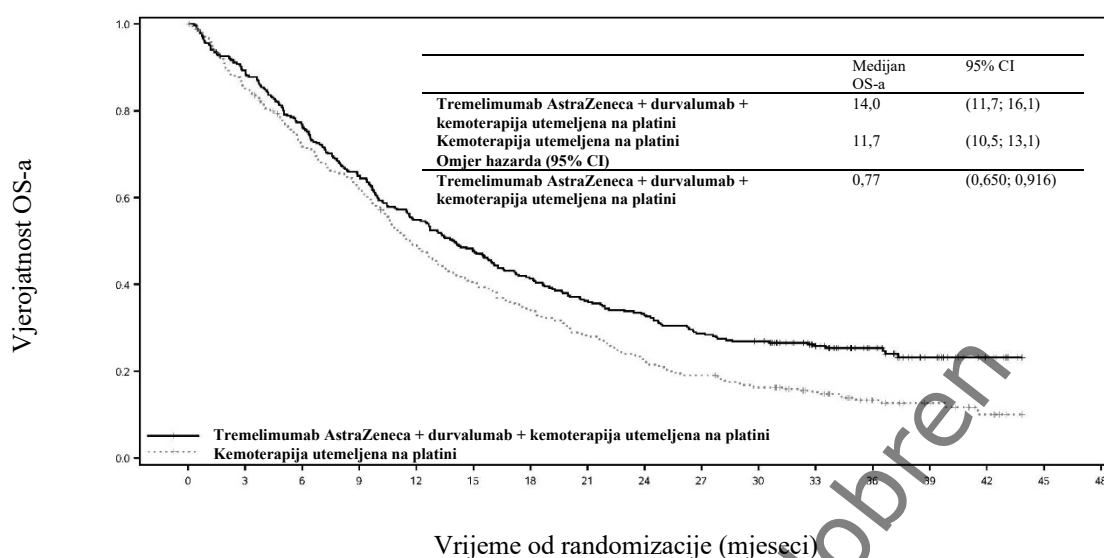
^c 2-strana p-vrijednost temelji se na log-rang testu stratificiranom prema ekspresiji PD-L1, histološkim značajkama i stadiju bolesti.

^d Potvrđen objektivni odgovor.

^e Post-hoc analiza

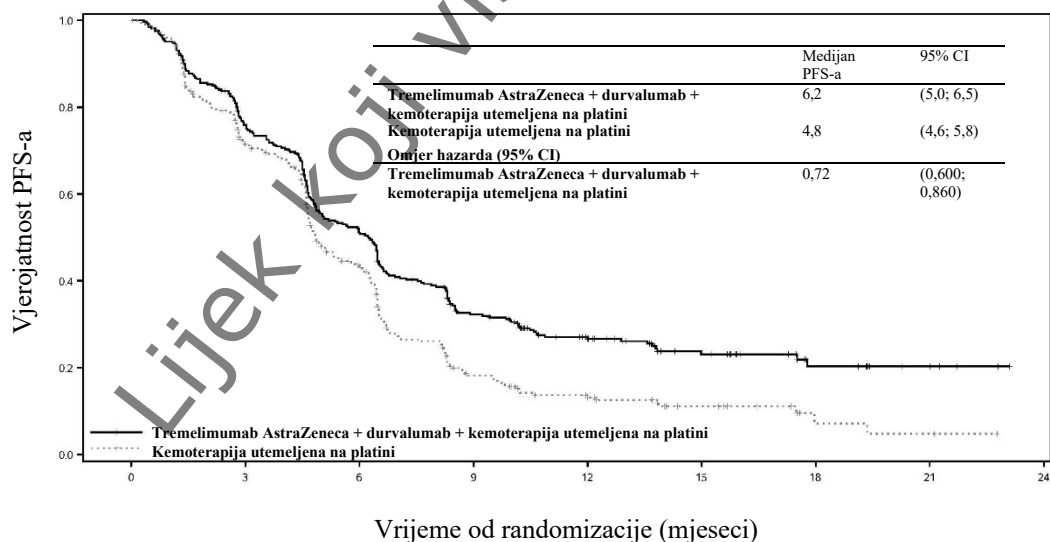
ND = nije dosegnuto; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja OS-a



Broj bolesnika pod rizikom																
Mjesec	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + kemoterapija utemeljena na platini	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Kemoterapija utemeljena na platini	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

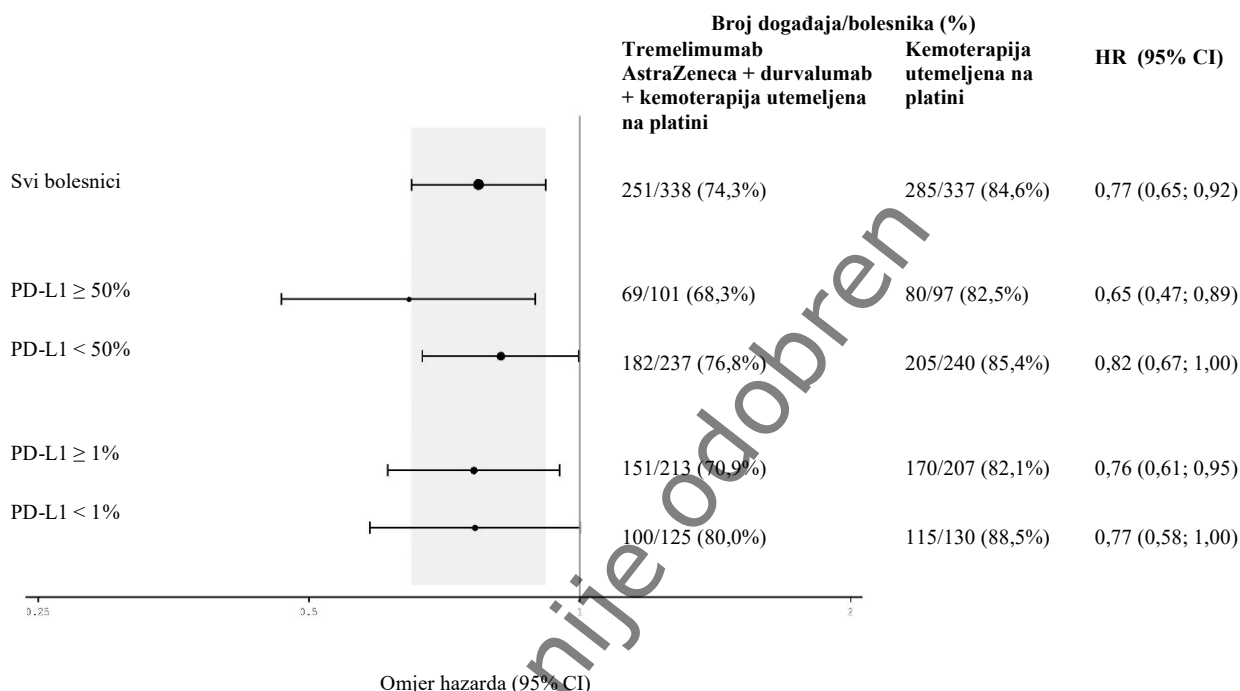
Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a



Broj bolesnika pod rizikom									
Mjesec	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + kemoterapija utemeljena na platini	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Kemoterapija utemeljena na platini	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Na Slici 3 sažeto su prikazani rezultati za djelotvornost, tj. OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 u analizama unaprijed specificiranih podskupina.

Slika 3. Grafikon raspona pouzdanosti za OS prema ekspresiji PD-L1 uz Tremelimumab AstraZeneca + durvalumab + kemoterapiju utemeljenu na platini u odnosu na kemoterapiju utemeljenu na platini



Starija populacija

U ispitivanju POSEIDON ukupno je 75 bolesnika u dobi od ≥ 75 godina bilo uključeno u skupinu koja je primala Tremelimumab AstraZeneca u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini (n=35) ili u onu koja je primala samo kemoterapiju (n=40). U toj je ispitivanoj podskupini uz Tremelimumab AstraZeneca u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini opažen eksploracijski omjer hazarda za OS od 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71) u odnosu na kemoterapiju utemeljenu na platini. Zbog eksploracijske prirode te analize podskupina ne mogu se donijeti nikakvi konačni zaključci, no preporučuje se oprez kad se razmatra primjena tog protokola kod starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tremelimumab AstraZeneca u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje zloćudnih novotvorina (osim tumora središnjeg živčanog sustava te hematopoetskog i limfoidnog tkiva). Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika tremelimumaba ocjenjivala se kod primjene u monoterapiji i u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini.

Farmakokinetika tremelimumaba ispitivala se kod bolesnika koji su primali intravenske doze u rasponu od 75 mg do 750 mg (ili 10 mg/kg) jedanput svaka 4 tjedna ili svakih 12 tjedana u monoterapiji. Farmakokinetička izloženost povećavala se proporcionalno dozi (linearna farmakokinetika) pri dozama ≥ 75 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon približno 12 tjedana. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 1605 bolesnika liječenih

tremelimumabom u monoterapiji ili u kombinaciji s durvalumabom i s kemoterapijom ili bez nje u rasponu doza od ≥ 75 mg (ili 1 mg/kg) svaka 3 ili 4 tjedna, geometrijska srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosila je 6,33 l. Klirens tremelimumaba (CL) primijenjenog u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom s vremenom se smanjivao, pa je geometrijska srednja vrijednost klirensa u stanju dinamičke ravnoteže (CL_{ss}) iznosila 0,309 l/dan; smanjenje CL_{ss} nije se smatralo klinički značajnim. Geometrijska srednja vrijednost terminalnog poluvijeka iznosila je približno 14,2 dana. Primarni putovi eliminacije tremelimumaba su proteinski katabolizam putem retikuloendotelnog sustava ili dispozicija vezivanjem za ciljno mjesto.

Posebne populacije

Dob, spol, rasa

Dob (22 - 97 godina), tjelesna težina (34 - 149 kg), spol, pozitivan status protutijela na lijek, razine albumina, razine LDH-a, razine kreatinina, vrsta tumora, rasa i ECOG/SZO status nisu klinički značajno utjecali na farmakokinetiku tremelimumaba.

Oštećenje funkcije bubrega

Blago (klirens kreatinina [CrCl]: 60 - 89 ml/min) i umjereno (CrCl: 30 - 59 ml/min) oštećenje bubrežne funkcije nije klinički značajno utjecalo na farmakokinetiku tremelimumaba. Utjecaj teškog oštećenja bubrežne funkcije (CrCl: 15 - 29 ml/min) na farmakokinetiku tremelimumaba nije poznat; ne može se utvrditi postoji li potreba za prilagodbom doze. Međutim, budući da se klirens monoklonskih IgG protutijela ne odvija primarno putem bubrega, ne očekuje se da će promjena bubrežne funkcije utjecati na izloženost tremelimumabu.

Oštećenje funkcije jetre

Blago oštećenje jetrene funkcije (bilirubin $\leq$ GGN i AST $>$ GGN ili bilirubin $>$ 1,0 - 1,5 $\times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) nije klinički značajno utjecalo na farmakokinetiku tremelimumaba. Utjecaj umjerenog (bilirubin $>$ 1,5 - 3 $\times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) ili teškog (bilirubin $>$ 3 $\times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) oštećenja jetrene funkcije jetre na farmakokinetiku tremelimumaba nije poznat; ne može se utvrditi postoji li potreba za prilagodbom doze. Međutim, budući da se klirens monoklonskih IgG protutijela ne odvija primarno putem jetre, ne očekuje se da će promjena jetrene funkcije utjecati na izloženost tremelimumabu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija kod životinja

U 6-mjesečnom ispitivanju kronične primjene provedenom na makaki majmunima liječenje tremelimumabom bilo je povezano s o dozi ovisnom incidencijom perzistentnog proljeva i kožnog osipa, krasta i otvorenih rana, koji su ograničavali dozu. Ti su klinički znakovi bili povezani i sa smanjenim tekom i tjelesnom težinom te otečenim perifernim limfnim čvorovima. Histopatološki nalazi u korelaciji s opaženim kliničkim znakovima uključivali su reverzibilnu kroničnu upalu slijepog crijeva i kolona, infiltraciju mononuklearnih stanica u koži i hiperplaziju limfoidnih tkiva.

O dozi ovisno povećanje incidencije i težine infiltracije mononuklearnih stanica, koja je u nekim slučajevima bila praćena upalom mononuklearnih stanica, opaženo je u žlijezdi slinovnici, gušterači (acinusu), štitnjači, doštitnoj žlijezdi, nadbubrežnim žlijezdama, srcu, jednjaku, jeziku, jetrenom periportalnom prostoru, skeletnim mišićima, prostati, maternici, hipofizi, oku (spojnici, izvanočnim mišićima) i moždanom koroidnom spletu. U ovom ispitivanju na životinjama kojima se primjenjivala najniža doza od 5 mg/kg tjedno koja je zahtijevala potpunu skrb nije utvrđena razina izloženosti pri kojoj nema štetnih učinaka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL). Uz tu je dozu sigurnosna granica utemeljena na izloženosti bila triput veća od klinički značajne izloženosti (uzimajući u obzir razlike u potentnosti lijeka kod pojedinih vrsta).

Kancerogenost i mutagenost

Nisu se ocjenjivali kancerogeni ni genotoksični potencijal tremelimumaba.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza opažena je infiltracija mononuklearnih stanica u prostati i maternici. Budući da nisu provedena ispitivanja učinka tremelimumaba na plodnost životinja, klinički značaj tih nalaza za plodnost nije poznat. U ispitivanjima utjecaja na reprodukciju primjena tremelimumaba skotnim ženkama makaki majmuna tijekom razdoblja organogeneze nije bila povezana s toksičnošću za majku ni učincima na gubitak ploda, tjelesnu težinu ploda ili vanjske, visceralne ili skeletne malformacije te težinu odabranih organa ploda.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
trehaloza dihidrat
dinatrijev edetat dihidrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine

Razrijeđena otopina

Dokazane su kemijska i fizička stabilnost pripremljenog lijeka tijekom do 28 dana na temperaturi od 2°C do 8°C i do 48 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C) od trenutka pripreme.

S mikrobiološkog stanovišta, pripremljenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Razrijeđeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C ili dulje od 12 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C), osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Izostanak rasta mikroorganizama u pripremljenoj otopini za infuziju dokazan je tijekom razdoblja do 28 dana na temperaturi od 2°C do 8°C i do 48 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C) od trenutka pripreme.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1,25 ml koncentrata u staklenoj bočici (staklo tipa 1) volumena 2 ml s elastomernim čepom i aluminijskim prstenom s ljubičastim *flip-off* zatvaračem, koja sadrži 25 mg tremelimumaba. Veličina pakiranja: 1 bočica.

15 ml koncentrata u staklenoj bočici (staklo tipa 1) volumena 20 ml s elastomernim čepom i aluminijskim prstenom s tamnoplavim *flip-off* zatvaračem, koja sadrži 300 mg tremelimumaba. Veličina pakiranja: 1 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema otopine

Tremelimumab AstraZeneca dolazi u jednodoznoj bočici i ne sadrži konzervanse, pa se za njegovu pripremu mora koristiti aseptična tehnika.

- Vizualno pregledajte lijek kako biste utvrdili sadrži li čestice i je li promijenio boju. Tremelimumab AstraZeneca bistra je do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice. Nemojte tresti bočicu.
- Izvucite potreban volumen iz bočice(a) lijeka Tremelimumab AstraZeneca i prenesite ga u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%). Promiješajte razrijeđenu otopinu nježno je okrećući. Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 0,1 mg/ml i 10 mg/ml. Nemojte zamrzavati ni tresti otopinu.
- Potreban je oprez kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine.
- Nakon izvlačenja lijeka nemojte ponovno uvoditi iglu u bočicu.
- Bacite sav neupotrijebljen lijek koji je preostao u bočici.

Primjena

- Otopinu za infuziju primijenite intravenski tijekom 60 minuta kroz intravensku liniju koja ima ugrađen (engl. *in-line*) sterilni filtar veličine pora 0,2 ili 0,22 mikrona i male sposobnosti vezanja proteina.
- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove istom infuzijskom linijom.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1712/001 bočica od 25 mg
EU/1/22/1712/002 bočica od 300 mg

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.č stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Tremelimumab AstraZeneca na tržište u pojedinoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i

oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Ta dodatna mjera minimizacije rizika namijenjena je podizanju svijesti i pružanju informacija o simptomima imunološki uzrokovanih nuspojava.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Tremelimumab AstraZeneca stavljen u promet svi liječnici za koje se očekuje da će koristiti Tremelimumab AstraZeneca imaju pristup/dobiju sljedeći materijal koji trebaju dati svojim bolesnicima:

- Karticu za bolesnika

Ključne poruke Kartice za bolesnika uključuju:

- upozorenje da se mogu javiti imunološki uzrokovane nuspojave koje mogu biti ozbiljne (napisano bolesniku razumljivim rječnikom)
- opis simptoma imunološki uzrokovanih nuspojava
- podsjetnik da se u slučaju pojave znakova i simptoma odmah jave zdravstvenom radniku
- mjesto predviđeno za kontaktne podatke liječnika koji je propisao lijek
- podsjetnik da karticu uvijek trebaju nositi sa sobom

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
tremelimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg tremelimumaba.
Jedna bočica od 1,25 ml koncentrata sadrži 25 mg tremelimumaba.
Jedna bočica od 15 ml koncentrata sadrži 300 mg tremelimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, trehaloza dihidrat, dinatrijev edetat dihidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

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

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenski
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1712/001 bočica od 25 mg

EU/1/22/1712/001 bočica od 300 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml sterilni koncentrat
tremelimumab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

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

6. DRUGO

AstraZeneca

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju tremelimumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Tremelimumab AstraZeneca i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Tremelimumab AstraZeneca
3. Kako ćete primiti Tremelimumab AstraZeneca
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tremelimumab AstraZeneca
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tremelimumab AstraZeneca i za što se koristi

Tremelimumab AstraZeneca lijek je za liječenje raka. Sadrži djelatnu tvar tremelimumab, jednu vrstu lijeka koja se zove *monoklonsko protutijelo*. Lijek je oblikovan tako da prepozna specifičnu ciljnu tvar u tijelu. Tremelimumab AstraZeneca djeluje tako da pomaže imunom sustavu u borbi protiv raka.

Tremelimumab AstraZeneca koristi se za liječenje jedne vrste raka pluća (uznapredovalog raka pluća nemalih stanica) kod odraslih osoba. Primjenjuje se u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka (durvalumabom i kemoterapijom).

Budući da ćete Tremelimumab AstraZeneca primiti u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka, važno je da pročitate i uputu o lijeku za te druge lijekove. Ako imate pitanja o tome kako Tremelimumab AstraZeneca djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

2. Što morate znati prije nego primite Tremelimumab AstraZeneca

Ne smijete primiti Tremelimumab AstraZeneca

- ako ste alergični na tremelimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Obratite se svom liječniku ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Tremelimumab AstraZeneca:

- ako imate autoimunu bolest (stanje kod kojega imunostani sustav tijela napada vlastite stanice)
- ako Vam je presađen organ
- ako imate plućnih tegoba ili dišnih tegoba
- ako imate jetrenih tegoba

Ako bi se bilo što od navedenoga moglo odnositi na Vas, **obratite se svom liječniku** prije nego primite Tremelimumab AstraZeneca.

Tijekom liječenja lijekom Tremelimumab AstraZeneca mogu se pojaviti neke **ozbiljne nuspojave**.

Liječnik će Vam možda dati druge lijekove koji sprječavaju pojavu težih komplikacija i pomažu ublažiti simptome. Liječnik će možda odgoditi primjenu sljedeće doze lijeka Tremelimumab AstraZeneca ili obustaviti liječenje lijekom Tremelimumab AstraZeneca. **Odmah recite liječniku** ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- razvoj ili pogoršanje kašlja; nedostatak zraka; bol u prsnom košu (to mogu biti znakovi upale **pluća**)
- mučninu ili povraćanje; smanjen osjećaj gladi; bol na desnoj strani trbuha; žutu boju kože ili bjeloočnica; omamljenost; tamnu mokraću ili povećanu sklonost krvarenju ili nastanku modrica (to mogu biti znakovi upale **jetre**)
- proljev ili učestalije pražnjenje crijeva nego inače; stolice koje su crne, katranaste ili ljepljive i koje sadrže krv ili sluz; jaku bol u trbuhu ili osjetljivost trbuha na dodir (to mogu biti znakovi upale **crijeva** ili puknuća crijeva)
- ubrzane otkucaje srca; izrazit umor; povećanje ili smanjenje tjelesne težine; omaglicu ili nesvjesticu; opadanje kose; osjećaj hladnoće; zatvor; glavobolje koje ne prolaze ili neuobičajene glavobolje (to mogu biti znakovi upale **žlijezda**, naročito štitnjače, nadbubrežnih žlijezda, hipofize ili gušterače)
- jači osjećaj gladi ili žeđi nego inače; učestalije mokrenje; visoke razine šećera u krvi; ubrzano i duboko disanje; smetenost; sladak zadah; sladak ili metalan okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja (to mogu biti znakovi **šećerne bolesti**)
- smanjenu količinu mokraće (to može biti znak upale **hubrega**)
- osip; svrbež; pojavu mjehurića na koži ili vrijedova u ustima ili na drugim vlažnim površinama (to mogu biti znakovi upale **kože**)
- bol u prsnom košu; nedostatak zraka; nepravilne otkucaje srca (to mogu biti znakovi upale **srčanog mišića**)
- bol ili slabost u mišićima ili brzo umaranje mišića (to mogu biti znakovi upale ili drugih tegoba s **mišićima**)
- zimicu ili drhtanje; svrbež ili osip; navale crvenila; nedostatak zraka ili piskanje pri disanju; omaglicu ili vrućicu (to mogu biti znakovi **reakcija na infuziju**)
- napadaje; ukočenost vrata; glavobolju; vrućicu; zimicu; povraćanje; osjetljivost očiju na svjetlost; smetenost i pospanost (to mogu biti znakovi upale **mozga** ili ovojnice koja obavlja mozak i **kralježničnu moždinu**)
- bol; slabost i paralizu šaka, stopala ili ruku (to mogu biti znakovi upale **živaca**, Guillain-Barréova sindroma)
- krvarenje (iz nosa ili desni) i/ili nastanak modrica (to mogu biti znakovi **niskog broja krvnih pločica**)

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma.

Djeca i adolescenti

Tremelimumab AstraZeneca ne smije se koristiti kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Tremelimumab AstraZeneca

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključujući biljne lijekove i lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Trudnoća i plodnost

Ovaj se lijek **ne preporučuje tijekom trudnoće**. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku. Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Tremelimumab AstraZeneca i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze tog lijeka.

Dojenje

Recite liječniku ako dojite. Nije poznato izlučuje li se Tremelimumab AstraZeneca u majčino mlijeko. Liječnik će Vam možda savjetovati da ne dojite tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon primjene posljednje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Tremelimumab AstraZeneca utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ako se pojave nuspojave koje utječu na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja, budite oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

Tremelimumab AstraZeneca sadrži malu količinu natrija

Tremelimumab AstraZeneca sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako ćete primiti Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca primat ćete u bolnici ili klinici pod nadzorom iskusnog liječnika. Tremelimumab AstraZeneca primjenjuje se u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom.

Preporučena doza:

- Ako Vaša tjelesna težina iznosi 34 kg ili više, doza je 75 mg svaka 3 tjedna.
- Ako Vaša tjelesna težina iznosi manje od 34 kg, doza je 1 mg po kg tjelesne težine svaka 3 tjedna.

Liječnik će Vam dati Tremelimumab AstraZeneca ukapavanjem u venu (infuzijom) tijekom razdoblja od približno 1 sata.

Obično se primjenjuje ukupno 5 doza lijeka Tremelimumab AstraZeneca. Prve 4 doze primjenjuju se u 1., 4., 7. i 10. tjednu. Peta se doza obično primjenjuje 6 tjedana kasnije, u 16. tjednu. Vaš će liječnik odlučiti koliko točno ciklusa liječenja trebate primiti.

Kad Tremelimumab AstraZeneca primete u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom, najprije ćete primiti Tremelimumab AstraZeneca, zatim durvalumab, a nakon njega kemoterapiju.

Ako propustite termin za primjenu lijeka Tremelimumab AstraZeneca

Vrlo je važno je da ne propustite primiti dozu ovog lijeka. Ako propustite termin za primjenu lijeka, **odmah nazovite svog liječnika** i dogovorite novi termin.

Ako imate dodatnih pitanja o liječenju, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Tijekom liječenja lijekom Tremelimumab AstraZeneca mogu se pojaviti neke ozbiljne nuspojave. Za detaljan popis tih nuspojava **pogledajte dio 2.**

Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava koje su prijavljene u kliničkom ispitivanju u kojem su bolesnici primali Tremelimumab AstraZeneca u kombinaciji s durvalumabom i kemoterapijom:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcija gornjih dišnih putova
- plućna infekcija (upala pluća)
- nizak broj crvenih krvnih stanica
- nizak broj bijelih krvnih stanica
- nizak broj krvnih pločica
- smanjena aktivnost štitnjače, koja može izazvati umor ili povećanje tjelesne težine
- smanjen tek
- kašalj
- mučnina
- proljev
- povraćanje
- zatvor
- odstupanja u nalazima pretraga za ocjenjivanje funkcije jetre (povišene razine aspartat aminotransferaze, povišene razine alanin aminotransferaze)
- opadanje kose
- kožni osip
- svrbež
- bol u zglobovima (artralgija)
- umor ili slabost
- vrućica

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bolest nalik gripi
- gljivična infekcija u usnoj šupljini
- nizak broj bijelih krvnih stanica praćen znakovima vrućice
- nizak broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i krvnih pločica (pancitopenija)
- prekomjerna aktivnost štitnjače, koja može izazvati ubrzane otkucaje srca ili smanjenje tjelesne težine
- snižene razine hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde, što može izazvati umor
- smanjena aktivnost hipofize; upala hipofize
- upala štitnjače (tireoiditis)
- upala pluća (pneumonitis)
- promuklost (disfonija)
- upala usta ili usana
- odstupanja u nalazima pretraga za ocjenjivanje funkcije gušterače
- bol u trbuhu
- upala crijeva (kolitis)
- upala gušterače (pankreatitis)
- upala jetre koja može uzrokovati mučninu ili smanjen osjećaj gladi (hepatitis)
- bol u mišićima (mialgija)
- odstupanja u nalazima pretraga za ocjenjivanje funkcije bubrega (povišene razine kreatinina u krvi)
- bolno mokrenje (dizurija)
- oticanje nogu (periferni edem)
- reakcija na infuziju lijeka, koja može uzrokovati vrućicu ili navale crvenila

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- infekcije zuba i mekih tkiva u usnoj šupljini
- nizak broj krvnih pločica praćen znakovima prekomjernog krvarenja i nastanka modrica (imuna trombocitopenija)
- insipidni dijabetes
- šećerna bolest tipa 1
- upala mozga (encefalitis)

- upala srca (miokarditis)
- nastanak ožiljaka na plućnom tkivu
- stvaranje mjehurića na koži
- noćno znojenje
- upala kože
- upala mišića (miozitis)
- upala mišića i krvnih žila
- upala bubrega (nefritis), koja može smanjiti količinu mokraće
- upala mokraćnog mjehura (cistitis). Znakovi i simptomi mogu uključivati često i/ili bolno mokrenje, nagon na mokrenje, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem dijelu trbuha.

Druge prijavljene nuspojave čija je učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- stanje kod kojega mišići postaju slabi i brzo se umaraju (mijastenija gravis)
- upala živaca (Guillain-Barréov sindrom)
- upala ovojnice oko kralježnične moždine i mozga (meningitis)
- puknuće crijeva (perforacija crijeva)

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tremelimumab AstraZeneca

Tremelimumab AstraZeneca primat ćete u bolnici ili klinici, a za njegovo će čuvanje biti odgovoran zdravstveni radnik.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se ne smije primijeniti ako je mutan, ako je promijenio boju ili ako sadrži vidljive čestice.

Preostala neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tremelimumab AstraZeneca sadrži

Djelatna tvar je tremelimumab.

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 20 mg tremelimumaba.

Jedna bočica sadrži ili 300 mg tremelimumaba u 15 ml koncentrata ili 25 mg tremelimumaba u 1,25 ml koncentrata.

Drugi sastojci su: histidin, histidinklorid hidrat, trehaloza dihidrat, dinatrijev edetat dihidrat (pogledajte odlomak „Tremelimumab AstraZeneca sadrži malu količinu natrija“ u dijelu 2.), polisorbit 80, voda za injekcije.

Kako Tremelimumab AstraZeneca izgleda i sadržaj pakiranja

Tremelimumab AstraZeneca koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) je sterilna, bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina koja ne sadrži konzervanse ni vidljive čestice.

Dostupan je u pakiranjima koja sadrže 1 staklenu bočicu s 1,25 ml koncentrata ili 1 staklenu bočicu s 15 ml koncentrata.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Limited
Tel: +44 1582 836 836

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema i primjena infuzije

- Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li čestice i jesu li promijenili boju. Koncentrat je bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina koja ne sadrži vidljive čestice. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice.
- Nemojte tresti bočicu.
- Izvucite željeni volumen koncentrata iz bočice(a) i prenesite ga u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%) da biste dobili razrijeđenu otopinu čija se konačna koncentracija kreće u rasponu od 0,1 do 10 mg/ml. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježno je okrećući.

- Lijek primijenite odmah nakon razrjeđivanja. Razrijeđena otopina ne smije se zamrznuti. Ako se ne primijeni odmah, ukupno vrijeme od probijanja čepa bočice do početka primjene ne smije biti dulje od 24 sata ako se lijek čuva na temperaturi od 2°C do 8°C odnosno dulje od 12 sati ako se čuva na sobnoj temperaturi (do 25°C). Ako se vrećica za intravensku infuziju čuva u hladnjaku, mora se pričekati da se prije primjene ugrije na sobnu temperaturu. Otopinu za infuziju primijenite intravenski tijekom razdoblja od 1 sata koristeći ugrađen (engl. *in-line*) sterilni filter veličine pora 0,2 ili 0,22 mikrona koji ima malu sposobnost vezanja proteina.
- Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove istom infuzijskom linijom.
- Tremelimumab AstraZeneca namijenjen je za primjenu samo jedne doze. Bacite sav neupotrijebljen lijek koji je preostao u bočici.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Lijek koji više nije odobren